



UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO
Fundação instituída nos termos da lei nº 5.152, de 21/10/1966 – São Luís – MA
Agência de Inovação, Empreendedorismo, Pesquisa, Pós-Graduação e
Internacionalização
Centro de Ciências de Imperatriz – CCIIm
Programa de Pós-graduação em Ciência dos Materiais - PPGCM



FRANCISCO DÂNIO CORNÉLIO RIBEIRO

**ESTUDO TEÓRICO-EXPERIMENTAL DE PROPRIEDADES FÍSICO-
QUÍMICAS DO COCRISTAL L-TRIPTOFANO-(E)-ÁCIDO-2-BUTENODIÓICO
HIDRATADO**

Orientador: prof. Dr. Pedro de Freitas Façanha Filho

Imperatriz – MA,

2024.

FRANCISCO DÂNIO CORNÉLIO RIBEIRO

ESTUDO TEÓRICO-EXPERIMENTAL DE PROPRIEDADES FÍSICO-
QUÍMICAS DO COCRISTAL L-TRIPTOFANO-(E)-ÁCIDO-2-BUTENODIÓICO
HIDRATADO

Dissertação apresentada à coordenação do Programa de Pós-Graduação em Ciência dos Materiais, da Universidade Federal do Maranhão, como requisito parcial para a obtenção do título de mestre em Ciência dos Materiais.

Orientador: prof. Dr. Pedro de Freitas Façanha Filho

IMPERATRIZ – MA,

2024

Ficha gerada por meio do SIGAA/Biblioteca com dados fornecidos pelo(a) autor(a).
Diretoria Integrada de Bibliotecas/UFMA

Ribeiro, Francisco Dânio Cornélio.

Estudo teórico-experimental de propriedades físico-químicas do cocristal L-triptofano-E-ácido-2-butenodiolico hidratado / Francisco Dânio Cornélio Ribeiro. - 2024.

136 p.

Orientador(a): Pedro de Freitas Façanha Filho.

Dissertação (Mestrado) - Programa de Pós-graduação em Ciência dos Materiais/ccim, Universidade Federal do Maranhão, Imperatriz, 2024.

1. Cocristal. 2. Taf. 3. Mecanossíntese. 4. Espectroscopia Raman e Ir. 5. Modelagem Molecular. I. Façanha Filho, Pedro de Freitas. II. Título.



UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO - UFMA
Centro de Ciências de Imperatriz - CCIM
Programa Pós-Graduação em Ciência dos Materiais - PPGCM



Membros da comissão julgadora da defesa da dissertação de mestrado do aluno **Francisco Dânio Cornélio Ribeiro** apresentada e aprovada ao Programa de Pós-graduação em Ciência dos Materiais (PPGCM), em 28/11/2024.

COMISSÃO JULGADORA:

- Prof. Dr. Pedro de Freitas Façanha Filho (PPGCM/UFMA)- Presidente e Orientador.
- Prof. Dr. Jonhatam de Oliveira Carvalho (UFMA)- Avaliador externo.
- Prof. Dr. Mateus Ribeiro Lage (PPGCM/UFMA)-Avaliador interno.

OBS.: Ata de defesa com as respectivas assinatura dos membros encontra-se na coordenação do programa da unidade.

A DEUS, pela majestosa glória divina da criação!

AGRADECIMENTOS

A Deus, por possibilitar todos os acontecimentos que me trouxeram até aqui, desde o meu nascimento, por todas as janelas abertas em minha vida e por me presentear com alguns bons amigos.

Aos meus pais, Luiz e Lucia, pessoas com imenso coração e de caráter invejável, por todas as lutas até aqui traçadas e vencidas com êxito, por me educarem e me moldarem com o máximo possível de valores e virtudes, me ensinando o que é ser honesto, idôneo, justo, sincero, honrável, firme e, acima de tudo, respeitoso com as diferenças, independentemente das condições sociais, étnicas, religiosas ou econômicas. A eles dedico este trabalho.

Aos meus seis irmãos (Carliane, Daniel, Danilo, Darley, Darlieudo, Darliene), pelo apoio e pelo incentivo.

Aos meus amigos, Aline Alves, Hilton Beserra, Nathanael Batista e Wallis Sousa, que vivenciaram comigo os desafios e me ajudaram a vencê-los. Agradeço o carinho, o apoio, o acolhimento, a paciência, os ensinamentos e a vivência.

Ao professor Dr. Pedro de Freitas Façanha Filho, pela orientação. Muito obrigado!

Ao Dr. Jhonatam de Oliveira Carvalho, pelos diversos momentos de ajuda e pela disponibilidade excepcional em diversas ocasiões.

Aos colegas do Laboratório de Espectroscopia Raman (LER): Me. Adriano, Me. Alexandre, Bárbara, Bruno, Dr. Carlos Alberto, Me. Danilo, Gilson, Lendeson, Me. Ronaldo e Me. Weldem, pela boa convivência durante este período de mestrado.

Ao Laboratório de Difração de Raios X (LDRX), em especial ao Me. Jailton Romão, pelas diversas medidas de DRX, e ao professor Dr. Adenilson Oliveira, pela supervisão e coordenação.

Ao Laboratório de Espectroscopia Óptica e Fototérmica (LEOF), em especial ao Dr. Otávio Cândido e à Dra. Maria Nayane, pela realização das medidas de FT-IR, e aos professores Dr. Alysson Steimacher e à Dra. Franciana Pedrochi pela supervisão e coordenação.

Ao Laboratório de Análises Térmicas (LAT), em especial ao Me. Henrique Queiroz e ao Me. Raychiman Douglas, pelas medidas térmicas, e ao professor Dr. Paulo Roberto pela supervisão e coordenação.

Ao Laboratório de Materiais Metálicos (LMM), em especial à Me. Jessica Kamilly pelo auxílio no uso do moinho de alta energia, aos colegas Erick e Alefe pelos bons momentos de descontração, e à Dra. Luzeli Moreira pela supervisão e coordenação.

Ao Grupo de Pesquisa em Modelagem Molecular (GMMol), em especial ao professor Dr. Mateus Ribeiro pela supervisão e coordenação.

Ao meu amigo Wallis, mais uma vez, pela valiosa ajuda na realização dos cálculos de DFT e nos estudos de *docking* molecular.

Ao Digital Research Aliance of Canadá, pela parceria nos cálculos de DFT, através do uso dos *clusters*.

Aos órgãos de fomento, CAPES (pela concessão da bolsa), FAPEMA e CNPQ, bem como à Universidade Federal do Maranhão, por me possibilitar a continuidade no meio acadêmico, e ao Instituto Federal do Ceará, por me mostrar o quão interessante é compreender os fenômenos químicos, entendendo a real importância de ser um pesquisador.

Aos membros da banca, pela disponibilidade em contribuir com o trabalho, por meio de sugestões importantes.

“Cada piloto tem o seu limite. O meu é um pouco acima do dos outros.”

- AYRTON SENNA.

“Lealdade é uma via de mão dupla; se estou pedindo a sua, vai receber a minha.”

- HARVEY SPECTER.

“Creio firmemente em uma lei de compensação. As verdadeiras recompensas são sempre proporcionais ao esforço e aos sacrifícios feitos.”

- NIKOLLA TESLA.

“O que fazemos em vida ecoa na eternidade.”

- MÁXIMUS DÉCIMUS MERIDIUS.

RESUMO

Neste trabalho, foram obtidos monocristais de L-triptofano-ácido-fumárico-água (TAF) pelo método de evaporação lenta do solvente, enquanto policristais de TAF foram sintetizados pelo processo mecanoquímico. Algumas propriedades físico-químicas, incluindo os mapas de potencial eletrostático e análise vibracional, foram investigadas por meio da teoria do funcional da densidade (DFT). Adicionalmente, as propriedades estruturais e vibracionais foram elucidadas por difração de raios X no pó (DRXP), espectroscopia Raman e espectroscopia no infravermelho (FT-IR). Além disso, a análise da superfície de Hirshfeld foi conduzida utilizando o arquivo no formato CIF. Estudos de acoplamento molecular também foram realizados para prever a interação de TAF com o sítio ativo da proteína Ciclooxygenase-2 (COX-2). Os resultados mostraram que o processo de síntese mecanoquímica apresentou vantagens significativas em relação à síntese convencional por evaporação lenta, incluindo maior rendimento percentual, menor tempo de obtenção e redução no consumo de solvente. O estudo estrutural por DRXP indicou que TAF cristaliza no sistema cristalino monoclinico com grupo espacial C2 (P2₁). Os difratogramas refinados pelo método Rietveld mostraram que os cristais de TAF obtidos apresentaram boa concordância com os padrões relatados. Os resultados dos cálculos DFT foram consistentes com os dados experimentais, contribuindo para a atribuição segura de bandas de IR e Raman na caracterização do material. Além disso, os cálculos DFT permitiram a elucidação das propriedades eletrônicas do trímero de TAF, através dos mapas de potencial eletrostático, sendo possível a análise de regiões nucleofílicas e eletrofílicas. Os índices de reatividade calculados para os precursores apontam bons níveis de estabilidade química, assinalando que o material formado através da interação entre as moléculas de ácido fumárico e L-triptofano pode apresentar propriedades biológicas interessantes. Notavelmente, os espectros IR e Raman teóricos mostraram boa concordância com os resultados experimentais. As superfícies de Hirshfeld revelaram a natureza das interações intermoleculares visualizadas e mapeadas na superfície de TAF, identificando que as ligações de hidrogênio (O...H) representam as principais interações responsáveis pelo empacotamento atômico na rede cristalina. Os estudos de acoplamento molecular sugeriram que TAF possui energia livre de ligação (-10,68 kcal.mol⁻¹) e constante de inibição (1,48e+01) mais favoráveis do que os inibidores comerciais Ketorolac, Indometacina, Celecoxib e Etodolac, bem como os precursores ácido fumárico e L-triptofano. Por fim, as principais interações ligante-receptor identificadas incluem ligações π -sigma (VAL-523), π -alquil (LEU-352, ALA-527 e VAL-349) e de hidrogênio (GLY-526), sugerindo que TAF pode ser uma alternativa eficaz como inibidor da enzima COX-2.

Palavras-chave: Cocrystal, TAF, Mecanossíntese, Espectroscopia Raman e IR, Modelagem molecular.

ABSTRACT

In this study, single crystals of L-tryptophan-fumaric acid-water (LTFAW) were obtained using the slow solvent evaporation method, while LTFAW polycrystals were synthesized by mechanochemical method. The physicochemical properties, including electrostatic potential maps and vibrational analysis, were investigated using density functional theory (DFT). Structural and vibrational properties were elucidated through powder X-ray diffraction (PXRD), Raman spectroscopy, and infrared spectroscopy (FT-IR). Hirshfeld surface analysis was performed using the CIF file format, and molecular docking studies were conducted to predict the interaction of LTFAW with the active site of the Cyclooxygenase-2 (COX-2) protein. The results demonstrated that the mechanochemical synthesis process offered significant advantages over the conventional slow evaporation method, including higher yield, reduced synthesis time, and decreased solvent consumption. Structural studies by PXRD indicated that LTFAW crystallizes in a monoclinic crystal system with space group C2 (P2₁), and Rietveld refinements revealed good agreement with reported standards. DFT calculations were consistent with experimental data, supporting the reliable assignment of IR and Raman bands, and enabling the elucidation of electronic properties of LTFAW trimers through electrostatic potential maps, highlighting nucleophilic and electrophilic regions. Reactivity indices calculated for the precursors suggested good chemical stability, indicating that the material formed through the interaction of fumaric acid and L-tryptophan molecules may exhibit interesting biological properties. Theoretical IR and Raman spectra aligned well with experimental results, and Hirshfeld surface analysis identified hydrogen bonds (O...H) as the primary interactions responsible for atomic packing in the crystal lattice. Molecular docking studies suggested that LTFAW has a binding free energy ($-10.68 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$) and inhibition constant ($1.48\text{e}+01$) more favorable than commercial inhibitors Ketorolac, Indomethacin, Celecoxib, and Etodolac, as well as the fumaric acid and L-tryptophan precursors. Key ligand-receptor interactions included π -sigma (VAL-523), π -alkyl (LEU-352, ALA-527, and VAL-349), and hydrogen bonds (GLY-526), suggesting that LTFAW could be an effective alternative as a COX-2 enzyme inhibitor.

Keywords: Cocrystal, LTFAW, Mechanochemical synthesis, Raman and IR spectroscopies, Molecular modeling.

PARTICIPAÇÃO EM EVENTOS CIENTÍFICOS

- ❖ IV Conferência Internacional de Cooperação entre Academia e Indústria. São Luís - MA, 2023.
- ❖ I Escola de Física da Matéria Condensada Professor Josué Mendes Filho. Quixadá – CE, 2023.

TRABALHOS APRESENTADOS EM EVENTOS

- ❖ **RIBEIRO, F. D. C.**; CARVALHO, J. O.; FAÇANHA FILHO, P. F. Síntese e caracterização estrutural, térmica e vibracional de cristais de L-triptofano com ácido fumárico. IV Conferência Internacional de Cooperação entre Academia e Indústria (ICAIC). São Luís - MA, 2023.
- ❖ da SILVA, H. B.; COSTA, A. S.; **RIBEIRO, F. D. C.**; CARVALHO, J. O.; FAÇANHA FILHO, P. F.; da SILVA FILHO, J. G. Investigação experimental das propriedades estruturais, térmicas e vibracionais do sal malonato de L-fenilalanina *L-fenilalaninium*. I Escola de Física da Matéria Condensada Professor Josué Mendes Filho (EFiMaC). Quixadá – CE, 2023.
- ❖ da SILVA, H. B.; RODRIGUES, F. W. S.; **RIBEIRO, F. D. C.** Adsorção de atrazina em complexo polieletrólítico de quitosana: investigação de protonação e influência de sais nas contribuições atômicas. I Escola de Física da Matéria Condensada Professor Josué Mendes Filho (EFiMaC). Quixadá – CE, 2023.

❖

PATENTES DEPOSITADAS

- ❖ **RIBEIRO, F. D. C.**; CARVALHO, J. O.; OLIVEIRA NETO, J. G. D.; FRANCA, J. K. P.; SILVA, L. M. D.; FAÇANHA FILHO, P. D. F. **Nova rota de síntese de L-triptofano com ácido fumárico hidratado.** Depositante(s): Universidade Federal do Maranhão; Instituto Federal do Maranhão. BR 10 2024 003752 9. Depósito: 26 fev. 2024.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Representação da estrutura geral de um aminoácido.	23
Figura 2. Representação geral de um aminoácido nas suas formas isoméricas L e D.	24
Figura 3. Representação das estruturas químicas dos 20 aminoácidos padrões.	25
Figura 4. Estrutura geral de um ácido dicarboxílico.	28
Figura 5. Estrutura química dos ácidos maleico e fumárico.	30
Figura 6. Tipos de nucleação envolvidos no crescimento de cristais.	33
Figura 7. Diagrama de saturação-supersaturação para uma solução qualquer.	34
Figura 8. Célula unitária do cristal de TAF (a) e a sua estrutura química (b).	39
Figura 9. Representação da difração de raios X segundo a Lei de Bragg.	44
Figura 10. Representação das curvas TG (a), DTA (b) e DSC (c).	51
Figura 11. Movimentos vibracionais em íons e moléculas.	53
Figura 12. Ilustração do espalhamento Raman e Rayleigh.	59
Figura 13. Diagrama de Jablonsky para o espalhamento Rayleigh e Raman.	60
Figura 14. Superfície de Hirshfeld para o L-triptofano sob diferentes perspectivas.	66
Figura 15. Superfície de Hirshfeld do L-triptofano, mapeadas em função de d_e (a), d_i (b), índice de forma (c) e curvatura (d).	66
Figura 16. Gráficos de impressão digital 2D do L-triptofano.	67
Figura 17. Vazios cristalinos da célula unitária do L-triptofano sob diferentes perspectivas.	68
Figura 18. Fluxograma contendo as etapas de caracterização do cristal TAF.	72
Figura 19. Metodologia experimental de síntese do cristal TAF via evaporação lenta do solvente.	73
Figura 20. Metodologia experimental de síntese dos policristais TAF via mecanossíntese.	74
Figura 21. Composto TAF crescido pelo método de evaporação lenta (a) e por mecanossíntese (b).	79
Figura 22. Refinamento Rietveld do composto TAF obtido via evaporação lenta (a) e por mecanossíntese (b), sob condições ambiente.	81
Figura 23. Célula unitária (a) e trímero de TAF obtida a partir do <i>CIF</i> (b).	82
Figura 24. Curvas TG/DTA de TAFEL (a) e TAFMS (b).	84
Figura 25. Curva DSC para TAFMS.	85
Figura 26. Geometria obtida experimentalmente via DRX (a) e otimizada a partir dos cálculos DTF em (b) vácuo e (c) água.	87

Figura 27. Mapas de potencial eletrostático com superfície sólida e transparente, obtidos para os compostos de partida (a e b), calculados somente em gás, e a partir do trímero de TAF calculada em fase gás (c) e em água (d).	89
Figura 28. Diagrama HOMO-LUMO dos precursores (a) ácido fumárico e (b) L-triptofano, com geometrias otimizadas em água.	91
Figura 29. Superfície de Hirshfeld, mapeadas em função de d_{norm} , exibindo ligações de hidrogênio e contatos curtos entre unidades de TAF.	94
Figura 30. Superfícies de Hirshfeld de TAF, mapeadas em função de d_i , d_e , índice de forma e curvatura.	95
Figura 31. Gráficos de impressão digital 2D e contribuição percentual das interações em TAF.	96
Figura 32. Vazios cristalinos de TAF ao longo do eixo b na célula unitária.	97
Figura 33. Um trímero de TAF com numeração atômica usada nas atribuições vibracionais no IR e Raman.	98
Figura 34. Espectros vibracionais no IR (calculado e experimental) para TAF. Em (a) a região de 400 a 2000 cm^{-1} . Em (b) a região de 2000 a 4000 cm^{-1}	99
Figura 35. Espectro Raman (calculado e experimental) de TAF, à temperatura ambiente, na faixa espectral de 55 cm^{-1} a 670 cm^{-1}	101
Figura 36. Espectro Raman (calculado e experimental) de TAF, à temperatura ambiente, na faixa espectral de 670 cm^{-1} a 1305 cm^{-1}	103
Figura 37. Espectro Raman (calculado e experimental) de TAF, à temperatura ambiente, na faixa espectral de 1305 cm^{-1} a 1725 cm^{-1}	104
Figura 38. Espectro Raman (calculado e experimental) de TAF, à temperatura ambiente, na faixa espectral de 2830 cm^{-1} a 3350 cm^{-1}	105
Figura 39. (a) Configuração de acoplamento molecular global de TAF no receptor COX-2; (b) ilustração tridimensional (3D) da interação de TAF com resíduos de aminoácidos e suas ligações de hidrogênio; (c) resíduos de aminoácidos presentes no sítio de interação da COX-2 e sua interação com o ligante TAF; (d) representação bidimensional (2D) da interação de TAF com os resíduos de aminoácidos do receptor COX-2.	112
Figura 40. Configurações de acoplamento molecular da unidade de TAF, L-triptofano e ácido fumárico no receptor COX-2: interação de resíduos de aminoácidos pertinentes de COX-2 em TAF (a), L-triptofano (b) e ácido fumárico (c); ligações de hidrogênio entre o receptor e os ligantes TAF (d), L-triptofano (e) e ácido fumárico (f); interações hidrofóbicas envolvendo o receptor e os ligantes TAF (g), L-triptofano (h) e ácido fumárico (i).	114

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Parâmetros de rede obtidos para o cristal de TAF.	38
Tabela 2. Comprimentos e ângulos das ligações entre os átomos hidrogênio e demais átomos presentes na célula unitária do cristal de TAF.	40
Tabela 3. Dados estruturais e cristalográficos dos compostos TAF.	82
Tabela 4. Informações térmicas dos cristais TAF.	86
Tabela 5. Descritores globais de reatividade química do ácido fumárico e do L-triptofano calculados por DFT usando B3LYP-D3/def2-TZVP.	92
Tabela 6. Quantificação dos principais intercontatos exibidos em TAF.	96
Tabela 7. Atribuições dos modos vibracionais de TAF no IR e Raman (calculado e experimental).	106
Tabela 8. Energias de interação de ligantes comerciais, dos precursores (ácido fumárico e L-triptofano) e do cocrystal TAF para a COX-2.	110

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	21
2 REFERENCIAL TEÓRICO	23
2.1 AMINOÁCIDOS	23
2.1.1 L-triptofano	26
2.2 ÁCIDOS DICARBOXÍLICOS	27
2.2.1 Ácido Fumárico	29
2.3 CRESCIMENTO CRISTALINO: CONCEITOS E FATORES IMPORTANTES	31
2.3.1 Cocristais, Sais e Polimorfos	31
2.3.2 Crescimento Cristalino	32
2.3.3 Conceitos Básicos de Ácidos, Bases e pH	35
2.3.4 Técnica de Mecanossíntese	36
2.4 CRISTAL DE L-TRIPTOFANO COM ÁCIDO FUMÁRICO (TAF)	37
2.5 TÉCNICAS DE CARACTERIZAÇÃO	41
2.5.1 Difração de raios X (DRX)	42
2.5.1.1 Método de Rietveld	45
2.5.2 Análises Térmicas (TG/DTA e DSC)	47
2.5.2.1 Análise Termogravimétrica (TG)	48
2.5.2.2 Análise Térmica Diferencial (DTA)	49
2.5.2.3 Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)	50
2.5.3 Modos Normais Vibracionais: Conceitos e Simbologia	51
2.5.4 Espectroscopia no Infravermelho com Transformada de Fourier (FT-IR)	54
2.5.5 Espectroscopia Raman	56
2.6 TEORIA DO FUNCIONAL DE DENSIDADE (DFT)	63
2.7 SUPERFÍCIE DE HIRSHFELD EM COMPOSTOS ORGÂNICOS	65
2.8 ESTUDOS DOCKING MOLECULAR	68
3 METODOLOGIA	72
3.1 SÍNTESE DOS COMPOSTOS TAFEL E TAFMS	72
3.1.1 Síntese dos cristais de TAF via evaporação lenta do solvente (TAFEL)	73
3.1.2 Síntese do TAF pelo método mecanoquímico (TAFMS)	73
3.2 DIFRAÇÃO DE RAIOS X PELO MÉTODO DO PÓ (DRXP)	74
3.3 ANÁLISE TERMOGRAVIMÉTRICA E CALORIMÉTRICA	75
3.4 FT-IR	76
3.5 ESPECTROSCOPIA RAMAN	76

3.6 ESTUDOS COMPUTACIONAIS.....	76
3.6.1 Cálculos de DFT.....	76
3.6.2 Análise da Superfície de Hirshfeld.....	77
3.6.3 Estudos de acoplamento molecular.....	77
4 RESULTADOS E DISCUSSÃO	79
4.1 CRISTAIS DE TAF	79
4.2 DIFRAÇÃO DE RAIOS X	80
4.3 ANÁLISES TÉRMICAS (<i>TG/DTA E DSC</i>).....	83
4.4 CÁLCULOS DE QUÍMICA QUÂNTICA	86
4.4.1 Análise das geometrias otimizadas.....	86
4.4.2 Mapas de Potencial Eletrostático.....	88
4.4.3 Orbitais moleculares de fronteira e índices de reatividade.....	90
4.5 ANÁLISE DAS SUPERFÍCIES DE HIRSHFELD DE TAF.....	93
4.6 ESTUDO VIBRACIONAL POR ESPECTROSCOPIA IR E RAMAN.....	97
4.6.1 Análise das propriedades vibracionais por espectroscopia no infravermelho (298 K e 1 atm).....	98
4.6.2 Análise das propriedades vibracionais por espectroscopia Raman (298 K e 1 atm) .	100
4.6.2.1 Região espectral de 55 cm ⁻¹ até 670 cm ⁻¹	100
4.6.2.2 Região espectral de 670 cm ⁻¹ até 1305 cm ⁻¹	102
4.6.2.3 Região espectral de 1305 cm ⁻¹ até 1725 cm ⁻¹	103
4.6.2.4 Região espectral de 2850 cm ⁻¹ até 3350 cm ⁻¹	104
4.7 ESTUDO DE DOCKING MOLECULAR DE TAF EM COX-2	109
5 CONCLUSÃO.....	115
6 PERSPECTIVAS	117
REFERÊNCIAS	118
APÊNDICE	139

1 INTRODUÇÃO

A cristalografia é a base de estudo e prospecção de novos materiais que surgem como potenciais alternativas. Essa área do conhecimento encontra aplicações em áreas como indústria agropecuária, aeroespacial, farmacêutica, eletrônica, mineral e tecnológica [1]. A cristalografia e a ciência de materiais encontram-se substancialmente associadas enquanto agentes de pesquisa científica, uma vez que viabilizam o estudo e desenvolvimento de materiais orgânicos com propriedades ópticas e biológicas, os quais podem apresentar aplicações notáveis nestes ramos [2].

Os cocristais orgânicos representam uma classe de materiais amplamente investigada, caracterizada por estruturas cristalinas uniformes e monofásicas. São formados por arranjos de dois ou mais constituintes em proporções estequiométricas definidas, integrados em uma única rede cristalina, mantendo-se estáveis em condições padrão de temperatura e pressão [3,4]. As interações não covalentes, incluindo ligações de hidrogênio, interações π - π e outras forças de Van der Waals [5], são fundamentais na formação de cocristais. Os cocristais quirais orgânicos têm despertado interesse no campo óptico devido ao seu elevado nível de deslocalização eletrônica [6,7], conferindo-lhes a capacidade de geração de segundo harmônico. Essa propriedade permite que tais materiais funcionem como duplicadores de frequência, encontrando aplicações em áreas que demandam processamento de informações em alta velocidade, comunicações ópticas e armazenamento óptico de dados [8].

Além disso, alguns cocristais desenvolvidos recentemente têm sido alvo de investigações no campo farmacológico e biológico [9–11], utilizando em sua síntese moléculas orgânicas com propriedades farmacológicas notáveis, como uma forma alternativa de administração de medicamentos [12]. Notavelmente, isso configura esforços que estão sendo empreendidos na tentativa de elucidar problemáticas relacionadas ao tratamento, prevenção e/ou redução dos efeitos colaterais de processos inflamatórios decorrentes da ação de macromoléculas proteicas de ação enzimática como a Ciclooxygenase-2 (COX-2), uma prostaglandina de crucial importância na resposta inflamatória aguda no corpo humano, associada a lesões ou infecções [13].

A COX-2 está relacionada à resposta de indução e regulação de infecção por protozoários [14]. Além disso, a COX-2 é comumente vinculada a processos de estímulos inflamatórios em diferentes regiões do organismo humano, podendo causar alterações bioquímicas nas células do fígado [15], mostrando, ainda, envolvimento em diferentes tipos de doenças neoplásicas, cabendo destacar o câncer de mama [16,17]. Um agravante relacionado aos anti-inflamatórios

não esteroidais (AINEs) é promover a inibição da síntese de COX-2, causando efeitos secundários indesejados ao trato gastrointestinal [18] e aos meios cardiovasculares [13,19]. Diante disso, o estudo de cocristais contendo ação de inibição frente a COX-2, promovendo um maior nível de segurança gastrointestinal e cardiovascular, surge como uma alternativa viável ante os AINEs correntemente comercializados atualmente.

O L-triptofano, que apresenta um grupo indol, consiste em um aminoácido cujos metabólitos derivados da microbiota atuam como veículos de proteção da parede intestinal durante a inflamação dos tecidos presentes nesta região [20]. A ativação do metabolismo do triptofano apresenta efeitos anti-inflamatórios e imunossupressores nas vias de sinalização metabólica [21]. A ativação do metabolismo do triptofano promove a redução dos níveis inflamatórios, atuando como um biomarcador ao alvo terapêutico [22]. Compostos que apresentam o grupo indol, um substituinte orgânico aromático binuclear heterocíclico, têm mostrado ação de inibição de proteínas relacionadas ao câncer de mama [23]. Tais compostos, mostram, ainda, ação antimicrobiana substancial.

O ácido fumárico, (E)-ácido-2-butenodióico, é o principal componente da planta *Fumaria indica* e isômero trans do ácido butenodióico, além de apresentar propriedades anti-inflamatórias e analgésicas [24]. Alegadamente, o ácido fumárico possui ação bactericida contra *Salmonella* [25] e *Escherichia coli* [26]. Na forma de ésteres e quando associado a aminoácidos, pode gerar materiais com potenciais aplicações biomédicas optoeletrônicas e fotônicas [27,28].

Substancialmente, pesquisas de modelagem molecular considerando princípios de química computacional, bem como ferramentas de estudo de acoplamento (*docking*), além de análises das superfícies de interação entre as unidades que compõem a rede cristalina. Adicionalmente, investigações experimentais de suas propriedades físico-químicas podem acelerar notavelmente o estudo e compreensão de seus comportamentos estruturais/geométricos e vibracionais.

No presente estudo, foi realizada a síntese sistemática e o estudo experimental dos cristais orgânicos do composto L-triptofano-(E)-ácido-2-butenodióico hidratado (TAF) [7,29], através das técnicas de evaporação lenta do solvente e da rota mecanoquímica (a qual apresentou rendimento e tempo de obtenção substancialmente superiores). Adicionalmente, as propriedades estruturais, espectroscópicas e vibracionais de TAF foram estudadas utilizando a teoria do funcional de densidade. As interações intermoleculares foram avaliadas através de topologia e análise de superfície de Hirshfeld e os estudos de acoplamento molecular das propriedades de interação e inibição de TAF foram conduzidos utilizando a estrutura da proteína Ciclooxigenase-2 (COX-2).

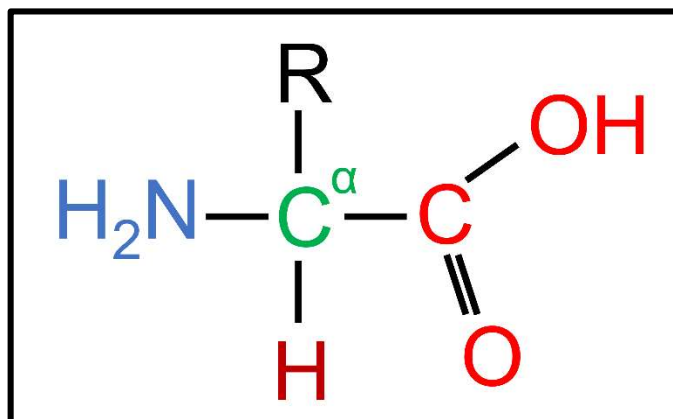
2 REFERENCIAL TEÓRICO

Nesta seção, observa-se uma fundamentação teórica com foco na melhor descrição acerca das conceituações, ideias e definições relacionadas aos procedimentos e técnicas experimentais adotadas neste trabalho, além de conceitos associados aos estudos teóricos, bem como na maior compreensão dos resultados a serem abordados e discutidos em seções posteriores.

2.1 AMINOÁCIDOS

Os aminoácidos são uma classe de moléculas orgânicas com fórmula geral $\text{NH}_2\text{CH(R)}-\text{COOH}$, onde R é um substituinte qualquer, que compõem as estruturas os polipeptídeos (responsáveis pela edificação estrutural das cadeias proteicas), além de desempenhar funções de vital importância, uma vez que podem atuar de modo efetivo na devida regulação de processos neuroquímicos e bioquímicos que ocorrem no organismo humano, como a síntese de hormônios e enzimas, sendo, portanto, moléculas essenciais à vida celular [2,30–34]. São espécies químicas caracterizadas pela presença de um átomo de carbono com arranjo tetraédrico (denominado carbono alfa, C_α), o qual encontra-se ligado covalentemente a quatro substituintes, sendo estes: um grupo amino ($-\text{NH}_2$); um grupo carboxila ($-\text{COOH}$); um átomo de hidrogênio e um substituinte ($-\text{R}$) que pode ser caracterizado pela presença de uma estrutura hidrocarbônica diversificada, como uma cadeia lateral alifática ou aromática, por exemplo [35–37]. A Figura 1 mostra a representação geral da estrutura química tipicamente exibida pelos aminoácidos.

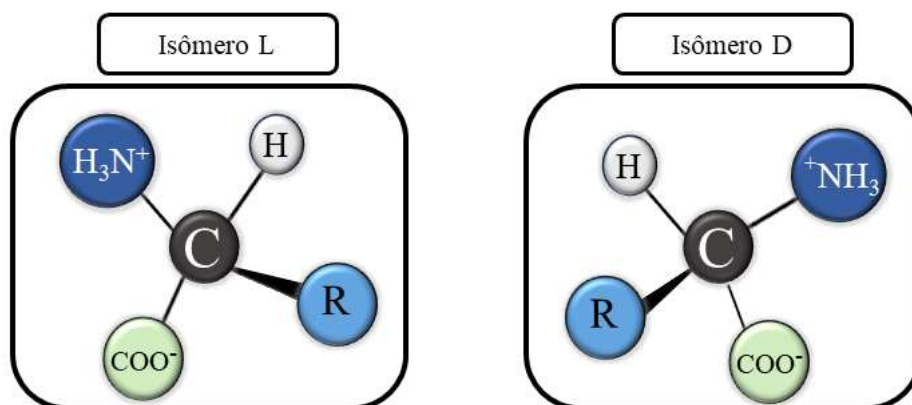
Figura 1. Representação da estrutura geral de um aminoácido.



Fonte: do autor (2024).

No campo de estudos das biomoléculas, como os carboidratos e aminoácidos, há um importante e válido conceito, comumente conhecido como “quiralidade”. Partindo do pressuposto de uma linguagem científica, o termo técnico que designa o significado de “quiral” é “estereocentro”. Assim, um estereocentro ou centro estereogênico em uma molécula consiste em um átomo de carbono o qual encontra-se ligado a quatro diferentes tipos de substituintes [38]. Neste sentido, o carbono alfa presente nas múltiplas estruturas dos aminoácidos pode apresentar-se como um estereocentro. Um aminoácido geralmente manifesta um par de enantiômeros que são isômeros ópticos um do outro, isto é, imagens especulares entre si. Para descrevê-los, são usadas as notações D e L (dextrogiro e levogiro) [35]. No par D e L a luz polarizada sofre desvio para o sentido horário e anti-horário, respectivamente. Vale salientar que os enantiômeros de um mesmo aminoácido que contêm um centro estereogênico possuem propriedades ópticas distintas, podendo, portanto, apresentarem-se como opticamente ativos [39,40]. As proteínas são formadas por L-aminoácidos com geometria de caráter levogiro [31]

Figura 2. Representação geral de um aminoácido nas suas formas isoméricas L e D.



Fonte: do autor (2024).

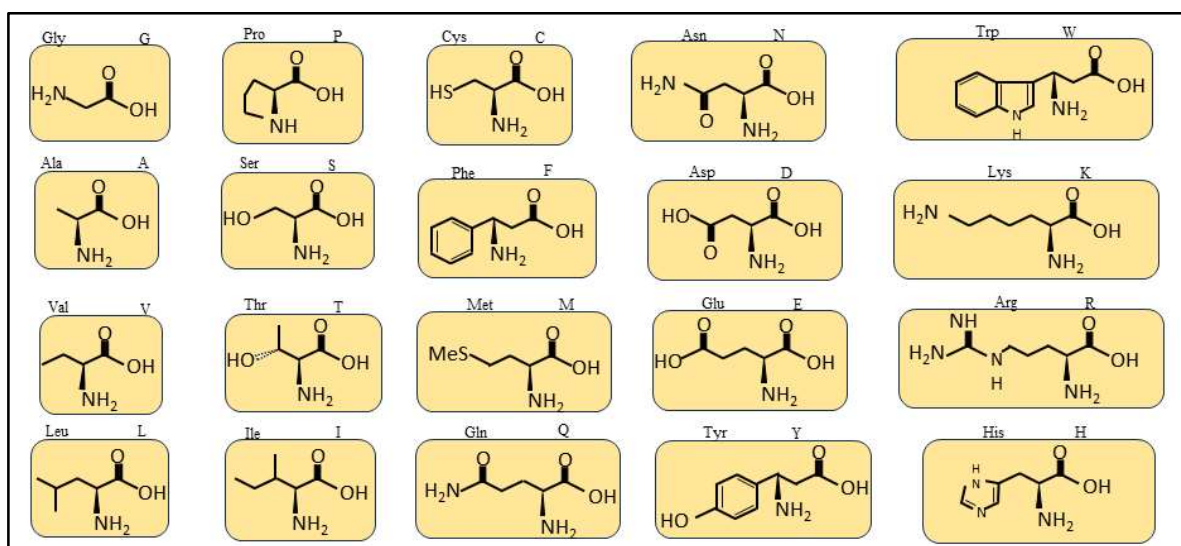
Dentro do campo de compostos orgânicos, o número de aminoácidos torna-se matematicamente ínfimo, tendo em vista a ampla gama de espécies químicas conhecidas. Entretanto, os aminoácidos formam um grupo relativamente diversificado de moléculas orgânicas, uma vez que existem diferentes tipos de substituintes (R) que podem se associar dentro da configuração estrutural geral básica de diferentes aminoácidos [2,40].

Conforme previamente descrito, o substituinte (R) pode apresentar conformações estruturais variadas contendo ou não átomos de hidrogênio, grupos funcionais ou anéis aromáticos, além de qualquer outro componente orgânico presumível. Hodiernamente, a existência de cerca de 500 aminoácidos é reconhecida [2]. Todavia, existem 22 aminoácidos

que podem ser obtidos a partir da hidrólise de proteínas naturais. Sendo conhecidos como α -aminoácidos, quase todos apresentam a configuração L no carbono alfa. A única exceção conhecida é a glicina que não possui um estereocentro em sua estrutura química [38].

Apenas 20 dos 22 α -aminoácidos são realmente utilizados pelas células como precursores atuantes na síntese proteica (as exceções são a hidroxiprolina, presente no colágeno, e a cistina, sintetizada a partir da cisteína) [38]. Isso indica a notória possibilidade desse grupo de 20 aminoácidos ser o principal responsável pela diversificada e complexa estruturação biológica nos organismos vivos conhecidos, uma vez que são os mesmos aminoácidos utilizados na composição proteica das células vivas do planeta Terra [34]. A Figura 3 mostra o grupo de 20 aminoácidos citado acima.

Figura 3. Representação das estruturas químicas dos 20 aminoácidos padrões.



Fonte: do autor (2024).

Baseado nas funções fisiológicas desempenhadas no organismo, os 20 aminoácidos utilizados pelas células vivas animais em processos neuroquímicos e biológicos envolvendo a síntese proteica podem ser agrupados segundo três critérios, sendo classificados como: essenciais, semi-essenciais e não essenciais [41]. Aminoácidos essenciais são aqueles que não são sintetizados naturalmente por organismos mais complexos, como, por exemplo, os seres humanos e demais mamíferos. Exemplos de aminoácidos essenciais são: triptofano, valina, fenilalanina e leucina. Já os aminoácidos semi-essenciais são produzidos pelo organismo, entretanto, em quantidades traço. Por fim, existem os aminoácidos não essenciais, isto é, aqueles que são produzidos em condições naturais pelo organismo. Alguns dos aminoácidos

não essenciais que podem ser destacados são: alanina, arginina, ácido glutâmico e cisteína [2,34,41].

Os aminoácidos são moléculas anfóteras, uma vez que apresentam comportamento ácido e básico de modo simultâneo. Isso se deve à presença dos grupos funcionais amino e carboxila, responsáveis pelo caráter básico e ácido, respectivamente [42,43]. Os grupos funcionais presentes nos aminoácidos podem apresentar-se como íons dipolares, sendo o ($-NH_3^+$) conhecido como amínio, e o carboxilato, ($-CO_2^-$). Sob essas condições, estes íons são reputados como zwitterions [38]. O ponto isoeletrônico (pI), outro importante aspecto dos aminoácidos, consiste basicamente em um valor de pH no qual há um equilíbrio entre a quantidade de cátions e ânions presentes [2].

A solubilidade em água torna-se um importante fator que envolve as variadas formas de estruturação e conformação dos aminoácidos no processo articular de síntese proteica por parte das células animais e vegetais [2]. Notavelmente, as cadeias laterais atuam como função direta na determinação da ordem de polaridade de cada aminoácido em meio aquoso. Assim, a ordem de polaridade dos aminoácidos depende diretamente do substituinte (R) presente em cada estrutura. De acordo com a cadeia de substituinte (R) presente, os aminoácidos podem ser classificados em polares (hidrofílicos) e apolares (hidrofóbicos) [42]. Por exemplo, a glicina e a alanina possuem cadeias orgânicas curtas caracterizadas pela presença de grupos funcionais que lhes atribuem um considerável nível de polaridade. Em contrapartida, moléculas com cadeias laterais predominantemente hidrocarbônicas e contendo anéis aromáticos, como o triptofano e a tirosina, possuem interações do tipo dispersões de London (de caráter hidrofóbico) e apresentam baixa polaridade, sendo, assim, pouco solúveis em água [2,37,38].

2.1.1 L-triptofano

O L-triptofano possui fórmula química molecular $C_{11}H_{12}N_2O_2$ e pode ser classificado como um aminoácido essencial, de cadeia mista, contendo um anel indol que consiste em um substituinte orgânico aromático binuclear de caráter heterocíclico, o qual atribui certa estabilidade química ao aminoácido devido à presença de elétrons π (π) na região hidrofóbica da molécula [31,44]. Além disso, o triptofano apresenta caráter anfótero, sendo, ainda, solúvel em água na proporção de 10 mg/mL, a 293 K [45].

É o aminoácido considerado precursor da serotonina (5-hidroxitriptamina) e da melatonina, neurotransmissores que atuam diretamente no controle de funções neurofisiológicas e neuroquímicas como regulação de humor, sono, cansaço e apetite, sendo

também um parâmetro de controle das condições de comportamentos depressivos [46–48]. Também desempenha um papel de suma importância em uma série de etapas, tais como: síntese proteica, estruturação hormonal intestinal e, para além disto, na edificação de funções cognitivas mais hábeis e dinâmicas [49].

Além disso, o L-triptofano possui um conjunto de propriedades físico-químicas bastante interessantes, ocupando uma posição de destaque em relação aos demais L-aminoácidos. Pode ser comumente encontrado nas membranas celulares de estruturas proteicas, sendo localizado na interface da bicamada de água [50]. A ativação do metabolismo do triptofano apresenta efeitos anti-inflamatórios e imunossupressores nas vias de sinalização metabólica [21].

Na literatura são descritas três diferentes estruturas cristalinas polimórficas para o L-triptofano. São as formas α (P_1 , $Z' = 16$), β (P_{21} , $Z' = 2$) e α' (P_1 , $Z' = 4$). A primeira delas (fase α), relatada em 2012 [51], demonstra uma célula com arranjo P_1 contendo 16 moléculas independentes na unidade não simétrica, cristalizando no sistema triclinico. A segunda (fase β), estudada no ano de 2019 [52], obtida a partir da fase gás do aminoácido cristalizado, foi caracterizada por meio de difração de monocristal a 123 K, com sistema cristalino monoclinico. Por fim, há a fase polimórfica mais recente do L-triptofano (fase α'), encontrada recentemente em 2023 [53], caracterizada por difração de raios X de monocristal a 295 K. As fases α e α' são indistinguíveis nos quesitos forma e cor dos cristais. Entretanto, a fase α' possui parâmetros de rede distinguíveis dos apresentados até então pela célula unitária da fase α , para as quais são observados padrões de difração distintos entre si. Além disso, a fase α' possui célula unitária quatro vezes menor que a evidenciada para a fase α , conforme aponta o estudo [53].

Existem vários estudos envolvendo materiais contendo L-triptofano para aplicações ópticas devido às suas propriedades de geração do segundo harmônico e bons parâmetros de suporte em óptica não linear (*NLO*, do inglês *nonlinear optics*) [7,54–58].

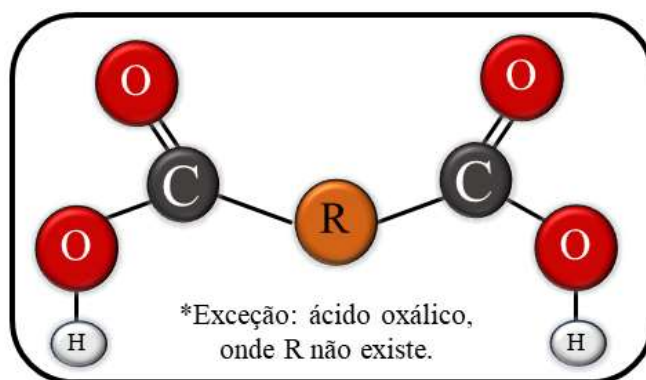
2.2 ÁCIDOS DICARBOXÍLICOS

Ácidos dicarboxílicos, também conhecidos como ácidos alcanodióicos [40] são moléculas orgânicas encontradas em distintos ambientes e que reagem com dois equivalentes de base, pois apresentam em sua constituição química dois grupamentos de carboxila ($-\text{COOH}$) associados quimicamente por meio de ligações de natureza covalente a um substituinte (R) qualquer, aromático ou alifático, geralmente com estruturas hidrocarbonadas [59–61]. O ácido dicarboxílico mais simples, o oxálico, possui apenas dois grupos carboxila ligados entre si por

meio de átomos de carbono sp^2 , de geometria trigonal planar, através de ligações covalentes [62].

De acordo com o tipo de substituinte presente, os ácidos carboxílicos podem apresentar níveis variados de solubilidade em água, além de padrões de volatilidade heterogêneos [59,63]. Por exemplo, ácidos com cadeias hidrocarbônicas mais curtas (com até cinco átomos de carbono), tais como os ácidos metanóico e etanóico, devem ser mais solúveis em água. Por outro lado, moléculas com maior densidade estrutural, contendo um ou mais anéis aromáticos ou grande número de átomos de carbono (mais de cinco) e hidrogênio, são pouco solúveis em água. Assim, alguns exemplos que merecem destaque são os ácidos octanodióico (caprílico) [64], nonadióico (azeláico) [65] e decanodióico (cáprico) [66].

Figura 4. Estrutura geral de um ácido dicarboxílico.



Fonte: do autor (2024).

A presença dos grupos carboxila nos ácidos dicarboxílicos os caracterizam como estruturas com pontos de ebulição relativamente elevados para moléculas orgânicas, cujas forças de ligação não são costumeiramente fortes. Isso ocorre devido à existência de forças de interação intermoleculares do tipo ligações de hidrogênio [67]. Nos ácidos dicarboxílicos existem, além das ligações de hidrogênio, outros tipos de interação intermoleculares, (as de dispersões de London), que promovem menor intensidade atrativa entre as moléculas envolvidas. [67,68].

Os ácidos dicarboxílicos têm sido utilizados em diferentes aplicações nas indústrias farmacêutica, têxtil e de alimentos, neste último caso, devido à sua natureza biológica de base elementar [69]. Podem ser adicionados como agentes neutralizantes ou tampões, na indústria de aditivos. Enquanto conservantes, podem atuar como antioxidantes orgânicos. Já na indústria

de cosméticos, alguns ácidos dicarboxílicos têm encontrado aplicação como componentes em cremes faciais, por exemplo [67–70].

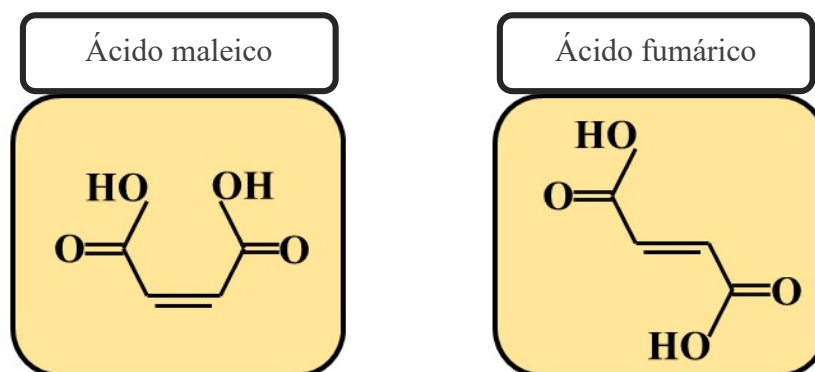
Os ácidos dicarboxílicos com quatro átomos de carbono em sua estrutura, tais como o málico e o succínico, são popularmente aplicados em química fina e alimentícia [71–74]. Ácidos dicarboxílicos com cadeias de cinco e seis átomos de carbono são potencialmente mais úteis e aplicados na indústria polimérica. Por exemplo, os ácidos glutárico, glucárico e adípico são usados para polimerizar náilon ou resina, como náilon 6,6, um tipo de tecido [69,75,76]. No caso do ácido glucárico, é relatada, ainda, a sua atividade inibitória contra a β -glucuronidase, a qual gera toxinas causadoras de câncer [77]. Também têm sido bastante estudados na síntese de compostos orgânicos através de sua associação com moléculas de caráter biológico como aminoácidos e fármacos, onde há possibilidade de obtenção de novas estruturas dotadas de propriedades físico-químicas interessantes que permitam a sua aplicação em diferentes segmentos [78–83].

2.2.1 Ácido Fumárico

O ácido fumárico, (*E*)-ácido-2-butenodióico, é o isômero trans do ácido butenodióico, existindo espontaneamente na natureza. A sua descoberta tem sido associada à planta *Fumaria officinalis*, da qual deriva o nome do referido ácido orgânico [84]. Esta variante do ácido butenodióico apresenta uma gama de aplicações no âmbito industrial como, por exemplo, na síntese de resinas alquídicas e no ramo alimentício em misturas secas, uma vez que apresenta grau considerável de higroscopicidade, contribuindo para um maior tempo de vida útil das bebidas armazenadas [85–87]. Na forma de ésteres e quando associado a aminoácidos, pode gerar materiais com potenciais aplicações biomédicas, optoeletrônicas e fotônicas [27,28].

O seu isômero cis, conhecido como ácido maleico, ou (*Z*)-ácido-2-butenodióico, não existe espontaneamente na natureza, sendo de origem sintética [88,89]. O ácido maleico é bastante utilizado na indústria na produção de polímeros e materiais lubrificantes, além de ser usado como insumo na síntese de ácidos málicos e succínicos [84]. A Figura 5 mostra as respectivas estruturas moleculares dos dois isômeros do ácido butenodióico.

Figura 5. Estrutura química dos ácidos maleico e fumárico.



Fonte: do autor (2024).

Um isômero consiste basicamente em duas ou mais substâncias que apresentam a mesma fórmula molecular, mas possuem diferentes estruturas químicas. Assim, o fenômeno da isomeria mostra como uma mesma fórmula molecular pode originar diversas substâncias. Logo, existem diferentes tipos de isomeria [90].

- **Plana:** cadeia, posição, metameria, tautometria, funcional.
- **Estereoisomeria:** geométrica (cis-trans, *Z* e *E*) e óptica.

Os ácidos fumárico e maleico exibem a estereoisomeria geométrica, do tipo cis-trans, que avalia a disposição espacial dos grupos de maior prioridade. Este tipo de isomeria é observada em moléculas que possuem ligações pi (π) entre átomos de carbono. Como nesse tipo de ligação os orbitais envolvidos sofrem sobreposição lateral paralela, não ocorre rotação livre na molécula, de modo que há uma barreira rotacional em torno da ligação carbono-carbono. No caso dos dois isômeros descritos, o cis possui grupos de maior prioridade (de acordo com o número atômico do elemento ligado diretamente ao átomo de carbono) do mesmo lado da ligação dupla, enquanto o trans apresenta grupos de maior prioridade em lados opostos em relação à ligação dupla [90].

Adicionalmente, as diferentes disposições espaciais estruturais nas moléculas acabam proporcionando variações em suas propriedades físicas e químicas. Por exemplo, os isômeros geométricos cis tendem a ser mais polares que os do tipo trans devido aos momentos vetoriais de dipolo resultantes diferentes de zero [90]. Em relação aos pontos de fusão e ebulição, para moléculas com mais de três átomos de carbono, os isômeros trans costumam apresentar maiores valores devido à sua maior superfície de contato. Os isômeros *E/Z* podem se interconverterem sem a presença de um reagente, a depender das condições de fornecimento de calor ou de energia luminosa, conjunturas as quais podem causar a quebra da ligação π . Consequentemente,

pode ocorrer a rotação em torno da ligação sigma (σ) restante, uma vez que a dupla ligação antes presente na estrutura tenha sido rompida [90].

O ácido fumárico apresenta ligações covalentes e pode estabelecer forças de atração do tipo ligações de hidrogênio com outras moléculas através da desprotonação dos átomos de hidrogênio dos grupos hidroxila presentes nas carboxilas [91]. Apresenta, ainda, boa estabilidade, com ponto de fusão de 287 °C [92]. Possui grupo espacial $P2_1/c$ e pertence ao sistema cristalino monoclinico e pode ser obtido sob condições normais de temperatura e pressão (25 °C e 1 atm) por evaporação lenta do solvente [93].

2.3 CRESCIMENTO CRISTALINO: CONCEITOS E FATORES IMPORTANTES

Os sólidos cristalinos são conhecidos por apresentarem arranjos periódicos tridimensionalmente repetidos, mesmo a longas distâncias, onde os átomos, moléculas ou íons dispõem as suas respectivas localizações em posições definidas, as quais são características de cada cristal [94,95]. Possuem um padrão comum de repetição, conhecido como células unitárias [96]. Uma célula unitária representa a simetria de um cristal qualquer, sendo a sua unidade estrutural básica, além de definir o arranjo cristalino através de sua geometria e de suas posições atômicas no interior do retículo cristalino. Quando o sólido cristalino apresenta um arranjo periódico de átomos perfeitamente distribuído por toda a extensão da amostra, a consequência é um monocristal [97].

2.3.1 Cocristais, Sais e Polimorfos

A depender da natureza química dos átomos, moléculas ou íons presentes no cristal, bem como das condições de pressão e temperatura e dos tipos de interações envolvidas, um sólido cristalino pode apresentar-se como: um cocrystal; um sal orgânico/inorgânico; ou na forma de um polimorfo [3,4,98,99]. Portanto, há necessidade de promover uma breve e sucinta discussão acerca das respectivas definições conceituais no que concerne ao grupo de materiais cristalinos e às suas subclasses.

Cocristais são materiais com arranjos cristalinos e homogêneos, os quais são compostos por dois ou mais componentes, seguindo uma proporção estequiométrica predeterminada, contidos em uma mesma rede cristalina e que são sólidos em condições ambientes de temperatura e pressão [3,4,100].

Um sal orgânico consiste em um material cristalino formado a partir da interação entre um ácido dicarboxílico e outra molécula orgânica que contém grupos funcionais básicos, como os aminoácidos, onde o hidrogênio de um ou mais grupos carboxila reage com a região básica da biomolécula (grupo amino), dando origem a pelo menos dois íons [4]. Nesse caso, em meio aquoso, o ácido carboxílico acaba doando um hidrogênio sob forma de próton (H^+) para o grupo amino que adquire uma carga parcial positiva ($-NH_3^+$) [101]. A reação, baseada na formação de novas ligações de hidrogênio, gera estruturas cristalinas nas quais há pelo menos dois íons envolvidos.

O polimorfismo ocorre quando uma determinada estrutura cristalina pode existir em dois ou mais arranjos distintos. Em decorrência dessas alterações estruturais, os polimorfos podem apresentar variações em suas propriedades físico-químicas e nos parâmetros de rede da substância [52,101]. Um típico exemplo de polimorfismo ocorre entre grafite e diamante, por exemplo, os quais são formados pelo mesmo elemento químico, apresentando, entretanto, arranjos estruturais distintos [102].

2.3.2 Crescimento Cristalino

O processo de cristalização consiste na obtenção de materiais sólidos a partir de soluções aquosas por meio do aquecimento, resfriamento ou através de evaporação lenta do solvente, onde ocorre a nucleação e o crescimento dos grãos. Os sólidos crescem com arranjos atômicos ou moleculares internos ordenados e faces planas ao longo da estrutura do cristal [94]. A cristalização é bastante utilizada na separação e purificação de uma ampla gama de materiais produzidos na indústria química e farmacêutica [103].

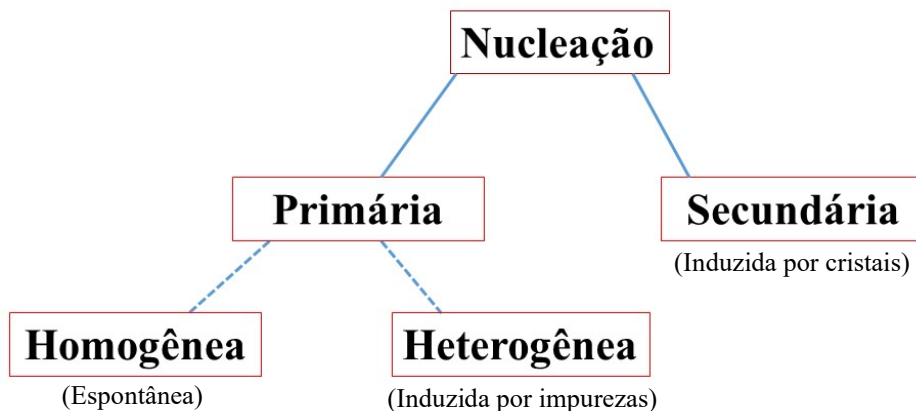
O crescimento de cristais inicia-se durante a fase de nucleação, que consiste no surgimento de núcleos ou corpos sólidos de dimensões embriométricas. Assim, a nucleação caracteriza-se como a primeira etapa no crescimento de cristais em um sistema contendo uma solução [94]. Existem duas etapas associadas ao processo de crescimento cristalino, sendo elas: a nucleação e o surgimento de uma fase sólida estável [104].

O processo de nucleação pode ocorrer de modo espontâneo ou através da imposição de condições de nucleação artificial, a depender da natureza do meio, sob estímulo externo, como agitação, choque mecânico, fricção e elevadas pressões, por exemplo. A nucleação evidencia-se basicamente quando a solução saturada passa a compor um sistema supersaturado, de modo que ocorra a formação de núcleos ou grãos na solução [94,105].

A nucleação pode ser dividida em dois tipos: primária e secundária. Na primária, ocorre a formação dos cristais a partir da aglomeração de partículas presentes em solução. Já na secundária o crescimento ocorre a partir de um cristal (ou semente) previamente existente no meio onde as partículas estão presentes [94,104,106,107].

A nucleação primária pode ser dividida em outros dois tipos: a homogênea, que ocorre em qualquer ponto do sistema, uma vez que o mecanismo de evolução dos grãos não exige a presença de sítios preferenciais para que ocorra a ascensão de cristais (é um processo espontâneo), e a heterogênea, na qual o crescimento cristalino baseia-se na presença de agentes de nucleação (grãos, ou impurezas) que facilitam o processo através da disponibilidade de sítios de interação específicos para o estabelecimento da fase sólida almejada [94,104,106,108]. A nucleação secundária ocorre através de meios indutores de crescimento (pequenos grãos presentes, por exemplo). Nas superfícies desses substratos a taxa de incremento de cristais tende a ser maior [104]. Após a fase de nucleação desenvolve-se o processo de crescimento dos cristais [94,105].

Figura 6. Tipos de nucleação envolvidos no crescimento de cristais.



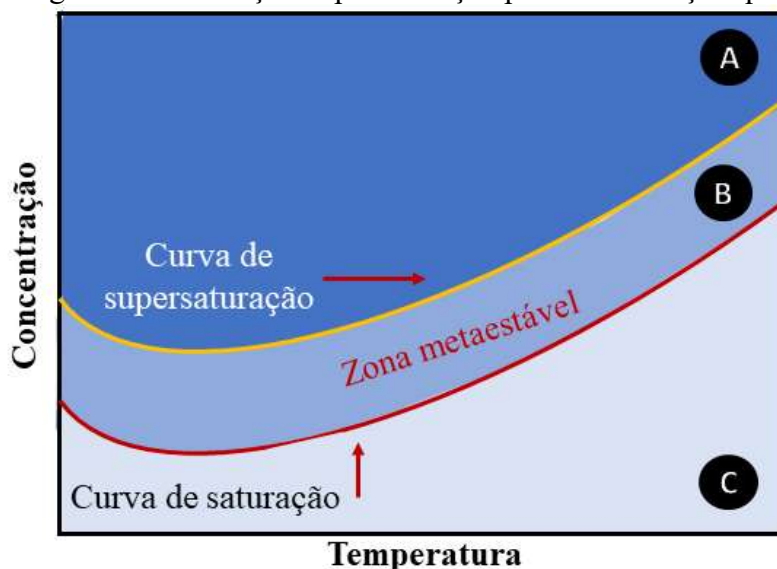
Fonte: adaptado de Mullin [94].

Existem várias técnicas a partir das quais pode-se obter cristais orgânicos e/ou inorgânicos. Algumas das formas de síntese cristalina usualmente conhecidas são: o método de Czochralski [109,110]; o método hidrotermal [111,112]; a reação do estado sólido [113,114]; o método sol-gel [115,116]; evaporação lenta do solvente [104,107], entre outras.

Devido à sua praticidade, a técnica de evaporação lenta do solvente tem sido amplamente aplicada na síntese de cristais orgânicos das mais variadas naturezas e com propriedades físico-químicas que lhes atribuem a possibilidade de aplicação em diferentes segmentos. Fatores como

o grau de supersaturação, a temperatura e pressão de vapor influenciam diretamente na taxa de nucleação [104,107]. Por conseguinte, o uso do método de evaporação lenta do solvente demanda conhecimentos prévios acerca dos diagramas de solubilidade dos diferentes materiais a serem utilizados para a síntese das estruturas cristalinas desejadas [94,117]. A **Figura 7** mostra a representação de um diagrama das curvas de saturação envolvidas em uma cristalização.

Figura 7. Diagrama de saturação-supersaturação para uma solução qualquer.



Fonte: do autor (2024).

Conforme descrito na **Figura 7**, há três regiões para as quais existem diferentes valores de solubilidade relacionados a uma determinada amostra. A região (A) mostra a zona de supersaturação, de caráter volúvel e instável, na qual o processo de cristalização por nucleação espontânea é mais provável. A segunda região, (B), diz respeito à zona metaestável, situada entre as zonas delimitadas pelas curvas de supersaturação e saturação. Nela, não há crescimento de novos cristais, a não ser que uma semente seja adicionada ao meio contido nessa região. Nesse caso, ocorrerá uma nucleação secundária. Por fim, na região (C), definida pelo limite da curva de saturação, há a zona de saturação, que se apresenta como uma área estável e insaturada, na qual existe uma única fase envolvida. Aqui, não ocorre cristalização, independente da presença de impurezas no sistema [94,104,107].

Além da taxa de supersaturação, temperatura do sistema e pressão de vapor do solvente, fatores anteriormente citados, existem outros que também exercem influência sobre a cristalização de materiais. O grau de agitação da solução e o seu pH associado são exemplos que podem ser citados. Nesse sentido, trabalhos com foco na síntese de cristais contendo

aminoácidos como um de seus componentes estruturais exigem um conhecimento prévio acerca dos conceitos de pH, tais como acidez e basicidade, uma vez que o pH pode ser caracterizado como um dos principais parâmetros que influenciam e corroboram para o crescimento cristalino [107].

2.3.3 Conceitos Básicos de Ácidos, Bases e pH

Existem algumas definições relacionadas aos conceitos de ácidos e bases. Uma delas foi desenvolvida em 1880 pelo químico sueco Svante Arrhenius, onde ele associou o comportamento ácido com a presença dos íons H^+ e o padrão de uma base com a presença de grupos OH^- em meio aquoso. Assim, de acordo com a teoria de Arrhenius, ácidos são espécies químicas que liberam íons H^+ em água, e bases substâncias as quais liberam OH^- em água. Outra definição de ácidos e bases é a de Brønsted- Lowry, desenvolvida em 1923, segundo a qual um ácido é uma substância capaz de doar um próton (H^+) para outra substância, como a água, formando íons hidrônio (H_3O^+). Assim, uma base seria uma espécie química capaz de receber um próton ou um par de elétrons. Entretanto, as duas definições citadas anteriormente são pouco abrangentes. Portanto, uma teoria ácido-base mais completa foi desenvolvida por Lewis, ainda em 1923. Para Lewis, um ácido é uma substância receptora de um par de elétrons (doadora de prótons), enquanto uma base deve ser uma substância capaz de doar um par de elétrons, isto é, receber prótons. Essa teoria abrange um maior número de substâncias [118,119].

Quando um ácido interage com moléculas de água, ocorre a formação de íons H_3O^+ , como resultado da captura de íons H^+ pela água, que atua como uma base de Lewis, recebendo os íons positivamente carregados, ou doando um par de elétrons. Nesse sentido, os íons hidrônio servem como uma medida de quantificação do pH de uma solução. Assim, o pH, potencial hidrogeniônico, de uma dada solução pode ser obtido por meio do uso da seguinte expressão: $pH = -\log [H_3O^+]$. Além disso, as constantes ácida e básica (K_a e K_b), podem ser calculadas a partir de valores de pH fornecidos. Por fim, pode ser feito o cálculo do valor de pK_a , um indicativo da força ácida. O pK_a é o inverso da constante ácida na base 10: $pK_a = -\log K_a$ [118,119].

Para aminoácidos como o L-triptofano, em solução, valores de pH abaixo do pK_a do grupo amino ($pK_a(NH_3^+)$) indicam que o grupo funcional nitrogenado presente se encontrará protonado, adquirindo, à vista disso, uma carga positiva, a qual será acomodada sobre o átomo de nitrogênio [2,120]. Em contraponto, se o valor de pH for maior que o pK_a do grupo carboxílico ($pK_a(COOH)$), haverá a desprotonação deste, através da captura de um átomo de

hidrogênio sob forma de próton, onde o grupo oxigenado deverá apresentar uma carga negativa sobre um dos átomos de oxigênio. Por fim, se o valor do pH estiver entre os valores do pKa do grupo amino e carboxila, os dois grupos funcionais estarão com cargas elétricas deferente das apresentadas em seus respectivos estados fundamentais, isto é, o aminoácido se encontrará na forma de um zwitterion [2,120].

Sabe-se que o L-triptofano apresenta grupos amino ($pK_a = 9,4$) e carboxila ($pK_a = 2,4$), além de possuir ponto isoeletrônico (pI) igual a 5,9 [38,40]. Portanto, caso o pH da amostra seja menor que o pK_a do grupo amino ($pK_a(NH_3^+)$) e maior que o pK_a do grupo carboxila ($pK_a(COOH)$), haverá a evolução de um sistema no qual o grupo nitrogenado do aminoácido estará protonado, adquirindo uma carga positiva, enquanto o grupo carboxila sofrerá a perda de um átomo de hidrogênio sob forma de próton (H^+), apresentando uma carga negativa.

2.3.4 Técnica de Mekanossíntese

Existem diferentes técnicas de obtenção de cristais orgânicos, e uma das mais utilizadas para materiais orgânicos é a evaporação lenta do solvente [7]. Adicionalmente, a moagem de alta energia, descrita neste trabalho, é um braço da mekanossíntese e surge como forma alternativa na obtenção de cristais de L-triptofano com ácido fumárico hidratado. A União Internacional de Química Pura e Aplicada (IUPAC), afirma que o termo "Mecanoquímica" diz respeito a "uma reação química que é induzida pela absorção direta de energia mecânica". Logo, a Mecanoquímica consiste na aplicação de força mecânica na obtenção de determinadas reações químicas, através de energia mecânica de cisalhamento, atrito, compressão ou estiramento, por exemplo [121].

O processo mecanoquímico pode ser classificado em moagem mecânica, moagem reativa e liga mecânica. A mekanossíntese faz uso de uma instrumentação mais moderna que permite a otimização do processo mecanoquímico, potencializando os resultados obtidos em termos de parâmetros como: rendimento, uso de solventes e tempo de síntese, aumentando, assim, a eficácia associada ao processo [121,122].

A instrumentação da mecanoquímica utilizada nesse processo foi a de moinho de bolas planetário. O moinho de bolas planetário consiste em recipientes (panelas) com as amostras e as bolas de moagem colocadas sobre um disco de suporte giratório enquanto giram em direção oposta em torno de seus próprios eixos ao mesmo tempo. O conteúdo dos recipientes de moagem (bolas e o material a ser moído) no moinho de bolas planetário é acelerado pela força centrífuga e desliza ao longo das paredes internas do frasco, o que é frequentemente chamado

de modo de fricção. Como as velocidades têm direções opostas, as forças centrífugas exercidas sobre o conteúdo do frasco também se alternarão, fazendo com que as bolas e o material moído se soltem das paredes do frasco (denominado de ponto de liberação). Nesse momento, o conteúdo sai da trajetória centrífuga e viaja livremente pelo recipiente até colidir com a parede oposta – isso é chamado de modo de impacto. Os modos de fricção e impacto constituem, portanto, os principais mecanismos pelos quais os materiais são processados dentro do moinho de bolas planetário [121–124].

Em relação à evaporação lenta do solvente, a técnica de mecanossíntese apresentada neste trabalho possui diversos pontos positivos que a notabilizam como uma instigante rota alternativa de síntese de cristais como o L-triptofano-ácido fumárico-água. Algumas vantagens são: o baixo uso de solventes, tempo de síntese reduzido, além de um maior rendimento na obtenção dos policristais [125]. Todos estes fatores descritos mostram que o método de mecanossíntese proporciona uma economia expressiva dos reagentes empregados e otimização no tempo de preparação, resultando na redução do custo de produção do L-triptofano-ácido fumárico-água.

2.4 CRISTAL DE L-TRIPTOFANO COM ÁCIDO FUMÁRICO (TAF)

Entre os compostos formados por L-triptofano e diferentes ácidos carboxílicos, está o cocrystal de TAF, cuja estrutura foi determinada em 2015 por Peer Mohamed *et al.* [29], na proporção estequiométrica de 1:1:1 em quantidade de matéria, no qual há, além das moléculas de aminoácido e ácido fumárico, uma molécula de água de cristalização. Segundo dados de Peer Mohamed *et al.* [7], em um trabalho publicado no ano de 2017, o cristal de TAF pertence ao grupo espacial C_2 ($P2_1$) e sistema cristalino monoclinico, com quatro heterodímeros por célula unitária de cristal ($Z = 4$). Os demais dados acerca das informações cristalográficas e estruturais do material estão descritos na Tabela 1.

O estudo proposto por Peer Mohamed *et al.* [7] consiste no único trabalho com foco no cristal de TAF relatado na literatura na proporção de 1:1:1, além da pesquisa de determinação estrutural [29], realizou testes ópticos que indicaram a natureza transparente do cristal obtido, bem como a possibilidade de aplicações espectroscópicas do material devido às suas propriedades de duplicação de frequência na geração de segundo harmônico, demonstrando, portanto, boa propensão ao seu uso em *NLO*. Peer Mohamed *et al.* obteve os cocristsais de L-triptofano com ácido fumárico monoidratado através da técnica de evaporação lenta do solvente em um período de tempo de cinco dias [7]. Entretanto, neste trabalho os cristais de TAF foram

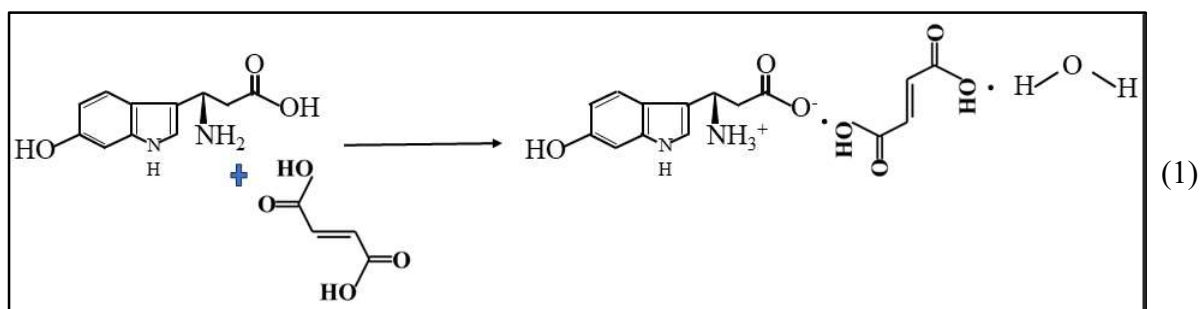
sintetizados por meio de duas técnicas: a evaporação lenta, e o método de mecanossíntese através do uso do modelo planetário de moinho de bolas.

Tabela 1. Parâmetros de rede obtidos para o cristal de TAF.

Dados cristalográficos e informações estruturais	
Fórmula química	C ₁₅ H ₁₇ N ₂ O ₇
Massa molar	337,30 (g/mol)
Sistema cristalino	Monoclínico
Parâmetros de rede (<i>a</i> , <i>b</i> , <i>c</i>)	($\alpha = \lambda = 90^\circ \neq \beta$)
	<i>a</i> = 11,392 (8) Å
	<i>b</i> = 6,647 (4) Å
	<i>c</i> = 21,421 (13) Å
Grupo espacial	<i>C</i> 2 (<i>P</i> 2 ₁)
Volume	<i>V</i> = 1614,07 (18) Å ³
Ângulo	β = 95.801 (3)°
Número de unidades por célula unitária	<i>Z</i> = 4

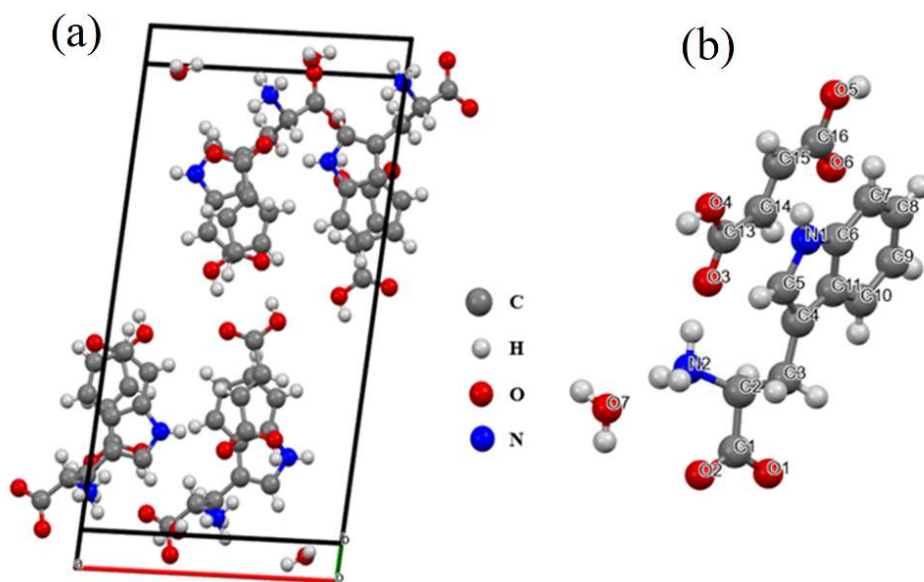
Fonte: adaptado de Peer Mohamed et al. [7].

A equação 1 a seguir mostra a interação química de natureza secundária evidenciada entre o aminoácido e o ácido dicarboxílico, na presença de água, para a formação do cristal de TAF sintetizado.



As moléculas precursoras de TAF podem ser visualizadas a partir de seus átomos componentes e das ligações que os unem, através do arquivo de informações cristalográficas do material, por meio do qual podem ser geradas imagens da célula unitária e do arranjo estrutural do cristal. Devido à sua natureza puramente orgânica, há na constituição química do referido cristal átomos de carbono (C), hidrogênio (H), nitrogênio (N) e oxigênio (O), os quais interagem entre si para originar os grupos funcionais presentes tanto no L-triptofano como também no ácido fumárico. A Figura 8 ilustra a célula unitária dos cristais de TAF, bem como o arranjo estrutural do material.

Figura 8. Célula unitária do cristal de TAF (a) e a sua estrutura química (b).



Fonte: adaptado de Peer Mohamed *et al.* [7].

No cristal de TAF, os átomos de carbono, oxigênio, nitrogênio e hidrogênio interagem entre si através de ligações covalentes. Algumas dessas ligações apresentam significativo grau de deslocalização eletrônica devido ao anel indol binuclear proveniente do L-triptofano, dotado de elétrons pi [7,126]. Além disso, também são evidenciadas forças atrativas intermoleculares

de Van der Waals, tidas como secundárias. Adicionalmente, os átomos de nitrogênio e de oxigênio, presentes nos grupos amino e carboxila, respectivamente, podem realizar ligações de hidrogênio, conforme mostrado na equação 1 e na Figura acima descrita, onde um átomo de hidrogênio da carboxila é capturado sob forma de próton (H^+) pelo átomo de nitrogênio do grupo amino. Como consequência, o L-triptofano, em TAF, encontra-se na sua forma zwitteriônica, enquanto o ácido fumárico aparece sem modificações eletrônicas em sua estrutura, isto é, sem alterações em seus sítios de interação em termos de cargas elétricas [7,127].

A molécula de água de cristalização presente no heterodímero do cristal possui um de seus átomos de H ligados ao oxigênio de uma das hidroxilas contidas no grupo carboxila do ácido fumárico. Assim, do ponto de vista das interações intermoleculares, a estrutura cristalina do composto TAF consiste no estabelecimento das ligações de hidrogênio como precursoras na formação do material. São as ligações de hidrogênio que promovem a estabilidade na estrutura cristalina do material.

As ligações de hidrogênio evidenciadas no cristal de L-triptofano com ácido fumárico, bem como os seus respectivos ângulos e comprimentos podem estão descritos na Tabela 2.

Tabela 2. Comprimentos e ângulos das ligações entre os átomos hidrogênio e demais átomos presentes na célula unitária do cristal de TAF.

Ordem de arranjo dos átomos D – H...A	Comprimento de ligação (D – H) (Å)	Comprimento de ligação (H...A) (Å)	Distância de ligação (D---A) (Å)	Ângulo de ligação (DHA) (°)
C(2)-H(2)...O(3)	0,98	2,62	3,174	116,3
C(3)-H(3B)...O(3)#1	0,97	2,66	3,253	120,2
C(5)-H(5)...O(7)#2	0,93	2,59	3,495	165,8
O(7)-H(7A)...O(1)#3	0,90	2,55	3,254	135,0
O(7)-H(7A)...O(2)#3	0,90	1,95	3,822	161,0
O(7)-H(7B)...O(2)#4	0,84	2,52	3,348	167,0
N(1)-H(1A)...O(3)#2	0,84	2,12	2,914	158,0
N(2)-H(2A)...O(1)#5	0,86	2,39	3,085	139,0
N(2)-H(2A)...O(3)	0,86	2,32	2,911	126,0
N(2)-H(2B)...O(7)	0,93	1,93	2,848	167,0
O(4)-H(4A)...O(1)#5	0,82	1,75	2,559	171,0
O(5)-H(5A)...O(6)#6	0,82	1,82	2,627	169,8
C(2)-H(2)...O(3)	0,98	2,62	3,174	116,3
C(3)-H(3B)...O(3)#1	0,97	2,66	3,253	120,2
C(5)-H(5)...O(7)#2	0,93	2,59	3,495	165,8
O(4)-H(4A)...O(1)#5	0,82	1,75	2,559	171,0

O(5)-H(5A)...O(6)#6	0,82	1,82	2,627	169,8
O(7)-H(7A)...O(1)#3	0,90	2,55	3,254	135,0
O(7)-H(7A)...O(2)#3	0,90	1,95	2,822	161,0
O(7)-H(7B)...O(2)#4	0,84	2,52	3,348	167,0
N(1)-H(1A)...O(3)#2	0,84	2,12	2,914	158,0
N(2)-H(2A)...O(1)#5	0,86	2,39	3,085	139,0
N(2)-H(2A)...O(3)	0,86	2,32	2,911	126,0
N(2)-H(2B)...O(7)	0,93	1,93	2,848	167,0

Fonte: adaptada de Peer Mohamed *et al.* [7].

Os dados mostrados na Tabela 2 apresentam algumas notações que demandam uma breve descrição. Nesse aspecto, (D) representa átomos doadores que estão ligados covalentemente ao átomo de hidrogênio e (A) simboliza átomos aceptores que interagem com o H através de forças de interação eletrostáticas. As linhas contínuas (–) representam ligações covalentes e as arredondadas (...) ilustram as ligações de hidrogênio no cristal de TAF.

Além disso, são usadas operações de simetria para identificar algumas ligações envolvendo átomos de oxigênio no interior da célula unitária, sendo indicadas como transformações de simetria usadas para gerar átomos equivalentes. Podem ser descritas como: #1 $x, y-1, z$; #2 $x+1/2, y-1/2, z$; #3 $-x+1/2, y+1/2, -z+2$; #4 $x, y+1, z$; #5 $x+1/2, y+1/2, z$; #6 $-x+1, y, -z+1$.

Conforme mostrado, o cristal de TAF apresenta diversas ligações de hidrogênio que são responsáveis por estabilizar a sua estrutura, por meio de interações eletrostáticas que ajudam a promover a formação e consolidação dessa estrutura cristalina com propriedades de *NLO* para a geração de segundo harmônico [7].

2.5 TÉCNICAS DE CARACTERIZAÇÃO

Aqui será contemplada a fundamentação teórica com foco na discussão acerca das técnicas de caracterização instrumentais de caráter estrutural, térmico e vibracional empregadas na obtenção de informações experimentais do cristal de TAF, e que são costumeiramente aplicadas em uma ampla gama de trabalhos científicos que objetivam o desenvolvimento de materiais para aplicações farmacêuticas, ambientais e tecnológicas.

2.5.1 Difração de raios X (DRX)

A radiação eletromagnética hoje conhecida como raios X foi originalmente descoberta em 1895 pelo físico alemão Wilhelm Conrad Röntgen quando ele estudava uma forma de radiação eletromagnética de alta frequência, envolvendo raios catódicos, estudados anteriormente por Lenard, e ondas eletromagnéticas, pesquisadas por Heinrich Hertz [128]. Röntgen percebeu que quando o feixe de radiação incidia sobre a superfície de uma chapa fotográfica comportava-se de modo semelhante à radiação luminosa até então já conhecida. Segundo os relatos de Röntgen, tal tipo de radiação apresentava caráter luminescente e não demonstrava reflexão ou refração, além de ser invisível ao olho humano. Entretanto, a nova forma de radiação era capaz de perpassar pedaços de madeira e papel, além de atravessar alguns tipos de metal e, até mesmo, o corpo humano, diferenciando-se de outras fontes de radiação conhecidas como: infravermelho, ultravioleta, luminosa, além de não se comportar como raios catódicos, uma vez que não sofrer nenhum desvio com a ação de ímãs [128–130].

Röntgen não sabia ao certo qual seria a origem correta das propriedades do novo tipo de radiação descoberta por ele. Dessa forma, acabou atribuindo o termo “radiação X” para descrever o fenômeno estudado. O termo foi posteriormente renomeado para Raios X. Pela descoberta, Röntgen acabou sendo agraciado com o Prêmio Nobel de Física no ano de 1901. [131,132].

No ano de 1912, Max Von Laue e seus colaboradores Walter Friedrich e Paul Knipping demonstraram a periodicidade da rede cristalina de um cristal de sulfato de cobre hidratado através da técnica de DRX, sendo constatado que os raios X constituem uma forma de radiação eletromagnética, de caráter ondulatório. A partir de então, estudos envolvendo o uso de feixes de raios X começaram a ser aplicados como forma de elucidação da estrutura interna de materiais por meio da análise de difração de cristais [128,129].

Após cerca de um ano decorrida a descoberta de Laue e seus alunos, em 1913, William Henry Bragg e seu filho William Lawrence Bragg apresentaram um estudo no qual foi trazida uma discussão acerca do comportamento dos feixes de raios X considerando as ondas eletromagnéticas que incidem sobre a superfície de planos atômicos paralelos em estruturas cristalinas, sofrendo reflexão e refração [107,129,130]. A dedução da equação que representa a Lei de Bragg, como ficou conhecida, foi responsável por contemplar Henry e Lawrence Bragg com o Prêmio Nobel de Física de 1915.

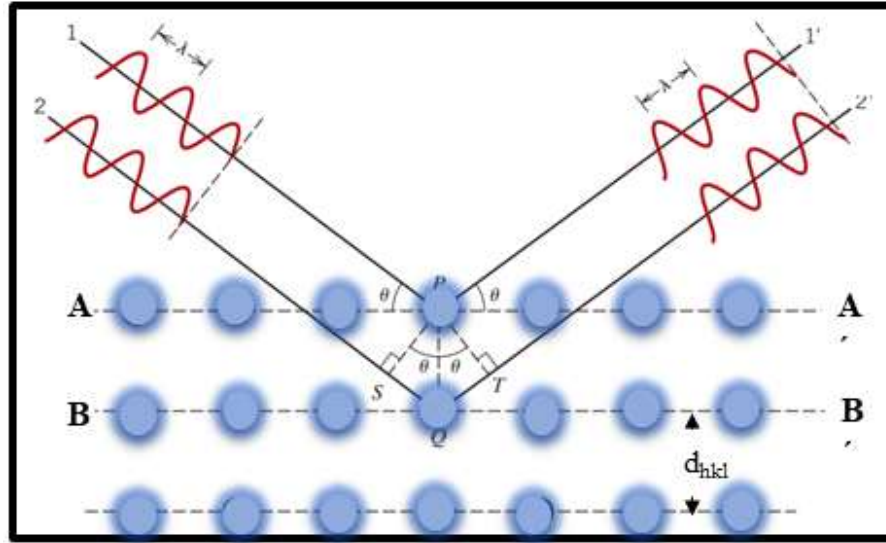
Para uma melhor compreensão acerca do que demonstra a Lei de Bragg, há a necessidade de esboçar uma breve, porém concisa, discussão sobre o fenômeno da difração. Em síntese, a

difração consiste em um fenômeno ondulatório que ocorre quando uma onda eletromagnética incide sobre uma superfície contendo um conjunto de obstáculos periodicamente organizados entre si cujos espaços/fendas/orifícios são da mesma ordem de grandeza do comprimento de onda da radiação incidente [97,104].

Neste sentido, a Lei de Bragg afirma que quando um feixe de raios X incide sobre um material qualquer, e este possui um arranjo estrutural periódico tridimensional (um cristal), as ondas podem sofrer dois tipos de interferência: (1) construtiva e (2) destrutiva. Na interferência construtiva (1), as ondas dispersas encontram-se em fase uma em relação a outra. Diz, portanto, que estão se reforçando mutuamente, sobrepondo-se em fase, resultando, assim, em um incremento momentâneo da amplitude de onda. Por outro lado, a interferência destrutiva (2) ocorre quando as ondas dispersas estão fora de fase, diz-se que elas estão em oposição uma em relação a outra, resultando em uma redução no incremento momentâneo da amplitude destas [97,133].

Dessa forma, existem condições específicas para a ocorrência da difração. De modo complementar, é preciso que exista interferência construtiva em relação ao feixe de raios X incidente e o feixe refletido por um átomo qualquer contido em um plano adjacente a outro átomo. Para tanto, deve existir uma distância (d) específica entre os planos. Além disso, a diferença entre os comprimentos das trajetórias traçadas pelos dois feixes deve ser igual a um múltiplo inteiro (n) de comprimento de onda (λ). Assim, perfaz uma interferência construtiva, na qual a radiação incidente interage com os elétrons presentes na estrutura cristalina do material, de modo que ocorre a promoção de feixes difratados com reflexão em planos paralelos singulares do material. Diferentes planos presentes no cristal estão sujeitos a difratar, todavia, só há difração nos planos cristalinos a partir dos quais a interação com as ondas incidentes favoreçam a ocorrência de interferências construtivas [97,104,129].

Figura 9. Representação da difração de raios X segundo a Lei de Bragg.



Fonte: adaptado de Callister [97].

Conforme aponta a Figura 9, existem três segmentos de reta para os quais há um respectivo plano de átomos presentes na estrutura cristalina. Assim, as linhas horizontais A-A' e B-B' são separadas entre si segundo uma distância interplanar (d_{hkl}), representada pelos índices de Miller.

O feixe de raios X monocromático incidente (1), apresenta comprimento de onda λ . Conforme este incide sobre a superfície entre os planos (A-A' e B-B'), acaba sofrendo o processo de difração. Esta difração decorrente ocorre em fase (1' e 2'), gerando um ângulo (θ). Nesse contexto, os raios 1 e 2 são espalhados pelos átomos P e Q [97]. Continuando, a Figura mostra ainda que os segmentos $\overline{ST}$ e $\overline{QT}$ são correspondentes ao dobro da distância interplanar (d_{hkl}) multiplicada pelo valor do seno do ângulo de incidência entre os planos (θ). Isso tudo equivale a um número inteiro qualquer (n), que diz respeito à diferença entre os caminhos dos raios espalhados, vezes o comprimento de onda incidente, conforme ilustra a equação 2.

$$\overline{SQ} + \overline{QT} = 2d_{hkl} \sin \theta = n\lambda \quad (2)$$

Como as ondas difratadas (1' e 2') encontram-se em fase, ocorre uma interferência construtiva, de modo que a Lei de Bragg pode ser satisfeita [97]. Assim:

$$2d_{hkl} \sin \theta = n\lambda \quad (3)$$

A técnica de difração, usualmente empregada no estudo estrutural de materiais policristalinos, consiste em submeter o material pulverizado a uma radiação X monocromática. Nela, todas as partículas cristalinas estarão submetidas a diferentes orientações aleatórias de seus planos cristalinos, de modo que algumas destas estarão adequadamente orientadas, de forma que todos os conjuntos de planos cristalográficos disponíveis se encontrarão disponíveis e sujeitos à difração [97,129].

A partir da difratometria de raios X, podem ser obtidas diversas informações de caráter estrutural acerca de um material de natureza cristalina a partir da direção de espalhamento do feixe de radiação difratada. Algumas propriedades fundamentais elucidadas que podem ser destacadas são: tamanho e geometria da célula unitária, além de sua simetria, grupo espacial e parâmetros de rede do cristal [97,129]. Também há como obter informações cristalográficas acerca da estrutura de monocristais através do estudo de suas posições cristalográficas por meio do uso de fotografias de difração de raios X (método de Laue) [97].

2.5.1.1 Método de Rietveld

Os difratogramas obtidos através da difração de raios x durante a análise de cristais, costumeiramente, são submetidos a modelagens matemáticas com foco na melhor validação das informações cristalográficas expostas. Assim, surge o método matemático desenvolvido pelo holandês Hugo M. Rietveld [134,135]. Sendo uma das mais notáveis ferramentas utilizadas no estudo e caracterização estrutural de uma gama de cristais, o método de Rietveld permite a mineração de informações variadas a respeito da natureza cristalina de um dado material analisado, tais como: coordenadas atômicas, volume e número de átomos contidos na célula unitária, além da estequiometria do sistema e parâmetros de rede, sendo uma técnica que muito corrobora para a melhor interpretação das propriedades físicas e químicas dos cristais [136–139].

O método de Rietveld baseia-se no refinamento, isto é, ajuste, de um conjunto de parâmetros estatísticos de um difratograma obtido de modo experimental em relação a um difratograma teórico, previamente calculado e com estrutura já caracterizada na literatura concernente, por meio do ajuste de mínimos quadrados, com foco na melhor adequação do difratograma experimental em relação ao calculado, minimizando a diferença entre ambos [135,137,139].

Nesse sentido, parâmetros relacionados com a forma dos picos e as dimensões da célula cristalina são refinados através do ajuste dos mínimos quadrados, consistindo em um método estatístico bem estruturado e com bons níveis de respaldo matemático na otimização de ajuste dos perfis de difratogramas experimentais em relação a um padrão calculado [139,140]. Assim, o método de Rietveld utiliza o modelo de mínimos quadrados para obter um melhor ajuste entre as diferenças ponderadas nas intensidades dos picos do difratograma experimental e do padrão utilizado para cada passo angular, conforme mostra a Equação 4:

$$S_Y = \sum_i \frac{1}{y_{obs}} (y_{obs} - y_{calc})^2 \quad (4)$$

Onde:

- S_Y é a quantidade a ser minimizada;
- i é o passo analisado na leitura;
- y_{obs} diz respeito a intensidade observada no i -ésimo passo angular e;
- y_{calc} é a intensidade calculada no i -ésimo passo angular.

O valor de S_Y deve diminuir a medida em que o refinamento for progredindo e os parâmetros forem sendo devidamente ajustados. Isso tornará a diferença de intensidade entre os padrões do difratograma observado e calculado menor. Um refinamento de qualidade pode ser obtido quando as intensidades do difratograma calculado sobrepõem-se graficamente às intensidades do difratograma observado, de tal modo que a linha que representa a diferença entre os dois seja algo próximo a uma reta [139].

Como forma de monitorar a qualidade do refinamento e reduzir o grau de discordância entre os difratogramas, costuma-se fazer uso de alguns parâmetros de acompanhamento do progresso estatístico do refinamento, seguindo algumas equações. São elas:

$$R_{perfil} = R_p = \frac{\sum |y_{obs} - y_{calc}|}{\sum y_{obs}} \quad (5)$$

$$R_{ponderado} = R_{wp} = \sqrt{\frac{\sum \frac{1}{y_{obs}} (y_{obs} - y_{calc})^2}{\sum \frac{1}{y_{obs}} (y_{obs})^2}} \quad (6)$$

$$R_{esperado} = R_{ewp} = \sqrt{\frac{N - P}{\sum \frac{1}{y_{obs}} (y_{obs})^2}} \quad (7)$$

Onde: R_p (do inglês, *profile R-factor*), R_{wp} (do inglês, *weighted profile R-factor*) e R_{ewp} (do inglês, *expected R-factor*) são parâmetros de monitoramento da qualidade do refinamento. Além destes, há ainda N que representa o número de pontos experimentais e P que indica o número de parâmetros ajustados no refinamento.

Valores de R_p e R_{wp} são considerados como sendo estatisticamente satisfatórios, isto é, de boa qualidade, quando abaixo de 10%. Não obstante, valores entre 10 % e 20 % são tidos como aceitáveis para um refinamento empregado em um cristal qualquer [137,138]. Adicionalmente, existe mais um parâmetro estatístico bastante importante na designação de bom refinamento: Qualidade de ajuste (do inglês, *Goodness-of-fit - GOF*), descrito na Equação 8.

$$Goodness - of - fit = GOD = S = \frac{R_{wp}}{R_{ewp}} \quad (8)$$

Valores de S , ou *GOF*, mais próximos de 1 são interpretados como oriundos de um refinamento de qualidade superior. Entretanto, valores situados entre 1 e 5 são aceitos estatisticamente [137,139].

2.5.2 Análises Térmicas (TG/DTA e DSC)

As técnicas térmicas de TG/DTA e DSC são amplamente utilizadas no estudo de uma gama de materiais, tais como: catálise; calor de sublimação, solvatação, polimerização, transição e adsorção; além encontrar aplicação em estudos com foco na melhor elucidação do diagrama de fases de várias substâncias; bem como em pesquisas científicas com ênfase no desenvolvimento de novos materiais, atuando na melhor elucidação de suas estruturas e

propriedades físico-químicas, de modo que encontrem aplicação em uma gama de segmentos industriais, como nos ramos farmacêuticos, de componentes eletrônicos ou em *NLO* [141–144].

O calor pode ser transferido de um corpo para outro, conforme a espontaneidade do processo envolvido. Como consequência, há uma variação de temperatura do sistema, segundo a qual podem ocorrer flutuações nas propriedades vibracionais inerentes do material, bem como alterações específicas no que diz respeito às suas energias e comprimentos de suas ligações, além de mudanças nas forças de interação, de modo que a estrutura química sofra modificações de suas propriedades físico-químicas. Tudo isso pode corroborar para o estabelecimento de mudanças no estado de agregação do material, de acordo com o evento térmico associado (fusão, solidificação, sublimação). Essas variações no arranjo estrutural do cristal podem proporcionar alterações nas dimensões da célula unitária cristalina, através de eventuais mudanças de fase, transições estruturais ou, como ocorre mais comumente, por meio de eventos como fusão ou decomposição térmica [141,142,144,145].

Em cristalografia e ciência dos materiais, torna-se necessário o estudo das propriedades térmicas de materiais conforme submetidos a variações de temperatura para um melhor monitoramento de suas propriedades físico-químicas [143]. Nesse sentido, surgem as técnicas de caracterização de materiais que atuam como complemento na elucidação do comportamento estrutural, térmico e vibracional de materiais, juntamente com as demais técnicas [141,143].

Algumas vantagens das técnicas térmicas de caracterização são: uso de pequenas quantidades de material; ausência de um tratamento prévio da amostra, necessitando apenas a sua pulverização e; obtenção de medidas que retratam vários resultados unificados em um mesmo gráfico. Em contraponto, como em qualquer outro conjunto de técnicas, existem desvantagens associadas, tais como: destruição da amostra utilizada na análise e alto custo na aquisição de alguns equipamentos empregados nas leituras [142].

Adicionalmente, nesta seção serão apresentadas algumas das técnicas de caracterização mais usualmente aplicadas no estudo das propriedades térmicas de cristais, bem como os seus fundamentos básicos envolvidos.

2.5.2.1 Análise Termogravimétrica (TG)

A Análise Termogravimétrica (do inglês, *Thermogravimetric Analysis* – TGA, ou simplesmente TG) consiste em uma técnica termoanalítica que possibilita a exploração de informações térmicas de materiais através do estudo da variação de massa de uma amostra qualquer em relação à variação de temperatura, ou do tempo, a partir da mensuração da massa

contida em uma termobalança. A massa de amostra contida na microbalança é monitorada constantemente segundo uma taxa de aquecimento predeterminada. Através desta técnica são obtidas as curvas TG que mostram o comportamento térmico do material, podendo fornecer informações acerca das propriedades físicas e/ou químicas como estabilidade térmica e composição residual, a depender do tipo de amostra estudada [143,146].

Alguns fatores instrumentais associados à técnica TG são determinantes, uma vez que podem influenciar diretamente na leitura final da amostra estudada. A razão de aquecimento do forno, a atmosfera do forno e a geometria do suporte de amostras são exemplos. Além da parte instrumental, há ainda aspectos relacionados à natureza do material, que também são capazes de exercer influência sobre a medida térmica de TG. São eles: tamanho das partículas de amostra; a sua quantidade; calor de reação, solubilidade dos gases na amostra; a sua condutividade térmica; seu grau de compactação, entre outros [143,147]. O fluxo de gás, por exemplo, pode influenciar diretamente na cinética de decomposição estrutural do material, e por consequência, na medição da variação de sua massa. A quantidade de massa utilizada na análise, por sua vez, pode infundir na detecção da temperatura inicial e final de decomposição térmica [143].

Nas curvas TG as variações na linha de base representam as variações térmicas que decorrem no material, podendo corresponder a eventos térmicos inerentes, como perda ou ganho de massa, que são função direta do tipo de atmosfera empregada (oxidante ou inerte) e da amostra utilizada [143,147,148].

2.5.2.2 Análise Térmica Diferencial (DTA)

A Análise Térmica Diferencial (do inglês, *Differential Thermal Analysis* - DTA) consiste em uma técnica que se baseia na medição contínua da temperatura da amostra e de um material tido como uma referência termicamente inerte, ao passo em que ambos são aquecidos ou resfriados no interior do forno. Adicionalmente a isto, é realizado o cálculo da diferença de temperatura (ΔT) entre a amostra (T_A) e o material de referência (T_R), onde $T_R - T_A = \Delta T$, em função do tempo ou da temperatura, uma vez que aquecimento e/ou resfriamento são propostos linearmente ($DT/dt = Cte$) [143].

As curvas DTA obtidas para uma amostra qualquer demonstram a natureza térmica de cada evento decorrente no material estudado, de modo que toda alteração observada na linha de base pode refletir em variações térmicas. Assim, a comutação de calor associada a mudanças físicas e/ou químicas no material (como transições de fase, reações de desidratação, oxidação-

redução, dissociação, recristalização, entre outros) pode ser devidamente visualizada em função da variação de temperatura associada a cada evento térmico. Neste sentido, um processo pode ser de natureza endotérmica ou exotérmica. A depender da instrumentação utilizada na medida, as curvas DTA indicam eventos endotérmicos como sendo aqueles nos quais surgem picos que apontam para baixo e exotérmicos com picos para cima, e vice-versa [104,143].

Atualmente existem equipamentos bastante modernos, nos quais há possibilidade de realização de medidas TG/DTA de modo simultâneo, fato que muito corrobora para o aumento do fluxo de leituras térmicas de materiais na indústria de forma geral, potencializando o grau de precisão analítica na medida, além de gerar um ganho de tempo acentuado no processo, algo de fundamental importância no âmbito industrial e laboratorial [149].

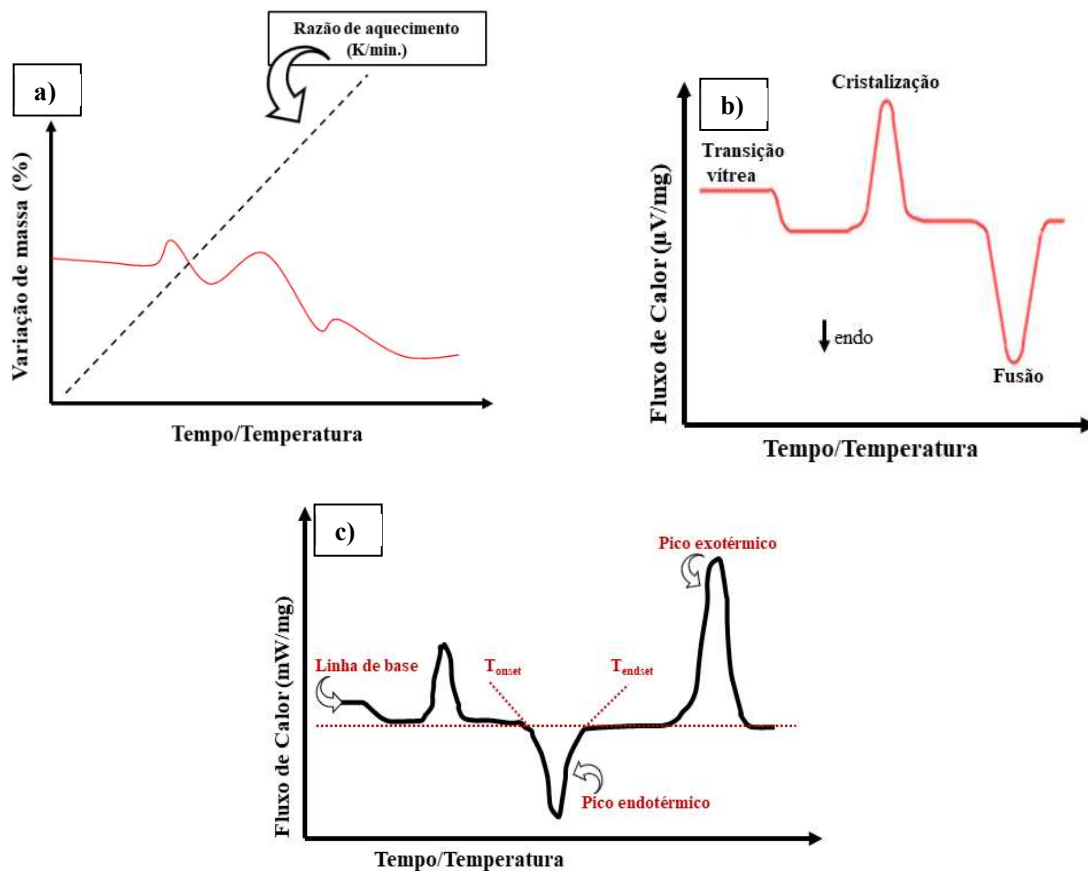
2.5.2.3 Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)

A Calorimetria Exploratória Diferencial (do inglês, *Differential Scanning Calorimetry* – DSC) é mais uma técnica termoanalítica que consiste em realizar medidas da diferença de energia disponibilizada à amostra e a um material de referência, em termos da temperatura e, conseqüentemente, do fluxo de calor.

As medidas são obtidas em função da temperatura ou do tempo, assim como nas curvas DTA. Todavia, uma curva de DSC fornece informações acerca do caráter entálpico (em termos de ΔH) de cada evento térmico decorrente, gerando dados referentes às modificações físicas e/ou químicas na amostra devido ao fluxo de calor gerado, indicando uma medida de sua capacidade térmica inerente [143,148].

As Figura 10.(a, b e c) trazem ilustrações de curvas tipicamente obtidas em análises térmicas rotineiras.

Figura 10. Representação das curvas TG (a), DTA (b) e DSC (c).



Fonte: adaptado de Oliveira Neto [104].

A temperatura na qual o evento de natureza térmica tem início é aquela a partir da qual a amostra começa a sofrer perda de massa, sendo conhecida como temperatura *onset* (T_{onset}), isto é, onde alguns componentes estruturais são expostos ao processo de degradação e volatilização do material. Por outro lado, a temperatura onde o evento térmico finaliza é classificada como temperatura *endest* (T_{endset}), conforme descrito na Figura 10 (c).

2.5.3 Modos Normais Vibracionais: Conceitos e Simbologia

As moléculas, assim como os seus átomos e íons constituintes, estão em constantes movimentos vibracionais decorrentes da energia cinética presente. Sob a ótica clássica, as moléculas são objetos com massa associada que interagem através de forças intramoleculares e intermoleculares, isto é, por meio de ligações primárias e secundárias, respectivamente. Em decorrência dessas formas de interação, pode haver forças elásticas existentes entre os átomos e íons nessas estruturas, de modo que as moléculas podem sofrer movimentos vibracionais em

certos intervalos de tempo, sob a ação de frequências específicas, em relação a uma posição de equilíbrio. Isso ocorre justamente devido à ação das formas de ligação (como as do tipo ligação de hidrogênio, de caráter secundário) presentes na molécula [150,151].

As partículas (átomos, íons e moléculas) podem se movimentar livremente com graus de rotação e translação tridimensional (direções x, y, z do sistema de coordenadas do plano cartesiano) [152]. Dessa forma, se uma molécula qualquer apresenta em sua constituição química N átomos, esta pode apresentar 3N graus de liberdade associados, uma vez que cada um dos átomos presentes tem potencial para se deslocar nas três direções do plano tridimensional. Entretanto, devido ao centro de gravidade, há um total de seis restrições referentes aos movimentos rotacionais e translacionais na molécula [151].

Assim, existem $3N - 6$ graus de liberdade para uma molécula não linear, enquanto há basicamente $3N - 5$ graus de liberdade para uma molécula de geometria linear, sendo que o movimento rotacional em torno do eixo de moléculas lineares não proporciona alterações conformacionais na estrutura.

O número de graus de liberdade corresponde ao quantitativo de modos normais de vibração que são independentes. Para cada modo normal de vibração existe uma frequência segundo a qual os átomos vibram, atingindo posições de equilíbrio simultâneas [150].

Os movimentos vibracionais podem proporcionar variações nas distâncias e/ou ângulos de ligação entre os átomos presentes em moléculas orgânicas [152]. Por exemplo, para uma molécula poliatômica não linear como a água, que apresenta geometria angular, existem $3N - 6$ movimentos vibracionais. Por outro lado, em uma molécula poliatômica linear como o dióxido de carbono (CO_2) há $3N - 5$ graus de liberdade devido aos movimentos translacionais e rotacionais, que envolvem rotações em torno dos eixos das ligações sem deslocamentos atômicos observados [153–155].

Em síntese, existem dois tipos de vibrações moleculares:

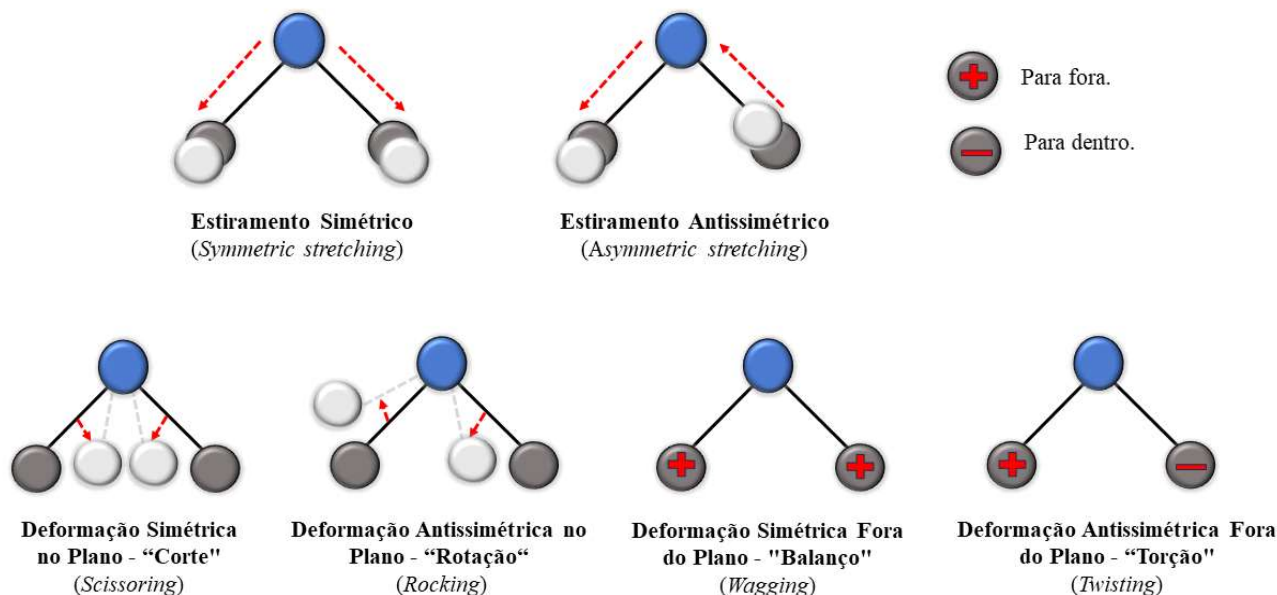
- I. Estiramento (*stretching*): movimento de vibração periódica entre átomos, caracterizado pelo alongamento e relaxamento, onde há variação nas distâncias de ligação. Pode ser simétrico ou antissimétrico. São representados pela letra grega minúscula “nu”, ν [152,156].
- II. Deformação angular (*bending*): variação no ângulo de ligação entre átomos de duas ou mais ligações. Pode ser simétrica ou antissimétrica (no plano ou fora do plano), ocorrendo de forma perpendicular à ligação [152,156]. Pode ser representado pela letra grega “delta” minúscula, δ , ou por outras, dependendo da especificação do tipo de deformação observada entre os ângulos das ligações.

Os quatro possíveis tipos de deformação angular são [152]:

- Scissoring* (corte ou tesoura): deformação angular simétrica no plano. Assemelha-se ao movimento de corte da tesoura;
- Rocking* (balanço): deformação angular antissimétrica no plano: movimento vibracional entre dois átomos ligados a outro átomo (central), onde há variação positiva e negativa alternada no ângulo das ligações, semelhante ao limpador de para-brisa;
- Wagging* (abano): deformação angular simétrica fora do plano que diz respeito ao movimento simultâneo de dois átomos ligados a um átomo central, para frente atrás do plano das ligações;
- Twisting* (torção): deformação angular antissimétrica fora do plano que envolve átomos realizando movimentos em direções opostas ao plano das ligações.

A Figura 11 mostra o aspecto fundamentalmente geométrico das vibrações que podem ocorrer em íons e moléculas.

Figura 11. Movimentos vibracionais em íons e moléculas.



Fonte: adaptado de Skoog, Crouch e Holler [157].

Conforme mostrado na Figura 11, as setas tracejadas vermelhas apontam as respectivas direções de deslocamento atômico em relação ao movimento de vibração na molécula, bem como a variação nos ângulos de ligação, enquanto os círculos azuis, cinzas e brancos ilustram os átomos presentes na estrutura química.

Adicionalmente, existe um conjunto de simbologias comumente utilizado no intuito de atribuir as bandas relativas a cada modo vibracional ativo em íons e moléculas estudadas em espectroscopias na região do infravermelho (FT-IR e Raman). O Quadro 1 mostra a relação entre a simbologia e o tipo de vibração associada.

Quadro 1. Simbologia relacionada aos movimentos vibracionais.

Simbologia	Atribuição
ν	Estiramento – “ <i>Stretching</i> ”
τ	Torção – “ <i>Twisting</i> ”
δ	Deformação ou Dobramento – “ <i>Deformation – Bending</i> ”
ω	Deformação angular fora do plano – “ <i>Wagging</i> ”
γ	Corte ou Tesoura – “ <i>Scissoring</i> ”
r	Balanço – “ <i>Rocking</i> ”
s (subscrito)	Vibração Simétrica – “ <i>Symmetric</i> ”
as (subscrito)	Vibração Antissimétrica – “ <i>Anti-symmetric</i> ”
ν_s	Estiramento Simétrico – “ <i>Symmetric Stretching</i> ”
ν_{as}	Estiramento Antissimétrico – “ <i>Anti-symmetric Stretching</i> ”

Fonte: simbologias baseadas nas referências [152,158,159].

2.5.4 Espectroscopia no Infravermelho com Transformada de Fourier (FT-IR)

Algumas técnicas de caracterização podem ser comumente aplicadas na elucidação estrutural e vibracional de diferentes moléculas. Assim, as técnicas de espectroscopia utilizam diferentes tipos de fonte de radiação (ultravioleta, visível, infravermelho, micro-ondas e raios X) e podem ser empregadas na obtenção de informações variadas a respeito natureza física e química comportamental de uma amostra qualquer. Nesse contexto, a espectroscopia na região do infravermelho (IR), que abrange a faixa espectral do visível até a região das micro-ondas,

surge seguramente como uma forte ferramenta elucidativa no estudo do estrutural e vibracional de diferentes moléculas e heterodímeros de cristais orgânicos e inorgânicos.

Em síntese, a radiação IR, comumente expressa em número de onda (cm^{-1}), não possui energia suficientemente forte para proporcionar transições eletrônicas em átomos que constituem moléculas, podendo, todavia, promover emissão/absorção de energia nas moléculas, causando transições nos estados rotacionais e vibracionais das espécies químicas envolvidas que se encontram no estado fundamental [104].

Na espectroscopia IR, para que ocorra absorção de radiação infravermelha, a molécula deve necessariamente sofrer variação em seu momento de dipolo. Logo, só serão ativas no IR as moléculas que estiverem susceptíveis ao deslocamento dos centros de carga positiva e negativa, isto é, aquelas com ausência de centro de simetria associado. Ao passo em que a molécula absorve radiação IR, as suas ligações vibram e, caso a interação de caráter covalente seja polar, ocorre então a mudança no momento de dipolo da substância, de modo que pode ser observado modos de vibração decorrentes. Em moléculas simétricas como N_2 , O_2 , C_6H_{12} e C_4H_6 não há absorção de radiação IR pois o estiramento não consegue promover o momento de dipolo nessas estruturas [151,160].

A espectroscopia IR é geralmente aplicada por meio do uso de um espectrômetro IR, que mede a quantidade de radiação infravermelha absorvida por uma amostra em diferentes comprimentos de onda. O espectro obtido mostra uma série de picos de absorção, que correspondem às diferentes ligações químicas presentes na amostra estudada [151].

A transformada de Fourier surge como uma ferramenta alternativa que permite decompor um sinal complexo em suas componentes de frequência individuais, que podem ser analisadas de modo individualizado, com maior rapidez de leitura, através de espectrogramas FT-IR. Consiste em uma robusta instrumentação utilizada no estudo e compreensão das características estruturais e das propriedades vibracionais de uma gama de materiais e é amplamente empregada em análises de substâncias variadas, como cristais orgânicos e inorgânicos para aplicações distintas. A Espectroscopia no Infravermelho com Transformada de Fourier (do inglês, *Fourier Transform Infrared Spectroscopy* – FT-IR) diz respeito a uma técnica de caracterização vibracional com foco básico na espectroscopia IR [150,151,160,161]. A frequência do feixe de radiação infravermelho geralmente utilizado possui uma faixa que compreendida de $4000 - 400 \text{ cm}^{-1}$ [151].

A técnica de espectroscopia IR é bastante utilizada na identificação de diferentes grupos funcionais existentes em amostras orgânicas, uma vez que esses grupamentos possuem bandas características em frequências específicas, geralmente com distorções baixas. Por exemplo, a

banda correspondente à vibração da molécula de água, cujo sinal é intenso e característico, costuma ser evidenciada em frequências que compreendem a faixa entre $3900 - 3200 \text{ cm}^{-1}$ [162].

Para cristais, pode ser utilizado o mesmo padrão de comportamento vibracional atômico e molecular, onde a vibração da rede cristalina compreende os modos internos (dentro de cada grupamento molecular presente na constituição química do material) e externos (movimentos translacionais e rotacionais das moléculas, ou de seus íons) [163].

A interação evidenciada entre as vibrações da rede cristalina e a radiação eletromagnética que incide sobre a amostra pode ser visualizadas ao passo em que as vibrações possuem comprimentos de onda comparáveis entre si [151,163].

2.5.5 Espectroscopia Raman

As técnicas de caráter espectroscópico fornecem um conjunto de informações acerca de flutuações nos níveis de energia dos átomos, íons e moléculas. De modo adicional, a espectroscopia vibracional pode revelar aspectos cruciais sobre o comportamento vibracional e estrutural de diferentes moléculas devido às modificações que ocorrem nas ligações químicas primárias e secundárias, atuando, inclusive, na confirmação estrutural complementar da técnica de difração de raios X, mostrando eventuais transições de fase associadas às mudanças na configuração estrutural molecular [145].

Uma das técnicas espectroscópicas vibracionais comumente utilizadas na elucidação das propriedades relativas aos modos de vibração dos diferentes tipos de grupos funcionais presentes nas moléculas, bem como na validação parcial de suas estruturas, é a espectroscopia Raman [150].

Quando um material sofre a incidência de uma forma de radiação eletromagnética de frequência (ν_0), esta pode ser absorvida, emitida ou espalhada. Adicionalmente, o espalhamento pode ainda ser elástico ou inelástico [163].

No espalhamento Rayleigh, estudado originalmente pelo Lord Rayleigh em 1871, a radiação eletromagnética espalhada não sofre mudança, isto é, a frequência da radiação espalhada permanece inalterada em relação a observada antes do espalhamento. Tal fenômeno consiste em um espalhamento elástico da radiação [150]. Em contraponto, no espalhamento inelástico, a radiação eletromagnética espalhada, geralmente do espectro de luz visível, possui frequência associada ligeiramente maior ou menor que a frequência incidente. Este fenômeno foi teorizado em 1923 pelo físico austríaco Adolf Gustav Stephan Smekal, sendo confirmado

de modo experimental em 1927 pelos físicos indianos Chandrasekhara Venkata Raman e Kariamanikkam Srinivasa Krishnan. O fenômeno evidenciado passou a ser conhecido como espalhamento inelástico, ou espalhamento Raman [159,164–166].

Durante a sua pesquisa, Raman e seu aluno Krishnan estudaram a dispersão de luz molecular. Assim, fizeram uso de um instrumento de detecção conhecido como espectroscópio de bolso, segundo o qual a fonte de excitação proveniente era a luz solar, sendo o olho humano o detector [167]. Todavia, a luz espalhada possuía baixa intensidade associada, de modo que a obtenção dos espectros decorrentes consistia em um processo muito lento, uma vez que necessitava de alguns dias para a sua afirmação.

Até 1950, a obtenção dos espectros Raman ocorria convencionalmente através da utilização da radiação em $\lambda = 435,8$ nm, por meio de arcos de mercúrio para a excitação espectral. Entretanto, havia uma limitação associada ao uso dessa técnica, uma vez que algumas substâncias coloridas acabavam absorvendo intensamente essa radiação, prejudicando as medidas [163]. Neste contexto, um físico brasileiro chamado Sérgio Pereira da Silva Porto desempenhou um importante papel, ao utilizar como fonte de radiação um feixe monocromático (radiação *maser*) no estudo das vibrações moleculares através do efeito Raman [168].

A radiação *maser* utilizada por Sérgio Porto possibilitou a redução no tempo de obtenção dos espectros Raman, bem como o melhor grau de precisão associado a elucidação da estrutura interna de materiais. Os resultados foram divulgados em 1962 no artigo intitulado “*Ruby Optical Maser as a Raman Source*”, onde utilizaram um *laser* pulsado de rubi [168]. Adicionalmente, no ano de 1963 o *laser* contínuo de Hélio-Neônio ($\lambda = 632,8$ nm) foi utilizado como fonte de excitação na extração experimental das medidas Raman [151,163,168].

O efeito Raman pode ser explicado em conformidade com a interpretação quântica, segundo a qual a radiação eletromagnética é constituída de pacotes de energia chamados de fótons. Dessa forma, no efeito Raman ocorre colisão inelástica entre o fóton de luz incidente (com energia $h\nu_0$) e uma molécula ou íon, resultando em mudanças nas energias de vibração e rotação na estrutura química do material e na observação de um fóton espalhado (de energia $h\nu_e$). Em síntese: a frequência da radiação espalhada (ν_e) é equivalente à frequência do fóton incidente (ν_0), mais ou menos a frequência da molécula (ν_m) [163,169]. A Equação 9 mostra as relações evidenciadas para os processos possíveis.

$$h\nu_e = h\nu_0 \pm h\nu_m \text{ ou } \nu_e = \nu_0 \pm \nu_m \quad (9)$$

Onde:

- h é a constante de Planck = $6,626 \times 10^{-34}$ J.s;
- ν_0 é a frequência da radiação incidente;
- ν_e é a frequência da radiação espalhada e;
- ν_m é a frequência da vibração molecular.

Para a melhor compreensão do efeito Raman, pode ser considerada a seguinte situação: um fóton de luz interage com uma molécula qualquer em seu estado vibracional fundamental (E_0). Durante este fenômeno, a molécula pode sofrer excitação vibracional, devido à absorção de energia, transitando, assim, para um estado de maior grau energético, conhecido como estado virtual. Subsequentemente, a molécula deverá apresentar decaimento energético para um estado de energia ($E\nu_1$), diferente do inicial, cujo nível vibracional se encontra acima do fundamental. Como a molécula absorveu parte da radiação, é intuitivo afirmar que o fóton espalhado deverá apresentar energia inferior à do fóton incidente, segundo a Equação a seguir:

$$\nu_e = \nu_0 - \nu_m \quad (10)$$

O processo descrito acima representa o espalhamento Raman Stokes, onde a molécula, ao sofrer colisão com o fóton incidente, passa a vibrar em um estado de energia de maior grau de excitação que em seu estado fundamental [157,163].

Caso a molécula, após interagir com o fóton incidente, retorne ao seu estado energético inicial (E_0) e o fóton espalhado permaneça sem nenhuma alteração energética em relação ao fóton incidente, então:

$$\nu_e = \nu_0 \quad (11)$$

Não há variação na energia de vibração molecular. Logo, o fóton sofre espalhamento elástico, ou espalhamento Rayleigh.

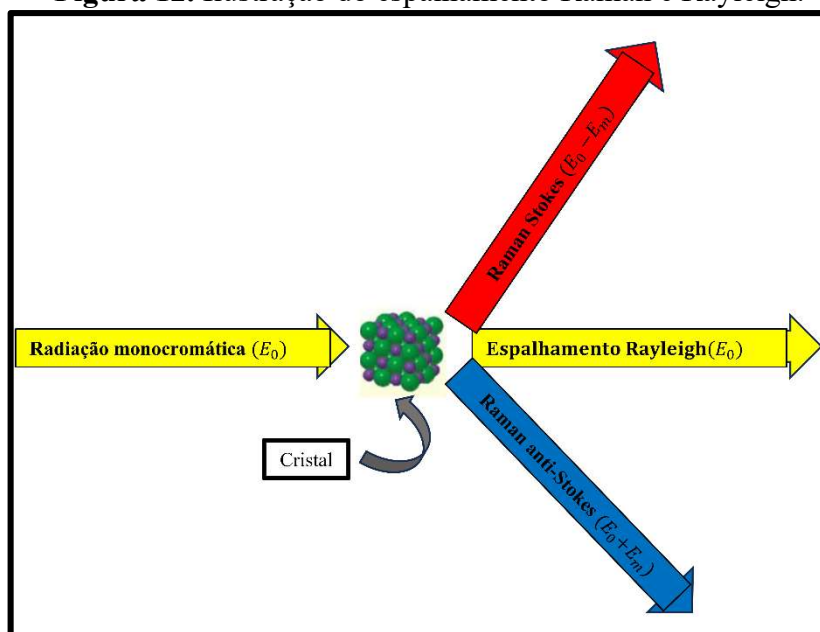
Por fim, há uma terceira situação, segundo a qual o fóton incidente encontra a molécula já em um estado prévio de excitação energética acima do estado vibracional fundamental, devido a algumas condições de temperatura e pressão específicas. Neste caso, após a interação com o fóton a molécula sofre decaimento para seu estado fundamental (E_0). A diferença de

energia entre a molécula e o fóton incidente acaba sendo cedida ao fóton espalhado, fenômeno conhecido como espalhamento Raman anti-Stokes, conforme mostra na equação 12 [163].

$$\nu_e = \nu_0 + \nu_m \quad (12)$$

A Figura a seguir ilustra os fenômenos de espalhamento elástico (Rayleigh) e Raman (Stokes e anti-Stokes).

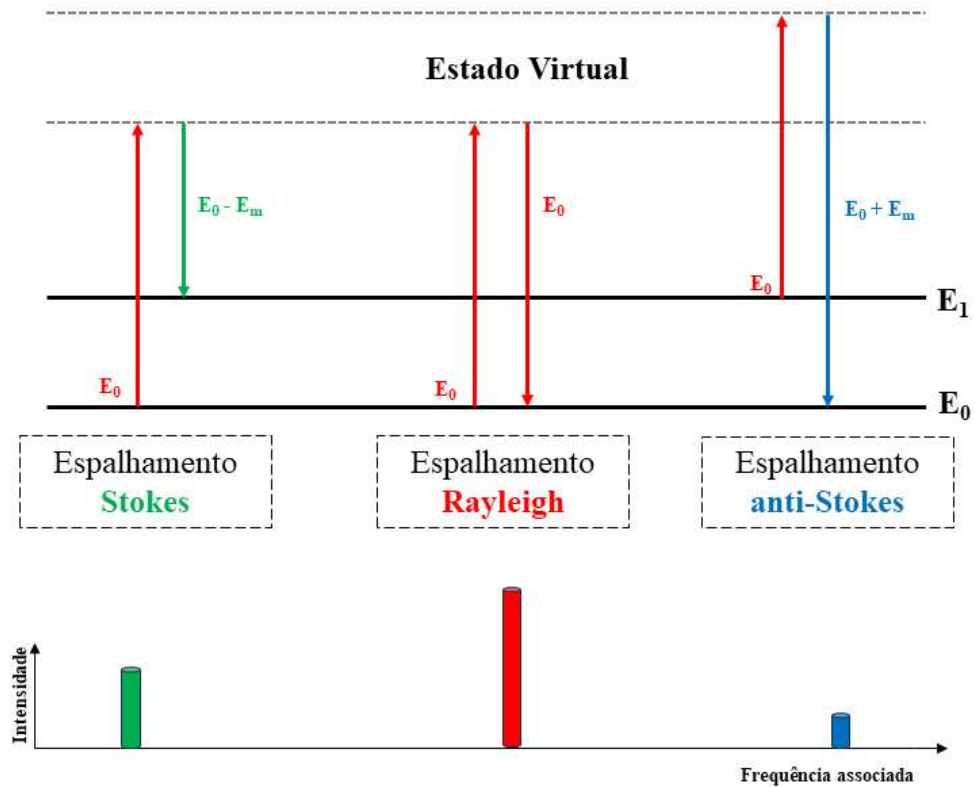
Figura 12. Ilustração do espalhamento Raman e Rayleigh.



Fonte: do autor (2024).

O espalhamento Raman, juntamente com o espalhamento Rayleigh, são fenômenos que podem ser descritos, em termos das transições de níveis energéticos que ocorrem em cada processo, através do diagrama de Jablonsky [170]. A Figura 13 ilustra o comportamento energético do fóton de luz incidente sobre uma molécula que apresenta mais de uma configuração vibracional em termos de níveis eletrônicos.

Figura 13. Diagrama de Jablonsky para o espalhamento Rayleigh e Raman.



Fonte: do autor (2024).

Boa parte das moléculas, sob condições ambiente de temperatura e pressão, encontram-se em seus estados fundamentais de energia (E_0), de modo que a probabilidade de induzirem o espalhamento Stokes é manifestamente maior que a de proporcionarem o espalhamento anti-Stokes. Além disso, uma parte considerável das moléculas desencadeia o espalhamento Rayleigh. Como resultado, as intensidades das radiações associadas a cada um destes espalhamentos atenuam-se na seguinte ordem: espalhamento Rayleigh > espalhamento Raman Stokes > espalhamento Raman anti-Stokes, conforme evidenciado na Figura 13.

Além da perspectiva que segue a abordagem quântica, o efeito Raman pode ser explicado, em parte, através da abordagem clássica, segundo a qual o vetor do momento de dipolo induzido oscila com justaposição de frequências, descrito em conformidade com a Equação a seguir:

$$\mathbf{P} = \alpha \mathbf{E} \quad (13)$$

Onde:

- α é a polarizabilidade da molécula;
- $\mathbf{E}$ é o vetor do campo elétrico da radiação incidente [163].

Segundo a ótica da eletrodinâmica clássica, a natureza da radiação eletromagnética é tida como ondulatória, isto é, a radiação comporta-se como ondas, ao invés de fótons de luz que se propagam e interagem com corpos massivos detentores de carga elétrica.

Quando a molécula é posta sob a ação de um campo elétrico externo, os elétrons presentes em sua estrutura química são direcionados em sentido oposto a ele, enquanto os prótons sofrem uma força que atua no mesmo sentido ao do campo. Conforme ocorre o deslocamento eletrônico relativo aos prótons, a molécula acaba sendo polarizada, de modo que surge um momento de dipolo resultante ($\mathbf{P}$) devido a ação do campo elétrico externo ($\mathbf{E}$) [150,151,171].

A polarizabilidade (α) de uma molécula encontra-se intimamente relacionada à distorção de sua nuvem eletrônica devido a ação de um campo elétrico ($\mathbf{E}$). Adicionalmente a isso, a molécula, ao absorver radiação, pode transitar entre diferentes estados vibracionais. Neste aspecto, no efeito Raman as regras de seleção que envolvem o fenômeno podem ser dispares das observadas no infravermelho. Logo, no efeito Raman, a atividade vibracional molecular está diretamente associada com a variação de seu momento de dipolo induzido, isto é, com a polarizabilidade (ou a deformação) de sua nuvem eletrônica [150,151,163,171].

Em uma vibração Raman, a polarizabilidade da molécula é diferente de zero. Assim, o campo elétrico da radiação eletromagnética, descrito por ($\mathbf{E}$), que circunda as vizinhanças da molécula, deve variar conforme o tempo, segundo a Equação:

$$\mathbf{E} = \mathbf{E}_0 \cos(2\pi\nu_0 t) \quad (14)$$

Como consequência, a magnitude do momento de dipolo também deverá variar no tempo, uma vez que depende do campo elétrico externo que direciona o fluxo de elétrons na molécula. Assim:

$$\mathbf{P} = \alpha \mathbf{E} = \mathbf{E}_0 \cos(2\pi\nu_0 t) \quad (15)$$

Concomitantemente a isso, certos tipos de vibrações e rotações característicos das moléculas podem proporcionar variações na polarizabilidade (α), como em moléculas diatômicas durante a compressão ou estiramento antissimétrico de suas estruturas [172,173], fato este que possibilita o desenvolvimento de α em série de Taylor [163]:

$$\alpha = \alpha_0 + \left(\frac{d\alpha}{dq}\right)_0 q + \dots \quad (16)$$

Nas Equações acima descritas: E_0 diz respeito à amplitude do campo elétrico externo aplicado; ν_0 ilustra a frequência de oscilação da radiação incidente; $2\pi\nu_0$ é a frequência angular; t é a variável tempo; α_0 mostra a polarizabilidade da posição de equilíbrio; q é a coordenada normal e $\frac{d\alpha}{dq}$ é a taxa de variação da polarizabilidade em relação a q [150,163].

A coordenada q também pode variar de modo periódico (Equação 17). Logo, a polarizabilidade (α) pode ser expressa em conformidade com Equação 18:

$$q = q_0 \cos(2\pi\nu_v t) \quad (17)$$

$$\alpha = \alpha_0 + \frac{d\alpha}{dq} q_0 \cos(2\pi\nu_v t) \quad (18)$$

Nas duas Equações acima descritas, ν_v representa basicamente a frequência da oscilação da coordenada normal q .

A Equação 19 mostra como o valor do momento de dipolo elétrico ($\mathbf{P}$), Equação 13, pode ser calculado por meio da substituição do valor da polarizabilidade (α), descrito na Equação 18.

$$\mathbf{P} = \alpha_0 \mathbf{E}_0 \cos(2\pi\nu_0 t) + \frac{d\alpha}{dq} q_0 \mathbf{E}_0 \cos(2\pi\nu_0 t) \cos(2\pi\nu_v t) \quad (19)$$

Aplicando a identidade trigonométrica do produto de dois cossenos:

$$\cos a \cos b = \frac{[\cos(a + b) \cos(a - b)]}{2} \quad (20)$$

Assim, a Equação 21 pode ser expressa da seguinte forma:

$$\mathbf{P} = \alpha_0 \mathbf{E}_0 \cos(2\pi\nu_0 t) + \frac{d\alpha}{dq} \frac{q_0 \mathbf{E}_0}{2} \{ \cos[2\pi(\nu_0 + \nu_v)t] + \cos[2\pi(\nu_0 - \nu_v)t] \} \quad (21)$$

Na Equação acima descrita, a e b são, respectivamente, os termos das identidades trigonométricas $2\pi\nu_0 t$ e $2\pi\nu_v t$. Desta forma, tem-se que os ângulos de fase da função cosseno ν_0 , $\nu_0 + \nu_v$ e $\nu_0 - \nu_v$ revelam, na seguinte sequência, os processos de espalhamento Rayleigh, Raman anti-Stokes e Raman Stokes. Estas demonstrações servem como elo de

comparação e constatação da explicação do efeito Raman através das teorias do Eletromagnetismo Clássico e da Mecânica Quântica, ainda que diferentes naturezas são designadas a radiação eletromagnética em cada uma destas teorias [150,151,163].

Caso o conjunto de vibrações não proporcionem variação de polarizabilidade na molécula, então $\frac{d\alpha}{dq} = 0$, de modo que as frequências que demonstram os respectivos componentes Raman deverão apresentar amplitude zero. Por consequência, não haverá produção de frequências Raman, apenas o espalhamento Rayleigh [151,163,164].

2.6 TEORIA DO FUNCIONAL DE DENSIDADE (DFT)

O foco no desenvolvimento de novos materiais com propriedades físico-químicas notáveis que possibilitem a sua aplicação em diferentes segmentos industriais tem se intensificado nos últimos anos [1,174]. Neste contexto, surge a necessidade de estudos com ênfase na elucidação de sistemas multieletrônicos. Sistemas com esta natureza podem ser constituídos por estruturas com menor grau de aglomeração estrutural, como átomos íons e moléculas mais simples, ou estruturas dotadas de vários átomos que exercem forte influência sobre o arranjo estrutural evidenciados nesses materiais. Isso constitui uma problemática complexa em Física e Química [175].

A descrição teórica de sistemas químicos, reações químicas, interações intermoleculares e propriedades físico-químicas de sistemas orgânicos viabiliza o estudo de um conjunto de características de maneira a se obter resultados em boa correlação com os dados experimentais obtidos por meio de ensaios propostos. Aliado a isto, surgem os estudos com base na Teoria do Funcional de Densidade (do inglês, *Density Functional Theory* – DFT) que têm conseguido promover avanços importantes na melhor descrição teórica das propriedades eletrônicas e estruturais de vários materiais utilizados em diferentes [176–178]. Uma das grandes vantagens desse método consiste no ganho de velocidade [152].

A DTF, cujo formalismo é baseado nos dois teoremas de Hohenberg e Kohn de 1964 e às equações de Kohn-Sham propostas em 1965, consiste em um método de modelagem molecular que faz uso de conceitos de mecânica clássica e quântica na descrição de sistemas multieletrônicos [179–181]. A DFT pode ser considerada uma ferramenta de vital importância no estudo e descrição de sistemas contendo vários átomos com significativo grau de proximidade, em relação às interações de curto alcance. Todavia, sistemas envolvendo interações de longo alcance exigem maior aprimoramento dos funcionais de densidade, dotados

de correções com foco na precisão descritiva das forças de dispersão que ocorrem nesses sistemas [176].

Adicionalmente, a DFT possui foco na predição qualitativa de diversas propriedades moleculares através de estudos de caráter teórico com foco na atribuição de modos vibracionais e no *gap* de energia entre os orbitais de fronteira HOMO e LUMO. Além disso, pode ser utilizada na otimização de geometria molecular e frequências vibracionais, encontrando aplicação em diversas áreas (Biologia e Química Molecular, Física Nuclear e da Matéria Condensada, Astrofísica, entre outras) [182–184]. Notavelmente, as propriedades de sistemas como os descritos anteriormente podem ser estudadas por meio do uso de funcionais de troca e correlação, que consistem em funcionais da densidade eletrônica [179,180,185].

Entre os principais funcionais utilizados em pesquisas científicas está o B3LYP (Funcional DFT de Becke aprimorado por Lee-Yang-Parr), um funcional híbrido criado pela companhia Gaussian inc. [186–188]. Por ser um funcional que descreve de modo bastante assertivo o comportamento eletrônico de sistemas envolvendo moléculas orgânicas menores contendo átomos leves (como N, O, C e H), o B3LYP tem sido empregado associado ao duplo e triplo zeta no cálculo de frequências harmônicas e correções anarmônicas [188,189]. Assim, neste estudo, foi utilizado o funcional B3LYP, incluindo a correção de dispersão de Grimme (D3) [190,191] para melhorar os efeitos da dispersão de interações não covalentes.

A noção de solvatação em DTF tem sido bastante explorada no estudo de propriedades de interação de diferentes materiais, uma vez que pode envolver fenômenos associados às reações químicas. A solvatação costuma ocorrer quando um conjunto de moléculas que estão presentes em um meio interagem com moléculas de solvente (água, etanol, metanol, entre outros). Em DTF, há um modelo de solvatação conhecido como Modelo de Polarização Contínua (do inglês, *Polarizable Continuum Model* – PCM) [192] que, através do uso da variante de formalismo de equação integral (do inglês, *Integral Equation Formalism Variante* – IEF), permite a investigação do efeito de solvatação em uma gama de sistemas químicos. Assim, o modelo geral IEFPCM (do inglês, *Integral Equation Formalism of Polarizable Continuum Model* - IEFPCM) pode ser aplicado no estudo de solvatação de sistemas dielétricos de natureza variada.

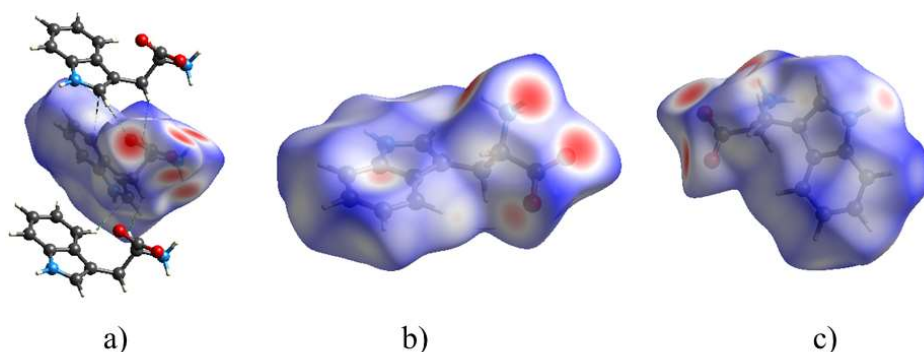
2.7 SUPERFÍCIE DE HIRSHFELD EM COMPOSTOS ORGÂNICOS

Nas substâncias químicas, a densidade eletrônica diz respeito a forma como ocorre a distribuição de elétrons ao longo de cada região, fornecendo um conjunto de informações de caráter fundamental, intimamente relacionado às interações entre moléculas e/ou íons em cristais orgânicos e inorgânicos. Sob esta ótica, surge a possibilidade de estudos computacionais de cristais orgânicos, cujo foco baseia-se na melhor compreensão dos contatos químicos intramoleculares e intermoleculares que ocorrem nas regiões de superfície desses materiais, ajudando no aprimoramento dos resultados experimentais alcançados no estudo de cristalografia e engenharia de materiais [193,194].

A superfície de Hirshfeld (SH) [195] analisa a natureza das interações intermoleculares de curto e longo alcance que podem ser observadas como manchas visuais na superfície de cristais orgânicos, mapeadas de acordo com as diferentes propriedades de superfície [196–198]. Através de uma descrição acerca da distribuição de cargas em diferentes sítios de superfície, esta ferramenta de modelagem molecular consegue indicar de modo quantitativo a forma como ocorre a distribuição de cargas ao longo dos átomos nas interações, além de mostrar um mapeamento, através do cálculo de potencial eletrostático externo e da energia de interação, das diferentes superfícies associadas à estrutura como um todo, ou a fragmentos moleculares específicos [195].

Entre as superfícies que podem ser obtidas mediante SH estão o d_i , d_e , d_{norm} , índice de forma (*shape index*) e curvatura (*curvedness*). O d_i refere-se à distância da superfície de Hirshfeld até o núcleo atômico mais próximo no interior da superfície. O d_e consiste na distância da superfície de Hirshfeld até o átomo mais próximo fora da superfície. Estas foram as funções de distância precedentes estudadas no sentido investigar o mapeamento de superfícies. A distância normalizada, d_{norm} , corresponde à relação entre d_e e d_i , combinados pela normalização do raio de Van der Waals (vdW) é utilizada para superar a deficiência na predição de contatos mapeados em função da interação entre átomos de maior raio, como Br e I, por exemplo [194]. A Figura 14 mostra as superfícies de Hirshfeld do L-triptofano, mapeadas em função de d_{norm} .

Figura 14. Superfície de Hirshfeld para o L-triptofano sob diferentes perspectivas.

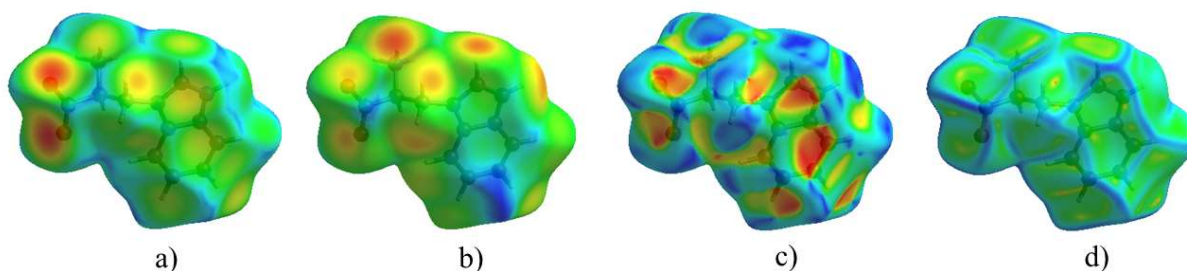


Fonte: do autor (2024).

Conforme mostrado na Figura acima, os sítios vermelho, azul e branco evidenciam, respectivamente, interações fortes, fracas e zonas onde não há interações [199], designando as diferenças de potencial eletrostático que existem na superfície [196].

Nas superfícies cujas propriedades encontram-se em função de d_e e d_i é exibido um mapeamento 3D dos contatos expressos em relação à distância de superfície de Hirshfeld entre átomos mais externos e internos, respectivamente. Usando um esquema de cores, pode-se observar regiões com tons quentes (vermelho, laranja e amarelo) que indicam seções estruturais mais susceptíveis ao acometimento de contatos intermoleculares, conforme mostram as Figuras 15(a) e 15(b).

Figura 15. Superfície de Hirshfeld do L-triptofano, mapeadas em função de d_e (a), d_i (b), índice de forma (c) e curvatura (d).



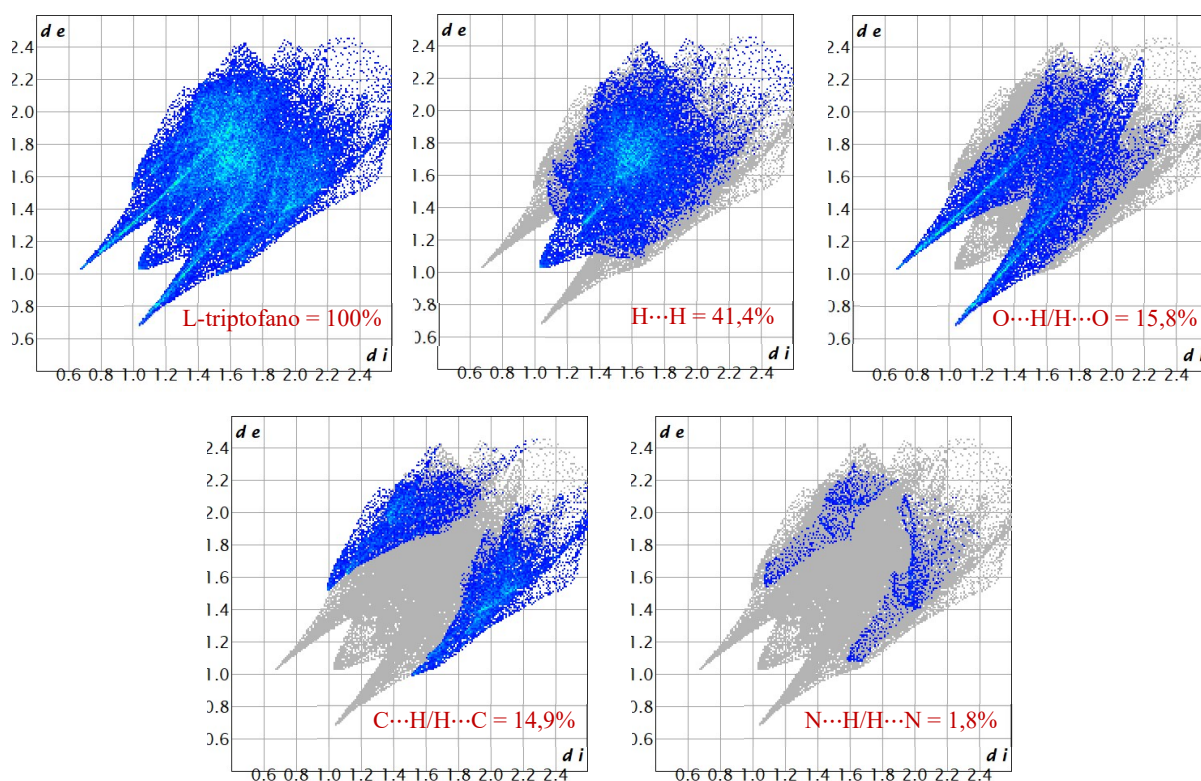
Fonte: do autor (2024).

O índice de forma e curvatura, são superfícies que apresentam propriedades topológicas que apontam possíveis regiões de interação e indicam padrões de empacotamento atômico e empilhamento planar característicos entre as unidades adjacentes [200]. O gráfico de índice de forma destaca áreas quentes e frias, expressas como zonas côncavas e associadas aos centros convexos, respectivamente, a partir das quais pode-se observar superfícies onde duas unidades

devem interagir por meio de contatos intermoleculares. As Figuras 15(c) e 15(d) mostram as superfícies descritas.

Além das superfícies mencionadas, a SH pode ainda exibir outras informações acerca dos contatos secundários que ocorrem nas moléculas orgânicas. Um mapeamento bidimensional com gráficos de impressão digital 2D (2D-*fingerprint*), expressos em função de d_e vs d_i , podem ser utilizados para expressar os padrões de interação evidenciados em interações singulares de cada estrutura, ou fragmento [193]. Nesses mapas existem parâmetros de cores que indicam os diferentes contatos que acontecem. Os pontos em azul apontam os contatos mais distantes (azul escuro) e próximos (azul claro), já os picos estreitos em baixos valores de d_e e d_i apontam interações mais fortes [201]. A Figura 16 ilustra os mapas de impressão digital 2D para o L-triptofano. Em síntese, os gráficos 2D mostram como ocorrem as várias interações intermoleculares que corroboram para a consolidação da estrutura cristalina dos materiais orgânicos, permitindo a observação da contribuição percentual de cada ligação, permitindo a obtenção de informações relacionadas com a natureza interacional e com a estabilização da rede cristalina [202–204].

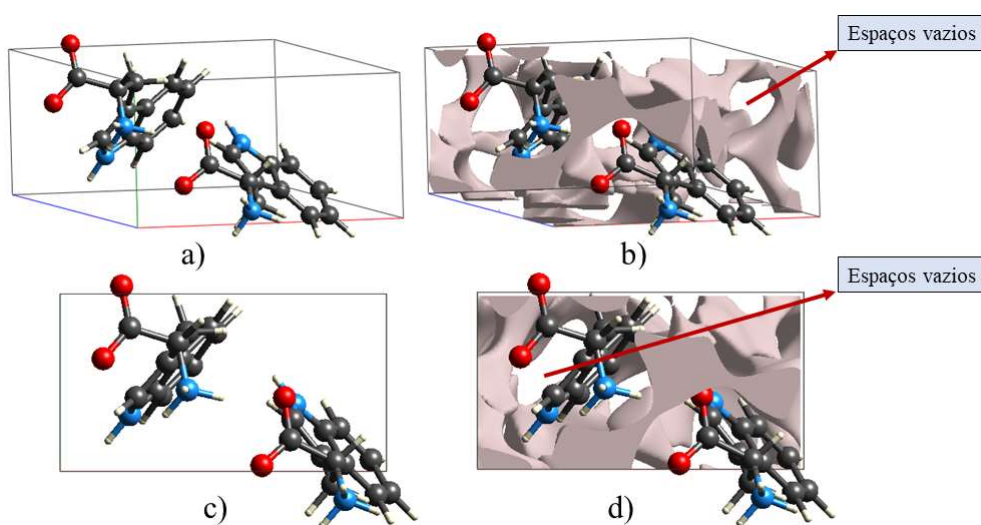
Figura 16. Gráficos de impressão digital 2D do L-triptofano.



Fonte: do autor (2024).

Ademais, a SH fornece detalhes concernentes ao empacotamento atômico nas diferentes estruturas moleculares e/ou cristalinas de vários compostos orgânicos, através da visualização dos espaços vazios no cristal através das isosuperfícies de densidade eletrônica na região tridimensional ao redor dos átomos [205]. Os vazios da rede cristalina mostram as lacunas entre as moléculas em até três dimensões, os quais podem facilitar o transporte de átomos, íons ou moléculas menores, fato que pode ser relacionado com o grau de porosidade de estruturas dipeptídicas, orgânicas covalentes, metal-orgânicas e cristais orgânicos submetido à variadas pressões [206]. As isosuperfícies possibilitam o cálculo do percentual de espaços vazios na rede cristalina, além de estimar a área superficial e o volume da célula unitária. A Figura 17(b) esboça a superfície de Hirshfeld em função do número de espaços vazios do L-triptofano, que possui sistema cristalina monoclinico, contendo duas moléculas por célula unitária ($Z = 2$).

Figura 17. Vazios cristalinos da célula unitária do L-triptofano sob diferentes perspectivas.



Fonte: do autor (2024).

2.8 ESTUDOS DOCKING MOLECULAR

As interações intermoleculares entre proteínas e ligantes são de suma importância em vários processos essenciais, entre os quais podem ser destacados catálise enzimática, expressão gênica e regulação das vias metabólicas, incluindo veículos de ação anti-inflamatória. Compreender essas interações é crucial para as indústrias farmacêuticas e de alimentos funcionais, especialmente no processo de descoberta de materiais com ação biológica substancial [207,208].

A idealização de novas estruturas moleculares tem sido baseada em estudos de modelagem molecular, desde meado dos anos 80. Quando os primeiros arranjos químicos foram elucidados através de cristalografia de raios X, foi observado que o desenvolvimento racional de substâncias com ação farmacológica poderia simular o processo de interação ligante-receptor em macromoléculas [207]. Entretanto, devido à escassez de métodos computacionais disponíveis e à baixa capacidade de processamento de informações, houve uma limitação acentuada associadas a estudos dessas natureza [209].

Nas décadas posteriores, o estudo de acoplamento molecular, devido ao desenvolvimento de computadores com alta capacidade de processamento de dados e desenvolvimento experimental de novas substâncias, tem sido aplicado de modo mais eficaz na identificação e predição de compostos com potencial ação de inibição [210,211].

O docking molecular consiste em um método *in silico* amplamente utilizado no campo de investigação e desenvolvimento de novos medicamentos contendo composto de interesse terapêutico, através da predição das interações ligante-receptor no nível molecular [207,212]. Os estudos de docking molecular têm descrito aplicações mais emergentes, incluindo a previsão de efeitos adversos e reaproveitamento de medicamentos, bem como pesquisas de polifarmacologia. Adicionalmente, têm sido discutidas outras aplicações associadas ao uso de métodos de mesclagem com técnicas de inteligência artificial [212,213]. Existe mais de um tipo de docking, dependendo do tipo de molécula receptora analisada (DNA, proteína, Ligando) [207]:

- a) **Proteína-Ligante:** busca pela melhor orientação e posição de um composto químico (conhecido como ligante) em relação a um alvo terapêutico (geralmente uma macromolécula, como uma proteína alvo) é uma etapa crucial no desenvolvimento de fármacos. Essa busca visa prever computacionalmente a interação entre essas duas moléculas e determinar a melhor geometria de encaixe [214]. Neste trabalho, o tipo de docking realizado é Proteína-Ligante.
- b) **Proteína-Proteína:** procura formas potenciais de interação envolvendo diferentes estruturas proteicas [215].
- c) **Proteína-DNA:** Estuda a maneira como as proteínas interagem com as macromoléculas de DNA/RNA [216].

Diversos *softwares* têm sido utilizados no estudo de acoplamento molecular de diferentes ligantes em variadas macromoléculas. Entre os comumente utilizados estão o AutoDock, AutoDock VINA, DockThor, FlexX, GOLD e Molegro Virtual Docker [207,210]. Neste estudo,

são utilizados os *softwares* AutoDock Tools e AutoDock VINA, implementados no pacote AutoDock 4.2 [217].

Estudos de docking molecular devem apresentar níveis aceitáveis de robustez e precisão, ao passo que apresentem tempo de processamento computacional viável. O ΔG da interação fármaco-proteína é obtido a partir do cálculo e quanto mais negativo esse valor, mais favorável é a interação. O procedimento deve considerar graus de liberdade existentes para o sistema em estudo. Ademais, aspectos dessa natureza são essenciais na obtenção de bons resultados de acoplamento molecular [218].

O AutoDock VINA, ou simplesmente VINA, tem demonstrado um bom nível de assertividade nas previsões de interação entre ligantes e macromoléculas proteicas, mostrando superioridade em relação a outras ferramentas de docking molecular, apresentando tempos de processamento significativamente baixos. Consegue prever qual a melhor pose e tem sido apontado com uma ferramenta essencial no estudo de acoplamento molecular. O algoritmo de docagem VINA opera criando uma população de conformações espaciais aleatórias para o composto que se ligará à proteína. Em seguida, cada conformação é avaliada usando uma função de pontuação (*scoring*). Essa função é baseada no ΔG_{prev} (energia livre de ligação prevista), que representa a energia prevista da interação entre o ligante e a proteína. Quanto mais negativo for o valor de ΔG_{prev} , mais potente é a inibição prevista para o composto em questão. Após avaliar todas as conformações da população, o VINA seleciona a pose com o menor valor de ΔG_{prev} . O processo pode ser repetido sequencialmente, até que seja encontrada a pose correspondente à interação mais estável [207,218].

Alguns cocristais desenvolvidos recentemente têm sido alvo de investigações no campo farmacológico e biológico [9–11], utilizando moléculas orgânicas com propriedades farmacológicas notáveis, como uma forma alternativa de administração de medicamentos [12]. Notavelmente, isso configura esforços que estão sendo empreendidos na tentativa de elucidar problemáticas relacionadas ao tratamento e prevenção e/ou redução dos efeitos colaterais de processos inflamatórios decorrentes da ação de macromoléculas proteicas de ação enzimática como a Ciclooxygenase-2 (COX-2), uma prostaglandina de crucial importância na resposta inflamatória aguda no corpo humano relacionada a lesões ou infecções [13]. Adicionalmente, a COX-2 está relacionada, à resposta de indução e regulação de infecção por protozoários [14]. Além disso, a COX-2 é comumente associada a processos de estímulos inflamatórios em diferentes regiões do organismo humano, podendo causar alterações bioquímicas nas células do fígado [15], mostrando, ainda, envolvimento em diferentes tipos doenças neoplásicas, cabendo destacar o câncer de mama [16,17]. Os AINEs, ao promoverem a inibição da síntese

de COX-2 acabam causando efeitos secundários indesejados ao trato gastrointestinal [18] e aos meios cardiovasculares [13,19]. Diante disso, o estudo de cocristais contendo ação de inibição frente a COX-2, promovendo um maior nível de segurança gastrointestinal e cardiovascular, surge como uma alternativa viável ante os AINEs comumente comercializados atualmente.

Compostos contendo o grupo indol, que consiste em um substituinte orgânico aromático binuclear de caráter heterocíclico, têm mostrado ação de inibição de proteínas relacionadas ao câncer de mama [23] e de famílias de proteínas associadas a outros processos celulares, como à resposta imune a inflamação [219]. Tais compostos, mostram, ainda, ação antimicrobiana substancial. O L-triptofano, que contém um grupo indol, consiste em um aminoácido cujo metabolitos derivados da microbiota atuam como veículos de proteção da parede intestinal durante a inflamação dos tecidos presentes nesta região [20]. A ativação do metabolismo do triptofano apresenta efeitos anti-inflamatórios e imunossupressores nas vias de sinalização metabólica [21]. A ativação do metabolismo do triptofano promove a redução dos níveis inflamatórios, atuando como um biomarcador ao alvo terapêutico [22].

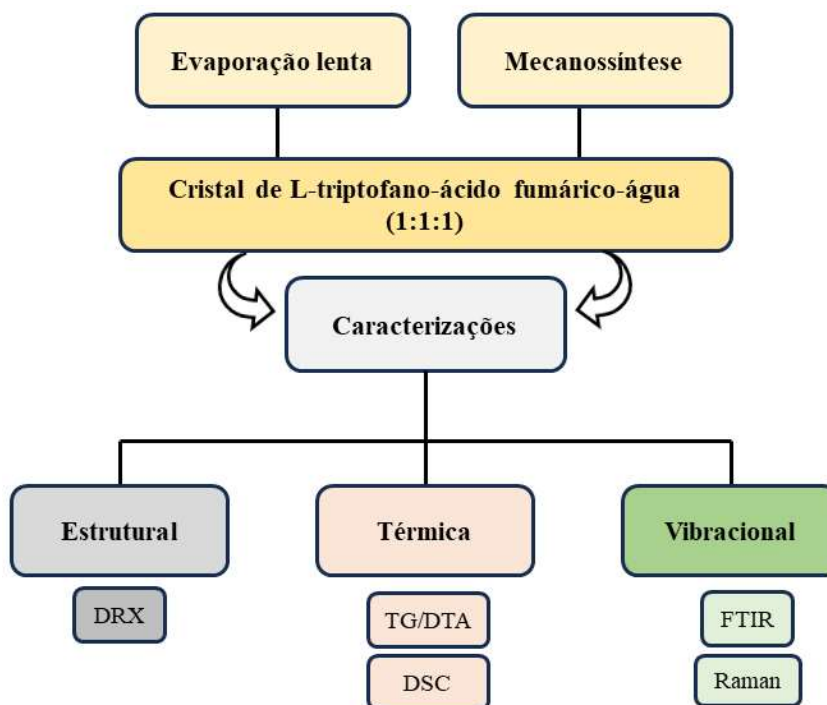
O ácido fumárico, (E)-ácido-2-butenodióico, é o principal componente da planta *Fumaria indica* e isômero trans do ácido butenodióico, além de apresentar propriedades anti-inflamatórias e analgésicas [24]. Alegadamente, o ácido fumárico possui ação bactericida contra *Salmonella* [25] e *Escherichia coli* [26]. Na forma de ésteres e quando associado a aminoácidos, pode gerar materiais com potenciais aplicações biomédicas, optoeletrônicas e fotônicas [27,28].

Substancialmente, pesquisas de modelagem molecular considerando princípios de química quântica, bem como ferramentas de acoplamento e de geometria molecular, além de análises das superfícies de interação entre as unidades que compõem a rede cristalina, aliadas a investigações experimentais de suas propriedades físico-químicas podem acelerar notavelmente o estudo e compreensão de seus comportamento estruturais, geométricas, vibracionais e de suas características biológicas.

3 METODOLOGIA

Nesta seção do trabalho são descritas as duas rotas de síntese propostas para obter o cristal monoidratado de L-triptofano associado ao ácido fumárico na proporção de 1:1:1 em quantidade de matéria, além do conjunto de caracterizações empíricas de caráter estrutural, térmico e vibracional utilizado na análise das propriedades do material, bem como o estudo teórico empregando a DFT. A Figura 18 mostra um fluxograma que ilustra o esquema de caracterizações de forma resumida.

Figura 18. Fluxograma contendo as etapas de caracterização do cristal TAF.



Fonte: do autor (2024).

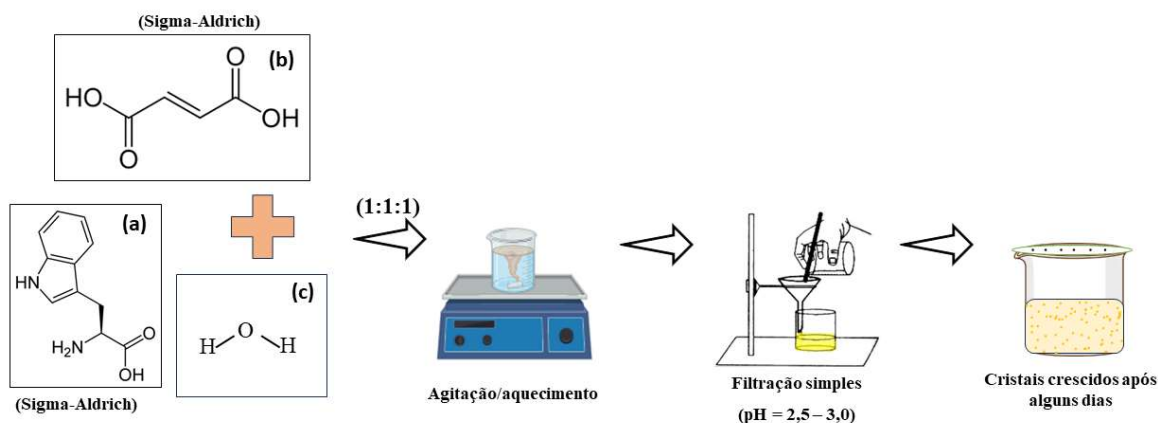
3.1 SÍNTESE DOS COMPOSTOS TAFEL E TAFMS

Todos os reagentes utilizados nas sínteses foram adquiridos comercialmente: L-triptofano (Sigma-Aldrich, grau de pureza $\geq 98\%$); ácido fumárico (Sigma-Aldrich, grau de pureza $\geq 99\%$).

3.1.1 Síntese dos cristais de TAF via evaporação lenta do solvente (TAFEL)

Na síntese dos cristais de L-triptofano-ácido fumárico por evaporação lenta (TAFEL) foram utilizados como materiais de partida L-Triptofano (1,000 grama) e ácido fumárico (0,568 grama), seguindo uma proporção equimolar em quantidade de matéria. A massa total previamente mensurada foi dissolvida em 7 mL de água deionizada e colocada sob agitação constante em aquecedor-agitador magnético (marca AREC-Velp Scientifica) a 300 rpm a 303 K (30 °C) por cerca de 5 horas. A solução resultante foi filtrada em um sistema de filtração simples. O filtrado foi adicionado a um béquer, no qual o seu pH foi aferido em pHmetro HI 2221 (pH/ORP Meter) da Hanna Instruments. Posteriormente, o recipiente contendo o filtrado foi recoberto por uma camada de plástico filme. Em seguida, foram feitas algumas perfurações na superfície da camada de plástico com dimensões de aproximadamente 0,30 mm (de 4 a 6 furos) de modo a facilitar o processo de evaporação lenta do solvente. Por fim, o recipiente contendo o material foi levado para o laboratório de crescimento de cristais (LCC), localizado no prédio do Programa de Pós-Graduação em Ciências dos Materiais (PPGCM), na UFMA de Imperatriz-MA, bairro Bom Jesus.

Figura 19. Metodologia experimental de síntese do cristal TAF via evaporação lenta do solvente.



*Em: (a) o ácido fumárico; (b), a estrutura química do L-triptofano; (c), a molécula de água.

Fonte: do autor (2024).

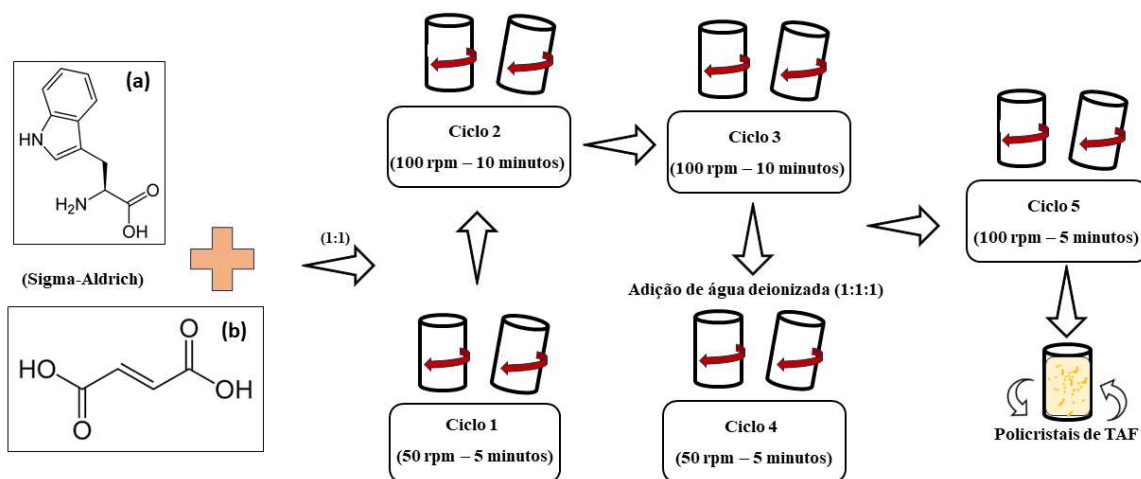
3.1.2 Síntese do TAF pelo método mecanoquímico (TAFMS)

Aqui foram obtidos policristais de L-triptofano-ácido fumárico por mecanossíntese (TAFMS). Este método de síntese consiste em mensurar as massas equivalentes dos reagentes

de partida (L-triptofano, ácido fumárico e água) seguindo uma proporção estequiométrica de 1:1:1 em quantidade de matéria. Em seguida, os reagentes são submetidos à moagem de alta energia, onde são colocados em um recipiente juntamente com as ferramentas de moagem (bolas com aproximadamente 1 cm de diâmetro), na proporção de massas de amostra para a de bolas de 1:8. Na sequência são realizados cinco ciclos de moagem, sob atmosfera livre.

- O primeiro ciclo consiste em submeter os reagentes misturados a uma rotação de 50 rpm durante 5 minutos, para homogeneização dos compostos de partida;
- O segundo e terceiro ciclos tem como objetivo melhorar a homogeneização da mistura sólida e são realizados em 100 rpm durante 10 minutos cada. Entre o segundo e o terceiro ciclo há um intervalo de tempo de cerca de 5 minutos;
- Após a conclusão do terceiro ciclo, procede-se à introdução de água deionizada, seguindo a proporção previamente descrita (1:1:1 em quantidade de matéria) seguido de uma etapa de homogeneização do material durante o quarto ciclo de moagem (rotação de 50 rpm durante 5 minutos);
- Concluindo, o quinto ciclo (rotação de 100 rpm durante 5 minutos) tem como objetivo produzir o composto de L-triptofano com ácido fumárico hidratado (TAF).

Figura 20. Metodologia experimental de síntese dos policristais TAF via mecanossíntese.



*Em (a), o L-triptofano. Em (b), o ácido fumárico.

Fonte: do autor (2024).

3.2 DIFRAÇÃO DE RAIOS X PELO MÉTODO DO PÓ (DRXP)

Com o objetivo de confirmar a obtenção do composto TAF, em conformidade com os dados reportados na literatura [29], foram realizadas medidas de difração de raios X pelo

método do pó (DRXP) à temperatura ambiente nas amostras de TAFEL e TAFMS. Para tanto, os materiais foram, separadamente, pulverizados em almofariz de ágata com pistilo. As amostras foram devidamente colocadas em dois diferentes eppendorfs e armazenadas em um porta-amostras.

As medidas de DRXP foram realizadas no Difratorômetro da marca Rigaku, modelo Miniflex II, em que para os difratogramas obtidos foi utilizada radiação de Cu K α ($\lambda = 1,5418$ Å), com tensão de 40 kV e corrente 30 mA. As análises foram feitas em temperatura ambiente (25 °C, ou 298 K), no intervalo angular (2θ) variando de 5° a 45°, utilizando uma velocidade de passo de 0,02, com tempo de aquisição de 2 s/passos. A medida foi realizada no Laboratório de Difração de Raios X (LDRX) da UFMA, localizado na UFMA de Imperatriz-MA.

Os dados experimentais obtidos para cada amostra analisada foram comparados aos do arquivo de informações cristalográficas - CIF (do inglês, *Crystallographic Information File*), localizado na base de dados cristalográficos CCDC (do inglês, *Cambridge Crystallographic Data Centre*). O processo de tratamento de dados para cada material foi realizado por refinamento, utilizando o método de Rietveld, através do *software GSAS-EXPGUI* [220].

3.3 ANÁLISE TERMOGRAVIMÉTRICA E CALORIMÉTRICA

O estudo térmico TG/DTA foi proposto com o objetivo de investigar algumas propriedades térmicas dos compostos TAFEL e TAFMS. As análises TG/DTA foram promovidas de modo simultâneo usando o equipamento termogravimétrico modelo DTG-60 da Shimadzu Instruments, com balança do tipo "*TOP PLAN*" de guia diferencial paralela, na faixa de temperatura de 25 a 601 °C, taxa de aquecimento de 10°C/min e atmosfera de nitrogênio com fluxo de 100 mL/min. Foi utilizado cadinho de alumínio e uma massa equivalente a 4,003 mg de amostra.

As curvas de calorimetria exploratória diferencial (DSC) foram obtidas utilizando o equipamento de análise térmica da Shimadzu, modelo DSC-60. Devido a problemas operacionais relacionados ao equipamento, a medida foi realizada apenas na amostra de TAFMS. A razão de aquecimento foi de 10°C/min e nitrogênio foi usado como gás de purga, com vazão de 100 mL/min. A faixa de temperatura analisada foi de 25 a 300°C. Foi usado cadinho de alumínio, além disso, a massa de material utilizada foi 2,010 mg. Todas as análises térmicas foram realizadas no Laboratório de Análises Térmicas (LAT), UFMA de Imperatriz-MA.

3.4 FT-IR

Os experimentos de FT-IR à temperatura e pressão ambiente (295 K e 1 atm) foram realizados em um equipamento da Bruker, modelo Vertex 70v, com resolução espectral de 4 cm^{-1} . A preparação da amostra foi realizada através do preparo de uma pastilha com 98% de brometo de potássio (KBr, Sigma-Aldrich, 99%, grau *FT-IR*) e 2% do material estudado (peso/peso). A medida foi realizada no Laboratório de Espectroscopia Óptica e Fototérmica (LEOF), localizado na UFMA de Imperatriz-MA.

3.5 ESPECTROSCOPIA RAMAN

Os espectros Raman à temperatura ambiente foram registrados na região de 30-3350 cm^{-1} usando um espectrômetro de grade tripla Trivista (Princeton Instruments, 557) com um dispositivo de carga acoplada (Charge- Coupled Device CCD) resfriado termoeletricamente por efeito Peltier. Um laser de estado sólido operando a 532 nm foi utilizado como fonte de excitação. As medidas foram realizadas implementando 3 acumulações de 30 segundos de duração (3x30s, grade de 1500 gr/mm) para toda a faixa espectral analisada. As medidas foram realizadas no Laboratório de Espectroscopia Raman (LER), localizado na UFMA de Imperatriz-MA.

3.6 ESTUDOS COMPUTACIONAIS

3.6.1 Cálculos de DFT

A estrutura de TAF (CIF com código identificador JUMTOC01 e número de depósito 1417535) foi obtido a partir de dados de difração de raios X da literatura [29]. Os cálculos de química quântica foram realizados a partir da teoria do funcional da densidade [221,222], empregando o *software* Gaussian 16 [223], em *clusters* de computadores, através de colaboração com a Digital Research Alliance of Canada. A otimização de geometria, as frequências vibracionais e as propriedades eletrônicas para este composto foram calculadas usando o funcional B3LYP [224], incluindo a correção de dispersão de Grimme (D3) para melhorar os efeitos da dispersão de interações não covalentes de longo alcance. O conjunto de função de base def2-TZVP foi usado [225]. Adicionalmente, o modelo de solvatação IEFPCM foi usado para estudar o efeito de solvatação em água [226]. Os cálculos em TAF foram realizados também no vácuo.

Posteriormente, foi possível obter as geometrias otimizadas em vácuo e sob efeito de solvatação em água. Os orbitais moleculares de fronteira (do inglês, *frontier molecular orbitals*, FMOs), analisados no mesmo nível de teoria e os índices de reatividade global dos precursores ácido fumárico e L-triptofano foram obtidos usando os valores de energia dos orbitais HOMO (do inglês, *Highest Occupied Molecular Orbital*) e LUMO (do inglês, *Lowest Unoccupied Molecular Orbital*). Ademais, esses valores de energia estão relacionados com o potencial de ionização (IP), afinidade eletrônica (EA), eletronegatividade (χ), *gap HOMO-LUMO* ($E_{gap\ HOMO-LUMO}$), potencial químico (μ), suavidade (S), dureza (η) e índice de eletrofilicidade (ω).

Por fim, o programa VibAnalysis foi utilizado para ajudar na atribuição de modos vibracionais no IR e Raman por meio da determinação automática de relevância do modo vibracional (do inglês, *vibrational mode automatic relevance determination*, VMARD) [227], o qual usa regressão linear bayesiana com uma abordagem de determinação de relevância automática viável para decompor o movimento atômico como uma combinação de deslocamentos ao longo de coordenadas atômicas internas quimicamente significativas. Um fator de escala de 0,96 foi usado para a região espectral de 2850-3600 cm^{-1} [228].

3.6.2 Análise da Superfície de Hirshfeld

As superfícies de Hirshfeld (d_{norm} , d_e , d_i , índice de forma e curvatura), os gráficos de impressão digital 2D e os vazios cristalinos para TAF foram gerados com o *software* CrystalExplorer 21 [229]. As superfícies de Hirshfeld, calculadas para o cristal a partir do arquivo CIF, foram mapeadas em relação à distância normalizada das ligações (d_{norm}), mostrando um esquema de coloração padrão para os contatos intermoleculares em cada unidade: vermelho indica contatos mais curtos, azul assinala contatos mais distantes, e o tom de branco aponta contatos próximos ao raio de Van der Waals (vdW) [230].

3.6.3 Estudos de acoplamento molecular

Estudos de *docking* molecular foram realizados para prever o modo de interação do trímero de TAF com o sítio ativo da proteína Ciclooxygenase-2 (COX-2), por meio do pacote AutoDock 4.2 [217]. A estrutura cristalina da macromolécula foi obtida a partir do banco de dados de proteínas RCSB (PDB ID: 5KIR do <https://www.rcsb.org/5KIR>) [231]. Todas as moléculas ligantes associadas à proteína (resíduos de cristalização, bem como moléculas de água) foram removidas. Hidrogênios ausentes foram adicionados e, após determinar as cargas

atômicas conforme o método de Kollman, os hidrogênios apolares foram mesclados aos seus átomos de carbono correspondentes usando o AutoDock Tools. O tamanho da caixa de grade foi definido como $(56 \times 64 \times 68)$ Å ao longo dos eixos x, y e z, com um espaçamento de grade de 0,564 Å, abrangendo o sítio ativo da cadeia A. Foi realizada uma busca inicial usando o Algoritmo Genético Lamarckiano (LGA) para conduzir uma busca conformacional, assim a conformação mais estável, correspondente à energia livre de ligação (ΔG) mais baixa, foi escolhida como o modelo mais apropriado para análise posterior [232]. Os valores de energia livre de ligação para os compostos foram calculados, a partir dos quais foi possível calcular a constante de inibição K_i (nM) para todas as execuções de acoplamento, conforme a Eq. (22).

$$K_i = \exp (R_{cal} \times TK\Delta G \times 1000) \quad (22)$$

Onde R_{cal} é igual a 1,98719 e TK é igual a 298,15. Os arquivos SDF dos inibidores comerciais foram obtidos do banco de dados PubChem (<http://pubchem.ncbi.nlm.nih/>) com os códigos 3826 (Ketorolac), 3715 (Indometacina), 2662 (Celecoxib) e 3308 (Etodolac). A otimização da geometria e das coordenadas dos compostos foi realizada usando o campo de força geral Amber (GAFF) e convertida para o formato .mol2, utilizando o software UCSF Chimera [233].

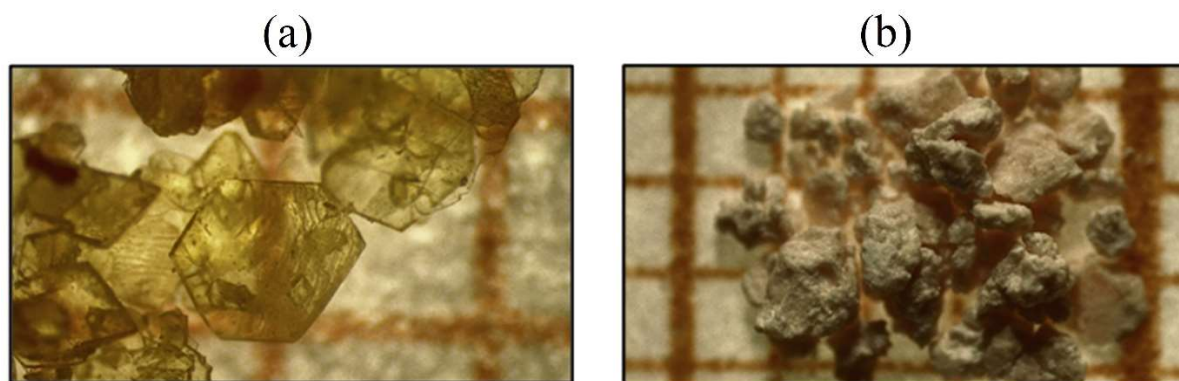
4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Na seção anterior, foram descritos os procedimentos, métodos e equipamentos utilizados na síntese e estudo estrutural, térmico e vibracional de cada material. Nesta seção, serão mostrados os resultados obtidos com foco nos objetivos e metas descritos anteriormente, além da discussão com ênfase no que a literatura já mostra em relação ao material sintetizado por meio do método da evaporação lenta do solvente, TAFEL, bem como a comparação estrutural e térmica desse material com o composto TAFMS, obtido pelo processo de mecanossíntese.

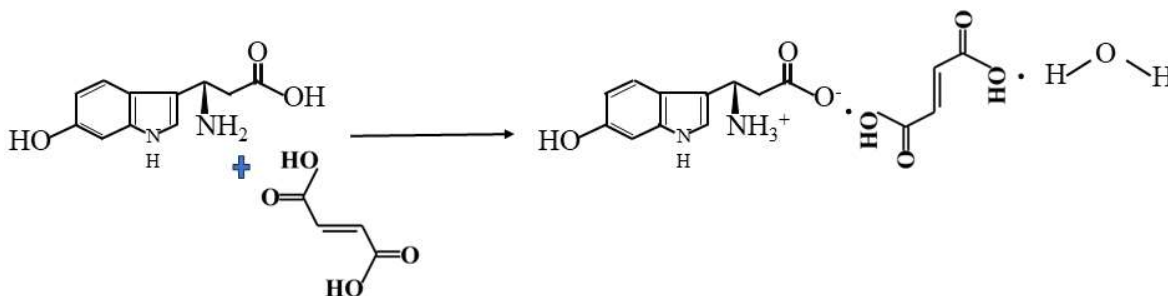
4.1 CRISTAIS DE TAF

Os cristais de TAF foram obtidos conforme exposto em 3.1, seguindo a descrição metodológica das subseções 3.1.1 (evaporação lenta) e 3.1.2 (mecanossíntese). O cristal de TAFEL, crescido após cerca de 6 dias de descanso da solução, é mostrado na Figura 21(a) e tem origem na interação entre os compostos de partida (L-triptofano e ácido fumárico). A Figura 21(b) mostra os cristais de TAFMS, obtidos após cerca de 1 hora de síntese em moinho de alta energia. O sistema a seguir representa a interação entre o aminoácido e o ácido dicarboxílico.

Figura 21. Composto TAF crescido pelo método de evaporação lenta (a) e obtido por mecanossíntese (b).



Fonte: do autor (2024).



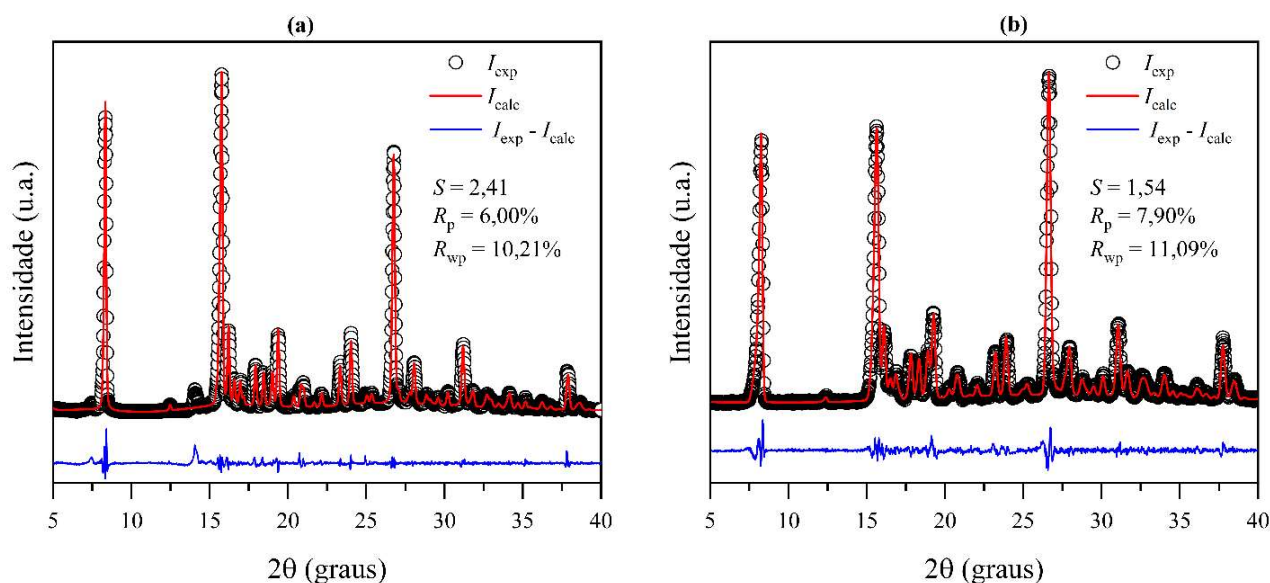
A solução contendo os compostos de partida de TAFEL solubilizados em meio aquoso teve o pH medido, com um valor observado de 2,77. Sabe-se que o L-triptofano apresenta grupos amino ($pK_a = 9,59$) e carboxila ($pK_a = 2,31$) [234]. Como o pH da amostra é menor que o pK_a do grupo amino ($pK_a(NH_3^+)$) e maior que o pK_a do grupo carboxila ($pK_a(COOH)$), haverá a evolução de um sistema no qual o grupo nitrogenado do aminoácido estará protonado, adquirindo uma carga positiva, enquanto o grupo carboxila sofrerá a perda de um átomo de hidrogênio sob forma de próton (H^+), apresentando uma carga negativa, conforme mostrado. Na estrutura apresentada, o ácido fumárico encontra-se associado ao L-Triptofano e a uma molécula de água, consistindo, assim, em um sistema monoidratado.

O grau de rendimento obtido no processo mecanoquímico foi de 94 % (partindo das massas dos reagentes utilizados para a realização da síntese), bem superior à rota de síntese por evaporação lenta do solvente, que apresentou 52% de rendimento depois de aproximadamente 6 dias de descanso da solução para o surgimento dos cristais. Além disso, no processo mecanoquímico, o tempo de obtenção dos policristais foi cerca de 1 hora, sendo substancialmente superior ao tempo de síntese por evaporação lenta do solvente. Ademais, o processo alternativo de síntese apresenta uma vantagem adicional: o baixo uso de solvente. Isso pode ser crucial em sínteses de materiais envolvendo o uso de solventes de custo economicamente elevado.

4.2 DIFRAÇÃO DE RAIOS X

Os cristais de TAF obtidos por meio das rotas de síntese realizadas foram caracterizados através da técnica DRXP, onde os dados obtidos foram submetidos ao refinamento de Rietveld, conforme mostra a Figura 22. Ademais, os difratogramas experimentais alcançados foram refinados por meio do uso do *software* GSAS I [220], utilizando o *CIF* do material disposto na base de dados CCDC. A Figura 22 mostra o refinamento Rietveld dos materiais, à temperatura ambiente.

Figura 22. Refinamento Rietveld do composto TAF obtido via evaporação lenta (a) e por mecanossíntese (b), sob condições ambiente.



Fonte: do autor (2024).

Conforme observado no refinamento dos difratogramas obtidos, os policristais de TAFEL (a) possuem valores de precisão de R_{wp} de 10,21 %, R_p de 6,00 % e qualidade de ajuste S de 2,41, enquanto o composto TAFMS (b) com valores de precisão de R_{wp} de 11,09 %, R_p de 7,90 % e a qualidade de ajuste S de 1,54. De acordo com os dados obtidos do refinamento Rietveld, TAFEL cristaliza no sistema monoclinico, grupo espacial $C2$ e parâmetros de rede: $a = 11,460$ (4) Å, $b = 6,688$ (2) Å, $c = 21,523$ (9) Å, $\beta = 95,819$ (4)° e $V = 1641,618$ (4) Å³. TAFMS também cristaliza no sistema monoclinico, e possui grupo espacial $C2$, além de parâmetros de rede: $a = 11,466$ (7) Å, $b = 6,690$ (2) Å, $c = 21,538$ (1) Å, $\beta = 95,78$ (6)° e $V = 1644,01$ (9) Å³, que estão em concordância com os dados da literatura de M. Peer Mohamed *et al.* (2017) [7].

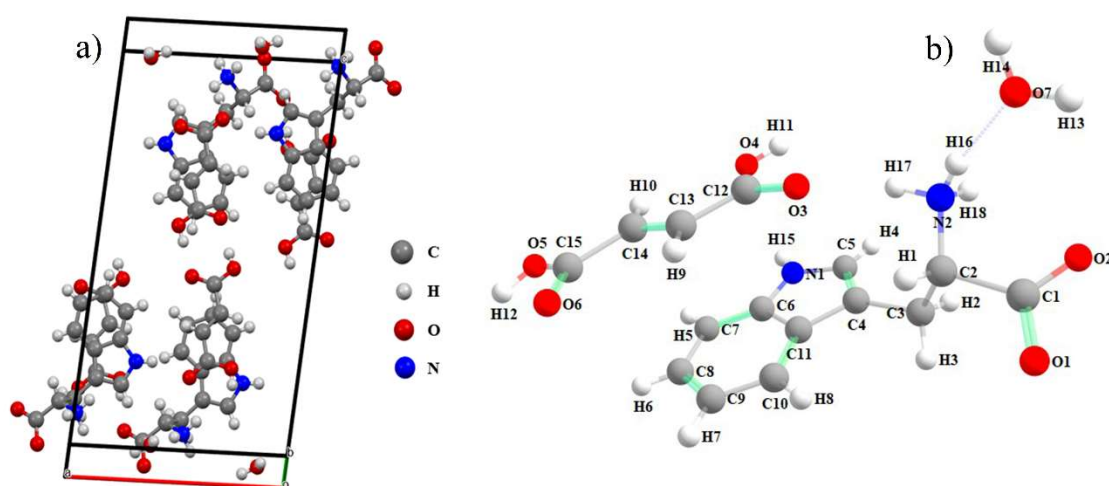
A Tabela 3 mostra o comparativo entre a relação de dados de refinamento obtidos experimentalmente para TAFEL e TAFMS com o disposto na literatura [7], bem como mostra alguns dados de natureza estrutural para o composto TAF de modo geral.

Tabela 3. Dados estruturais e cristalográficos dos compostos TAF.

Dados cristalográficos e informações estruturais	Valores da literatura [29]	Valores experimentais (TAFEL)	Valores experimentais (TAFMS)
Fórmula química		C ₁₅ H ₁₇ N ₂ O ₇	
Massa molar		337,30 (g/mol)	
Sistema cristalino		Monoclínico	
		($\alpha = \lambda = 90^\circ \neq \beta$)	
Parâmetros de rede	$a = 11,392 (8) \text{ \AA}$	$a = 11,460 (4) \text{ \AA}$	$a = 11,466 (7) \text{ \AA}$
(a, b, c)	$b = 6,647 (4) \text{ \AA}$	$b = 6,688 (2) \text{ \AA}$	$b = 6,690 (2) \text{ \AA}$
	$c = 21,421 (13) \text{ \AA}$	$c = 21,523 (9) \text{ \AA}$	$c = 21,538 (1) \text{ \AA}$
Grupo espacial		$C2 (P2_1)$	
Volume	$V = 1614,07 (18) \text{ \AA}^3$	$V = 1641,618 (4) \text{ \AA}^3$	$V = 1644,01 (9) \text{ \AA}^3$
Ângulo	$\beta = 95,801 (3)^\circ$	$\beta = 95,819 (4)^\circ$	$\beta = 95,78 (6)^\circ$
Número de unidades por célula unitária		$Z = 4$	

Fonte: do autor (2024).

Figura 23. Célula unitária (a) e trímico de TAF obtida a partir do CIF (b).



Fonte: adaptado de Peer Mohamed *et al.* [7].

Os dados cristalográficos acima descritos sugerem que os materiais obtidos estão em conformidade com os padrões exigidos, uma vez que estão muito próximos aos dispostos na

literatura [29]. Os resultados relacionados ao refinamento Rietveld demonstraram que TAFMS cristaliza no sistema monoclinico e que a célula unitária da estrutura possui quatro heterodímeros do cristal, cuja composição atômica é: 15 átomos de carbono, 17 de hidrogênio, 7 de oxigênio e 2 átomos de nitrogênio. O arranjo cristalino é evidenciado por toda a estrutura do material. Para os cristais de TAFEL observa-se o mesmo conjunto de informações descritas.

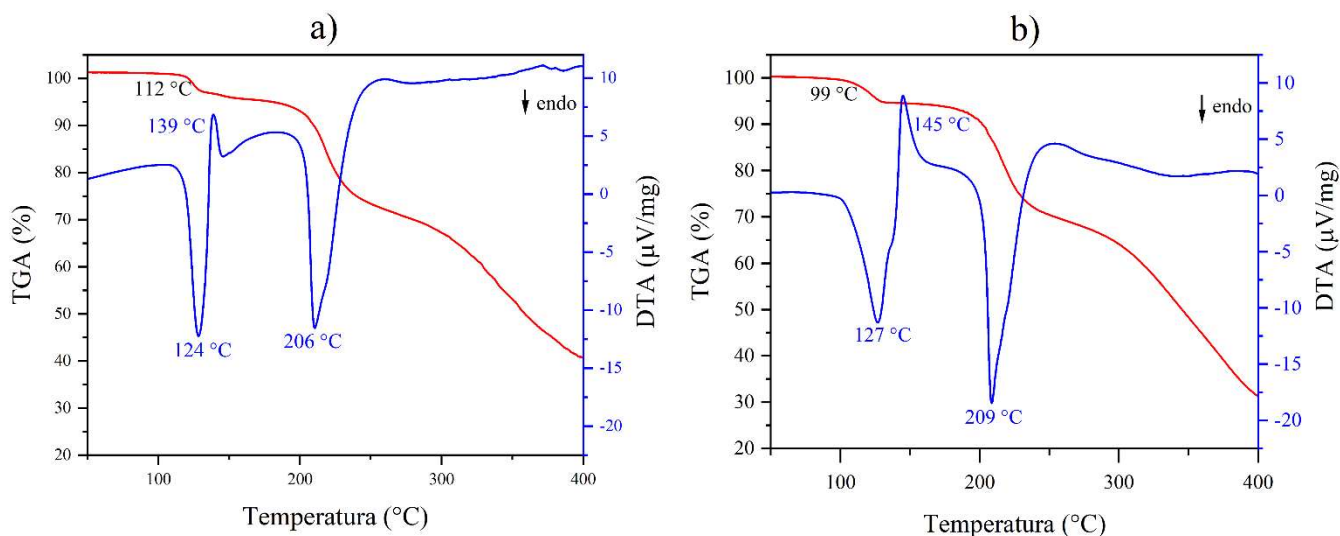
Os dados de refinamento discutidos mostraram que ambos os compostos (TAFEL e TAFMS) possuem informações cristalográficas de natureza estrutural próxima daquela apresentada pelos dados dispostos na literatura [7,29]. Isso sugere que qualquer um dos materiais obtidos pode ser estudado quanto às suas características estruturais, térmicas e vibracionais.

4.3 ANÁLISES TÉRMICAS (TG/DTA E DSC)

As análises térmicas foram realizadas com o intuito de obter informações acerca de algumas das propriedades térmicas de TAFMS e TAFEL, tais como transições de fase, perdas de massa, bem como outros eventos térmicos característicos, entre os quais podem ser destacados a cristalização, a fusão e decomposição do cristal, associadas à estrutura química e composição do material.

Assim, os cristais pulverizados foram caracterizados pelas técnicas TG/DTA e DSC. Vale ressaltar que para TAFMS foram realizadas as medidas de TG/DTA e DSC, enquanto em TAFEL (recristalizado) foram obtidos apenas os dados referentes às curvas de TG/DTA devido às limitações instrumentais (manutenção do equipamento). Nas análises Termogravimétrica e Térmica Diferencial (TG/DTA) a faixa de temperatura na qual o material foi estudado consistiu em 25 a 601 °C, e a Calorimetria Diferencial Exploratória (DSC) utilizou uma faixa de trabalho de 25 a 300 °C.

Figura 24. Curvas TG/DTA de TAFEL (a) e TAFMS (b).



Fonte: do autor (2024).

Conforme apontam os dados nas curvas acima descritas, alguns eventos térmicos importantes ocorrem no cristal. A curva *TG* (em vermelho) mostra que o cristal apresenta boa estabilidade térmica até 99 °C para TAFMS, faixa e temperatura a partir da qual há início de um evento térmico (99 a 138 °C), com pico endotérmico máximo entre 124 °C, no qual evidencia-se perda de massa de 4,99% (0,200 mg), que pode ser atribuída à saída de água de cristalização do material e representa uma perda de aproximadamente 16,85 g/mol ($MM_{\text{água}} = 18 \text{ g/mol}$), relação diretamente proporcional com a massa molar da água presente no cristal formado, uma vez a composição da estrutura cristalina de TAF contém uma razão molar de uma molécula de água para cada unidade do cristal, fato condizente com o previsto na literatura [7]. Para TAFEL, a estabilidade térmica é basicamente a mesma evidenciada para TAFMS, com uma pequena variação de temperatura (13 °C) e variação de massa de 4,1% de massa.

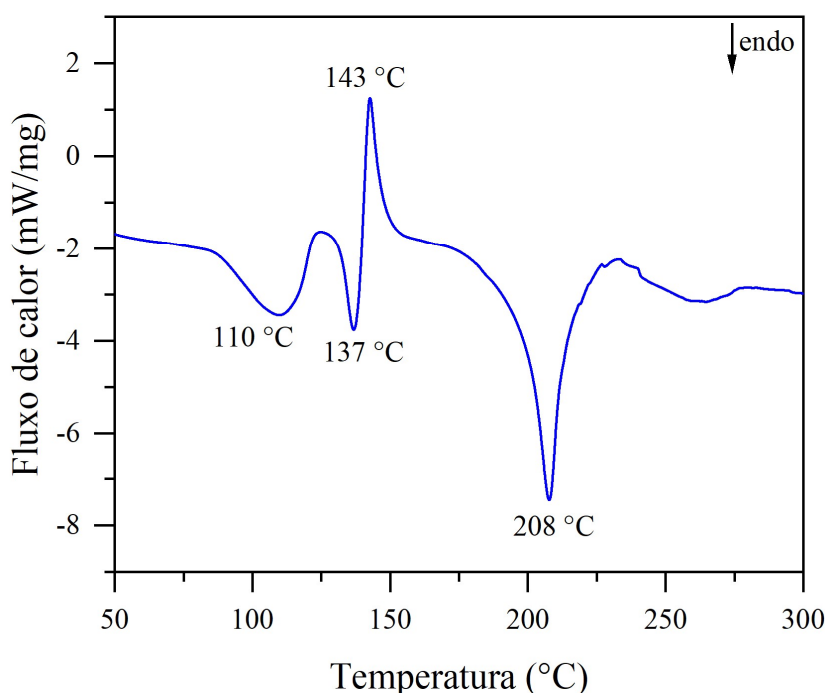
O segundo evento térmico, em TAFMS, com pico exotérmico máximo em 145 °C, ocorre entre 140 e 168 °C, devido a recristalização do material produzindo, possivelmente, a fase anidra do material. O terceiro evento, cujo pico endotérmico máximo é em 209 °C, ocorre entre 185 e 249 °C, onde há perda de massa correspondente a 22,51% (0,901 mg, ou uma porção molar equivalente a 75,919 g/mol). Tal evento indica fusão (processo físico onde não há variação de massa, apenas uma transição de fase) seguida de decomposição de componentes estruturais do material estudado, o que também demonstra conformidade com o mostrado na literatura por Mohamed *et al.* (2017) [7]. Para TAFEL, a perda de massa nesta faixa corresponde a 20,97%.

Entre 290 e 450 °C a decomposição do material torna-se mais evidente, na qual 39,22% (1,570 mg, ou 132,292 g/mol em termos de fração molar) de TAFMS são decompostos. Aqui, alguns dos demais componentes presentes na referida estrutura cristalina são degradados termicamente. Por fim, em TAFEL, a massa associada a este evento foi de 37,32%.

A Figura 25 mostra a curva DSC obtida para TAFMS de 25 a 300 °C. A curva DSC mostra dois picos iniciais de caráter endotérmico. O primeiro deles, com máximo em 110 °C, possui intervalo entre 108 e 122 °C. Já o segundo possui pico máximo em 137 °C e intervalo de 125 a 140 °C. Estes dois picos são decorrentes da saída de uma molécula de água de cristalização do material e estão em consonância com os dados de TG/DTA já mostrados. Outros estudos já relataram a saída de moléculas de água em mais de uma etapa térmica [235–237].

O evento exotérmico observado entre 140 e 155 °C (pico máximo em 143 °C) é decorrente da recristalização do material, após a saída da água do cristal de TAFMS. O último evento térmico descrito na curva DSC, com máximo em 208 °C e faixa de temperatura entre 171 e 219 °C, corresponde à fusão seguida de decomposição do material.

Figura 25. Curva DSC para TAFMS.



Fonte: do autor (2024).

As curvas TG/DTA e DSC mostram, em suma, os seguintes eventos térmicos caracterizados para TAFMS e TAFEL.

Tabela 4. Informações térmicas dos cristais TAF.

Térmica/Evento em TAFMS	1	2	3	4
TGA	-	-	-	-
DTA	99 - 138 °C		140 - 168 °C	185 - 249 °C
DSC	108 - 122 °C	125 - 140 °C	140 - 155 °C	171 - 219 °C
Perda de massa (%)	4,99%		22,51%	-
Natureza do evento	Saída de H ₂ O		Recristalização	Fusão
Variação de entalpia (ΔH)	> 0 (Endo)		< 0 (Exo)	> 0 (Endo)
Térmica/Evento em TAFEL	1	2	3	4
TGA	-	-	-	-
DTA	112 - 139 °C		140 - 161 °C	182 - 246 °C
DSC	-	-	-	-
Perda de massa (%)	4,1%		20,97%	-
Natureza do evento	Saída de H ₂ O		Recristalização	Fusão
Variação de entalpia (ΔH)	> 0 (Endo)		< 0 (Exo)	> 0 (Endo)

Fonte: do autor (2024).

Os dados de TG/DTA sugerem que TAFEL apresenta melhor estabilidade térmica em relação a TAFMS. Isso pode ser explicado devido ao processo prévio de recristalização realizado na amostra contendo os cristais de TAFEL, onde pode ser obtido um sólido cristalino com maior grau de pureza, através da remoção de possíveis impurezas que possam causar oscilações nas propriedades térmicas de TAF.

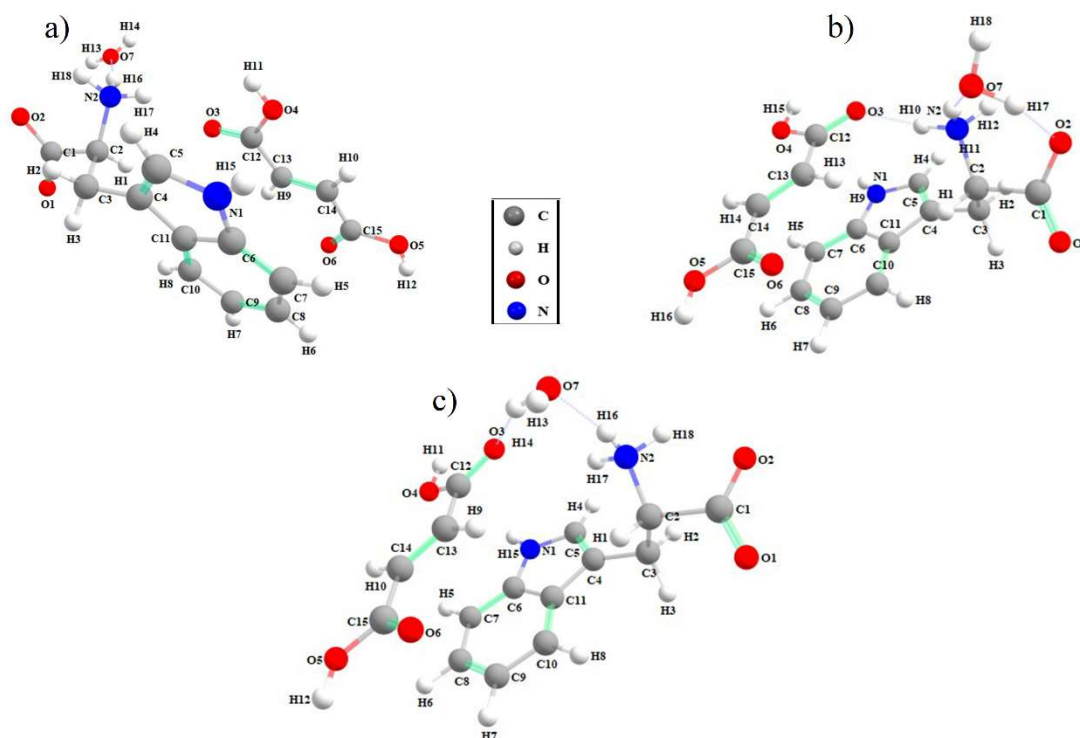
4.4 CÁLCULOS DE QUÍMICA QUÂNTICA

4.4.1 Análise das geometrias otimizadas

A otimização da geometria do trímero foi realizada utilizando carga global igual a 0e e multiplicidade de *spin* 1, aplicando o funcional B3LYP-D3 com o def2-TZVP. A Tabela A1 (Apêndice A) mostra os valores dos comprimentos de ligação e ângulos de ligação obtidos

experimentalmente por DRX e das geometrias otimizadas. A Figura 26 mostra a estrutura obtida experimentalmente e as geometrias otimizadas, obtidas a partir dos cálculos DFT.

Figura 26. Geometria obtida experimentalmente via DRX (a) e geometrias otimizadas a partir dos cálculos DTF em (b) vácuo e (c) água.



Fonte: do autor (2024).

Conforme sugere a Figura 26, observa-se que as geometrias otimizadas em vácuo e água apresentam bom nível de convergência com a geometria obtida a partir do CIF do trímico. Como consequência, pode-se afirmar de modo assertivo que as ligações C–C e C = C calculadas usando a abordagem B3LYP-D3/def2-TZVP demonstram um bom nível de concordância com os valores experimentais das ligações C–C, bem como os comprimentos de ligação C=O dos grupos carboxila presentes no material. Adicionalmente, as ligações C–N e N–H calculadas para a cada geometria também estão em consonância com os dados de DRX [29].

Na rede cristalina, são observadas ligações de hidrogênio específicas entre o grupo amino e a água estrutural ($O \cdots H_2O$), que influenciam o comprimento das ligações. Os comprimentos das ligações otimizadas diferem levemente dos valores experimentais. Observa-se que os comprimentos das ligações próximos ao grupo amino ($N_2 \cdots H_{17}$, $N_2 \cdots H_{16}$ e $N_2 \cdots H_{18}$) apresentam uma diferença maior entre os valores calculados e experimentais na região do NH_3 ,

possivelmente devido à eletronegatividade do grupo funcional nitrogenado e à formação de ligações de hidrogênio nas geometrias otimizadas em fase gasosa e em água.

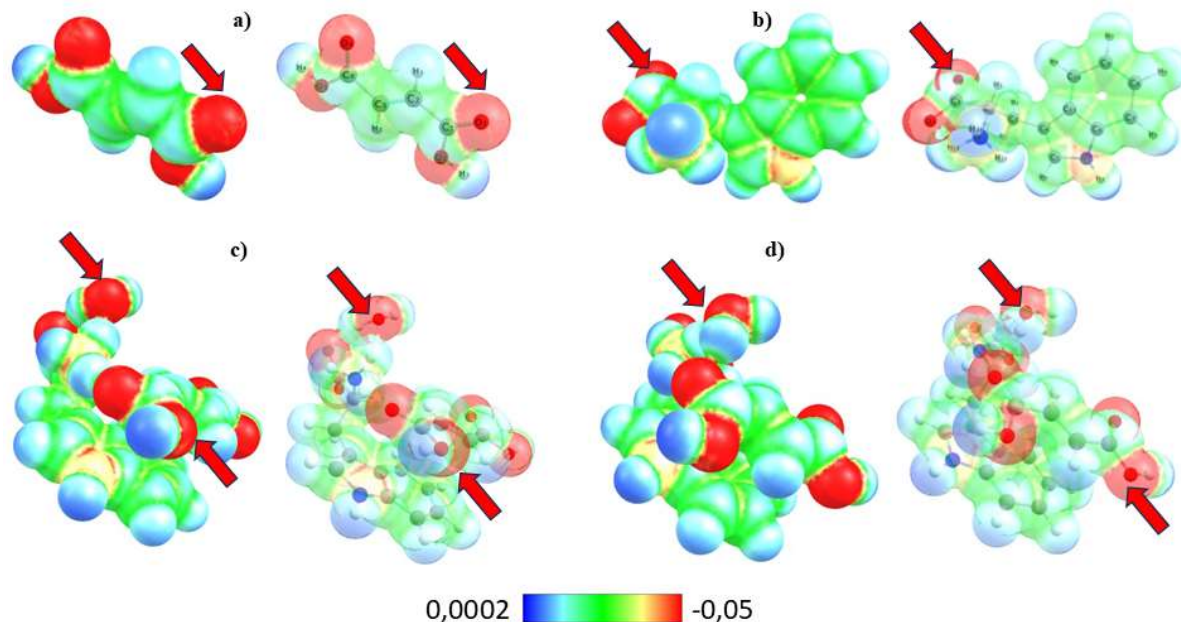
A análise dos ângulos de ligação para as geometrias otimizadas em relação ao padrão experimental revela uma concordância geral. Em particular, o ângulo $O1=C1-O2$ apresenta o maior desvio, indicando uma possível influência das ligações de hidrogênio que surgem durante as otimizações. Essas ligações de hidrogênio podem afetar a disposição geométrica dos átomos, levando a distorções nos ângulos de ligação. A alta eletronegatividade do átomo de oxigênio na porção atômica destacada pode alterar o ambiente eletrônico e a orientação dos átomos vizinhos. Consequentemente, a presença de ligações de hidrogênio em configurações otimizadas, tanto em fase gasosa quanto em água, não apenas influencia os comprimentos das ligações, mas também distorce os ângulos de ligação em relação aos padrões experimentais, refletindo nas interações intermoleculares neste sistema. Portanto, os dados demonstram boa concordância com os valores experimentais para os parâmetros geométricos. Em suma: diferenças observadas entre geometria otimizada e CIF/DRX ocorrem devido à dificuldade de descrição de forças intermoleculares e principalmente devido à diferença do ambiente, pois nos cálculos não foram considerados os cristais.

As correções de dispersão de Grimme no método DFT foram aplicadas, permitindo uma melhor representação das interações não covalentes de longo alcance. Essa abordagem contribuiu para uma descrição mais precisa das propriedades geométricas, levando em consideração a influência das interações de dispersão que são frequentemente subestimadas em cálculos DFT convencionais que utilizam o funcional B3LYP.

4.4.2 Mapas de Potencial Eletrostático

Os mapas de potencial eletrostático (MPE) obtidos para o heterodímero de TAF calculado na fase gás e solvatada, empregando o B3LYP-D3 com o conjunto de funções de base def2-TZVP, são mostrados na Figura 27. O MPE consiste em uma ferramenta útil na predição de possíveis sítios de reatividade concernentes a ataques nucleofílicos e eletrofílicos, além de sítios de interação biológicos e ligações de hidrogênio [238].

Figura 27. Mapas de potencial eletrostático com superfície sólida e transparente, obtidos para os compostos de partida (a e b), calculados somente em gás, e a partir do trímero de TAF calculada em fase gás (c) e em água (d).



*Em a) o ácido fumárico. Em b) o L-triptofano.

Fonte: do autor (2024).

Conforme mostrado na Figura, as regiões nucleofílicas apresentam potencial eletrostático negativo, descritos na cor vermelha. Há, ainda, regiões eletrofílicas, cujo potencial eletrostático é positivo, representado em azul. A Figura 27 mostra as regiões com maior densidade eletrônica em cada composto de partida e também para cada trímero, indicadas por setas vermelhas. Conforme descrito visualmente nas estruturas, as cargas se encontram localizadas junto aos átomos de oxigênio dos grupos carboxila do L-triptofano e do ácido fumárico.

As regiões eletrofílicas que podem ser visualizadas nas geometria otimizadas pelo método DFT são as correspondentes às porções atômicas referentes aos átomos de carbono sp^2 presentes no anel indol. Esses grupamentos atômicos, devido a presença de elétrons π , podem atuar como agentes doadores de densidade eletrônicas em uma gama de processos químicos em reações de adição e substituição eletrofílicas. Por exemplo, nas reações de substituição eletrofílica aromática (SEAr) possibilitam a introdução direta de uma ampla variedade de grupos funcionais em anéis aromáticos, como o benzeno, oferecem rotas sintéticas cruciais para a obtenção de muitos compostos de relevância industrial e científica [40].

Nas geometrias otimizadas no vácuo e em água, observa-se que as regiões nucleofílicas estão localizadas nos mesmos grupos de átomos de oxigênio decorrentes de moléculas

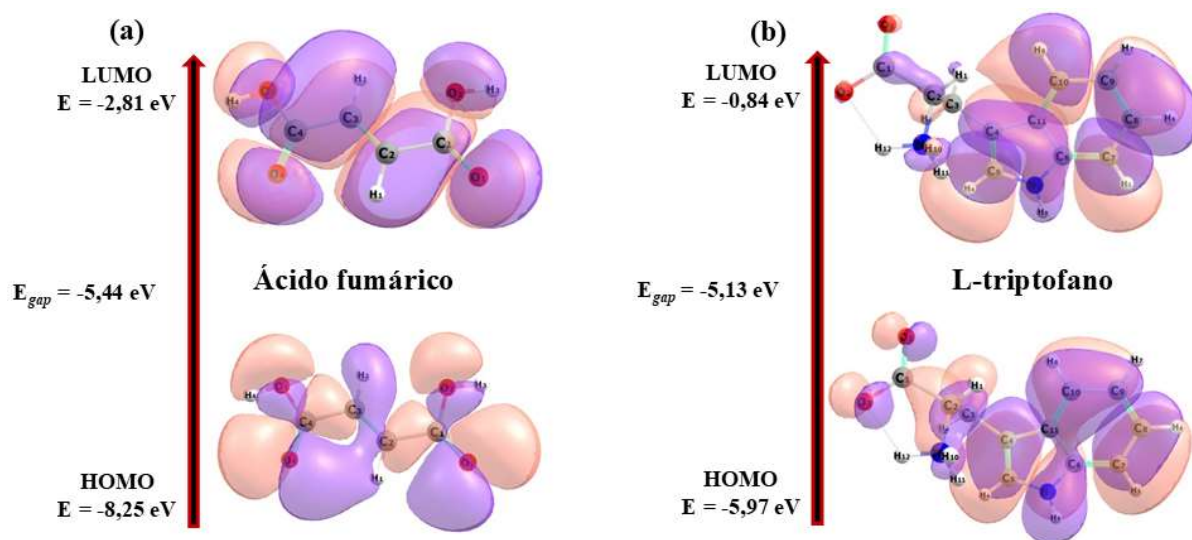
precursoras de TAF. São eles: O1, O2, O3, O4, O5, O6 e O7, através dos quais podem ser estabelecidas ligações de hidrogênio com bases nitrogenadas presentes em estruturas orgânicas variadas como as macromoléculas proteicas que possuem ação enzimática, entre as quais destacam-se as prostaglandinas (COX-1, COX-2 e COX-3), com ênfase na COX-2 que atua como mecanismo de monitoramento intimamente relacionado às condições de surgimento de agentes tumorais ou citotoxinas no contexto inflamatório [239–241].

4.4.3 Orbitais moleculares de fronteira e índices de reatividade

Os índices de reatividade teóricos consistem em uma ferramenta eficaz no estudo da reatividade química de compostos orgânicos e podem ser obtidos a partir de informações extraídas dos cálculos de DFT [242]. Os orbitais moleculares são de interesse para as reações químicas. Neste sentido, o orbital molecular e o orbital molecular LUMO, comumente conhecidos como orbitais de fronteira [243], são cruciais na predição de propriedades elétricas, estabilidade cinética e do índice de eletrofilicidade global de uma gama de espécies químicas, visto que através destes podem ser obtidos os intervalos de energia entre os estados eletrônicos envolvidos nas reações químicas, em conformidade com a Teoria do Orbital Molecular, TOM [243,244]. O orbital HOMO atua como doador de densidade eletrônica, enquanto o LUMO atua como receptor de densidade eletrônica [245]. A Figura 28 mostra a representação dos orbitais de fronteira para o heterodímero de TAF.

Não é possível esboçar um diagrama de energia HOMO-LUMO nem os demais índices de reatividade para o trímero estudado neste trabalho, uma vez que o sistema é predominantemente formado por ligações de hidrogênio. Não há ligações covalentes diretamente envolvidas na formação do material. Nesse contexto, não existe sobreposição de orbitais moleculares do ácido fumárico e do L-triptofano que apresentem simetria e energia correspondentes entre si. Portanto, não ocorre a formação de novos orbitais moleculares que possam representar o sistema em questão, a partir dos quais um diagrama de energia entre o HOMO e o LUMO possa ser elaborado. Contudo, a seguir, será apresentada uma discussão sobre os diagramas de energia HOMO-LUMO e outros índices de reatividade obtidos através de cálculos DFT para os precursores (ácido fumárico e L-triptofano). As geometrias foram otimizadas em água e vácuo (Figura A1 – ver Apêndice).

Figura 28. Diagrama HOMO-LUMO dos precursores (a) ácido fumárico e (b) L-triptofano, com geometrias otimizadas em água.



Fonte: do autor (2024).

Conforme observado na Figura 28, os intervalos de energia obtidos para o ácido fumárico são: $E_{HOMO} = -8,25 \text{ eV}$; $E_{LUMO} = -2,81 \text{ eV}$ e $E_{gap \text{ HOMO-LUMO}} = -5,44 \text{ eV}$. No caso do L-triptofano, os valores são: $E_{HOMO} = -5,97 \text{ eV}$; $E_{LUMO} = -0,84 \text{ eV}$ e $E_{gap \text{ HOMO-LUMO}} = -5,13 \text{ eV}$.

Além dos índices de reatividade global previamente descritos, existem outros, os quais podem ser calculados a partir dos valores de HOMO e LUMO. São eles:

- Potencial de ionização (IP),

$$IP = -E_{HOMO} \quad (23)$$

- Afinidade eletrônica (EA),

$$EA = -E_{LUMO} \quad (24)$$

- Eletronegatividade (χ),

$$\chi = \frac{(E_{HOMO} + E_{LUMO})}{2} \quad (25)$$

- Potencial químico (μ),

$$\mu = -\frac{(E_{HOMO} + E_{LUMO})}{2} \quad (26)$$

- Dureza química (η),

$$\eta = \frac{(E_{HOMO} - E_{LUMO})}{2} \quad (27)$$

- Suavidade química (S),

$$S = \frac{1}{\eta} \quad (28)$$

- Índice de eletrofilicidade (ω),

$$\omega = \frac{\mu^2}{2\eta} \quad (29)$$

O L-triptofano, assim como outras moléculas contendo regiões aromáticas [38], possui um anel aromático (indol) com conjugação de elétrons π , o que reduz o *gap* HOMO-LUMO, uma vez que a conjugação permite que os elétrons sejam mais deslocalizados, facilitando transições eletrônicas. Em contrapartida, o ácido fumárico, composto por ligações duplas isoladas, não possui o mesmo nível de conjugação, resultando em um maior *gap* de energia.

O índice de eletronegatividade é um indicativo da resistência que o material apresenta em perder densidade eletrônica [152]. A suavidade e a dureza química são medidas da tendência que um material tem de se engajar em uma reação química envolvendo elétrons presentes entre os orbitais de fronteira e de sua resistência em participar de tal processo de natureza termodinâmica, respectivamente [152]. Já o índice de eletrofilicidade corresponde à capacidade de interação do material, isto é, o seu caráter eletrofílico, de aceitação eletrônica [246,247].

A Tabela 5 mostra os índices de reatividade calculados para TAF em vácuo e solvatado.

Tabela 5. Descritores globais de reatividade química do ácido fumárico e do L-triptofano calculados por DFT usando B3LYP-D3/def2-TZVP.

Propriedades	Simbologia	Ác. fumárico (água) (eV)	L-triptofano (água) (eV)
Energia HOMO	E_{HOMO}	-8,25	-5,97
Energia LUMO	E_{LUMO}	-2,81	-0,84
Energia do <i>gap</i> HOMO- LUMO	$E_{gap\ HOMO-LUMO}$	-5,44	-5,13
Potencial de ionização	IP	8,25	5,87

Afinidade eletrônica	EA	2,81	0,84
Eletronegatividade	X	5,53	3,41
Potencial químico	μ	-5,53	-3,41
Suavidade	S	0,37	0,39
Índice de eletrofilicidade	ω	5,62	2,26
Dureza química	η	2,72	2,57

Fonte: do autor (2024).

O índice de eletronegatividade é um indicativo da resistência que o material apresenta em perder densidade eletrônica [152]. Neste estudo, os valores de eletronegatividade obtidos mostram que o L-triptofano apresentou menor eletronegatividade em relação ao ácido fumárico, fato que sugere um maior deslocamento de sua nuvem na direção do orbital HOMO antes do processo de excitação dessas partículas para o orbital LUMO. O potencial químico, de valor oposto, cujo módulo é descrito pela eletronegatividade, indica o grau de espontaneidade do sistema em trocar densidade eletrônica com o ambiente [152,248]. O valor de potencial químico negativo atribui aos precursores uma variação de energia no sentido de uma certa estabilidade eletrônica.

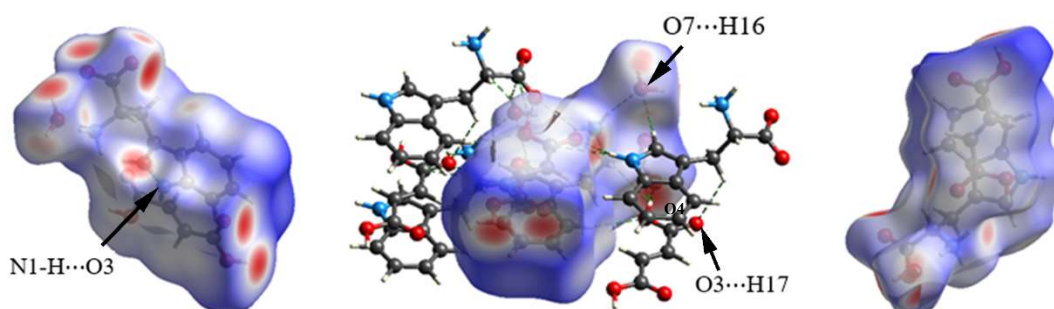
A suavidade e a dureza química são medidas da tendência que um material de se engajar em uma reação química envolvendo elétrons presentes entre os orbitais de fronteira e de sua resistência em participar de tal processo de natureza termodinâmica, respectivamente [152]. Já o índice de eletrofilicidade corresponde à capacidade de interação do material, isto é, o seu caráter eletrofílico, de aceitação eletrônica [246,247]. Portanto, de acordo com as informações de cunho quantitativo acerca dos índices de reatividade globais, expressos na Tabela 5, observa-se que as geometrais do ácido fumárico e do L-triptofano, otimizadas em água, apresentam bons índices de reatividade, indicando que são materiais que podem ser utilizados, em uma eventual associação química entre si, na formulação de compostos com propriedades biológicas notáveis.

4.5 ANÁLISE DAS SUPERFÍCIES DE HIRSHFELD DE TAF

A análise da superfície de Hirshfeld foi utilizada para analisar a natureza das interações intermoleculares de curto e longo alcance que podem ser observadas como manchas visuais na superfície de TAF, mapeadas de acordo com as diferentes propriedades de superfície [195–198]. A porção d_{norm} exibindo os contatos intermoleculares é mostrada na Figura 29. Os sítios vermelho, azul e branco evidenciam interações fortes, fracas e zonas onde não há interações, respectivamente [199], designando as diferenças de potencial eletrostático que existem na

superfície [196]. Com base na superfície d_{norm} , exibida na Figura 29, pode-se inferir que as interações intermoleculares mais intensas nas unidades de TAF envolvem os átomos de oxigênio da água de cristalização, $O7 \cdots H16$, dos grupos carboxila dos constituintes (do ácido fumárico e do L-triptofano), cabendo destacar as interações entre os átomos $O3 \cdots H17$, e os átomos de hidrogênio dos grupos amino e carboxila presentes na estrutura, nas interações $N1-H \cdots O3$.

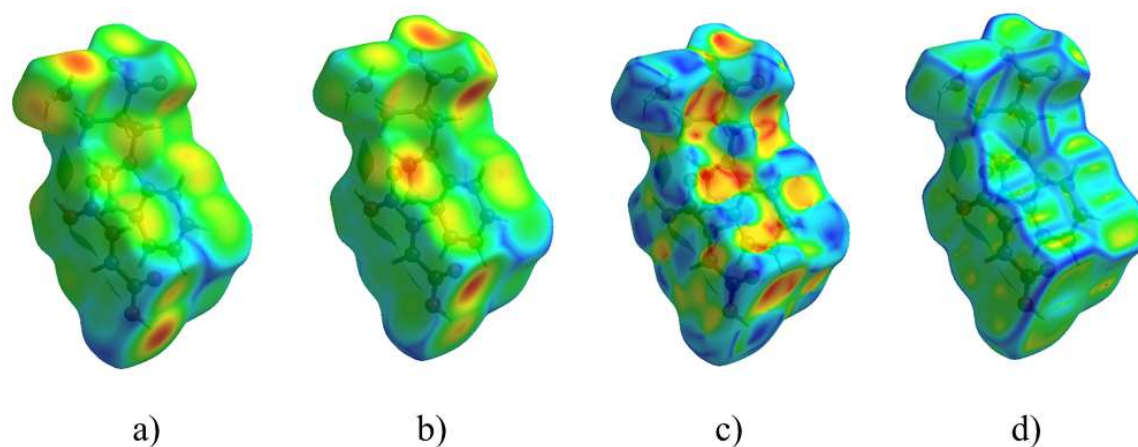
Figura 29. Superfície de Hirshfeld, mapeadas em função de d_{norm} , exibindo ligações de hidrogênio e contatos curtos entre unidades de TAF.



Fonte: do autor (2024).

As Figuras 30 (a, b, c e d) mostram as superfícies de Hirshfeld de trímeros de TAF, mapeadas em função de d_i , d_e , índice de forma e curvatura. Nas superfícies em função de d_e e d_i , Figuras 30(a) e 30(b), é exibido um mapeamento 3D dos contatos expressos em relação à distância de superfície de Hirshfeld entre átomos mais externos e internos, respectivamente. Regiões em cores quentes (vermelho, laranja e amarelo) indicam seções estruturais mais susceptíveis ao acometimento de contatos intermoleculares [201], os quais envolvem os átomos de oxigênio dos grupos atômicos decorrentes das moléculas de água, $O7 \cdots H16$, L-triptofano, $O2 \cdots H13$, e ácido fumárico, $O3 \cdots H17$, bem como os átomos de hidrogênio da água e do grupo amino ligado ao carbono alfa, $N2-H \cdots O7$, no composto TAF.

Figura 30. Superfícies de Hirshfeld de TAF, mapeadas em função de d_i , d_e , índice de forma e curvatura.



Fonte: do autor (2024).

O índice de forma e curvatura, Figuras 30(c) e 30(d), são superfícies que apresentam propriedades topológicas que apontam possíveis regiões de interação e indicam padrões de empacotamento atômico e empilhamento planar característicos entre as unidades adjacentes [200]. O gráfico de índice de forma destaca áreas quentes e frias, expressas como zonas côncavas e associadas aos centros convexos, respectivamente, a partir das quais pode-se observar superfícies onde duas unidades de TAF devem interagir por meio de contatos intermoleculares.

Adicionalmente, a superfície de curvatura mostra como as unidades que constituem o cristal encontram-se arranjadas, na qual há contornos azuis, que apresentam valores de curvatura notáveis, e verdes, que mostram regiões topologicamente planas ou com baixos níveis de curvatura. Complementarmente a isso, as arestas que delimitam a superfície denotam as interações entre unidades vizinhas.

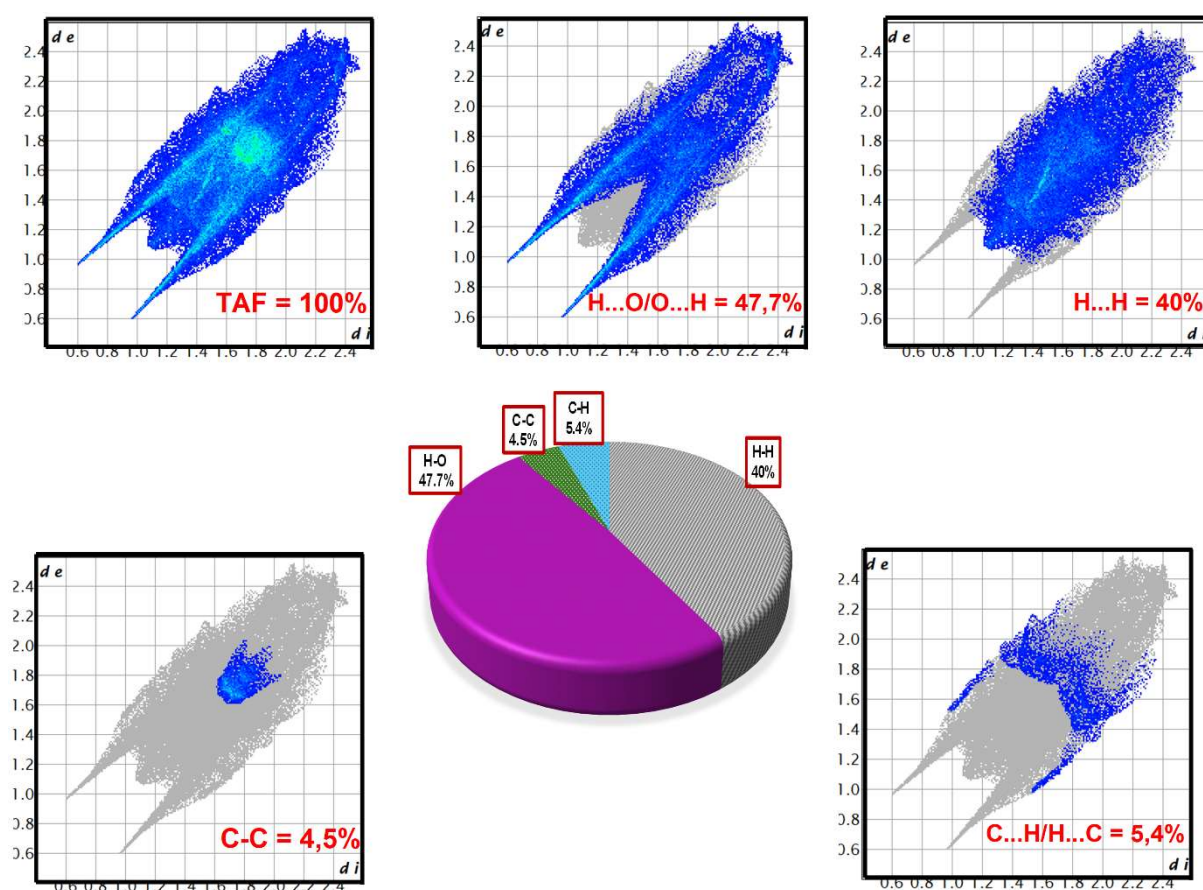
A Tabela 6 fornece os gráficos de impressão digital 2D e de pizza contendo as informações percentuais detalhadas acerca das propriedades de superfície envolvendo as interações basilares, onde nota-se que os principais intercontatos que contribuem para o empacotamento atômico na rede cristalina decorrem das interações $H\cdots O/O\cdots H$ (47.7.8%), $H\cdots H$ (40%), $C\cdots H/H\cdots C$ (5,4%) e $C\cdots C$ (4,5%).

Tabela 6. Quantificação dos principais intercontatos exibidos em TAF.

Entrada	Interação	Intercontato (%)
1	H...O/O...H	47,7%
2	H...H	40%
3	C...H/H...C	5,4%
4	C...C	4,5%

Fonte: do autor (2024).

Figura 31. Gráficos de impressão digital 2D e contribuição percentual das interações em TAF.



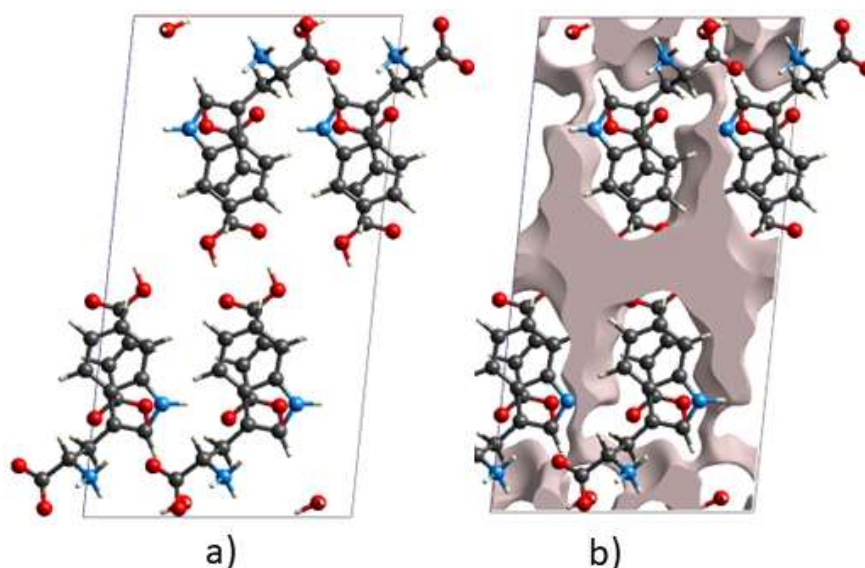
Fonte: do autor (2024).

O empacotamento cristalino torna-se um fator de crucial importância na determinação da resistência mecânica do cristal em relação à aplicação de forças externas decorrentes de modificações de variáveis como pressão e temperatura nestes sistemas, uma vez que em empacotamentos contendo vazios notáveis, uma pequena quantidade de força poderá ocasionar a ruptura do cristal, ou eventuais transições estruturais [249,250]. Assim, com o intuito de

verificar a estabilidade mecânica do cristal TAF, foi realizada uma análise de vazios, adicionando as densidades eletrônicas dos átomos esfericamente simétricos contidos na unidade assimétrica.

A Figura 32(a) mostra a disposição dos átomos que compõem o cristal de L-triptofano-ácido fumárico-água, exibindo o seu empacotamento atômico. A Figura 32(b) esboça a superfície de Hirshfeld de TAF em função do número de espaços vazios. O cristal de TAF apresenta sistema cristalina monoclinico, contendo quatro unidades por célula unitária ($Z = 4$) e volume total de $1614,07 \text{ \AA}^3$.

Figura 32. Vazios cristalinos de TAF ao longo do eixo b na célula unitária.



Fonte: do autor (2024).

A resistência mecânica de um cristal é dependente da quantidade e da magnitude das cavidades presentes no retículo do material [251,252]. De acordo com os valores computacionais obtidos para o material, o volume de vazios cristalinos e o percentual espaços vazios na célula unitária são $233,90 \text{ \AA}^3$ e 14,49%, respectivamente, sugerindo que o cristal pode apresentar empacotamento molecular relativamente compacto e boa resistência mecânica.

4.6 ESTUDO VIBRACIONAL POR ESPECTROSCOPIA IR E RAMAN

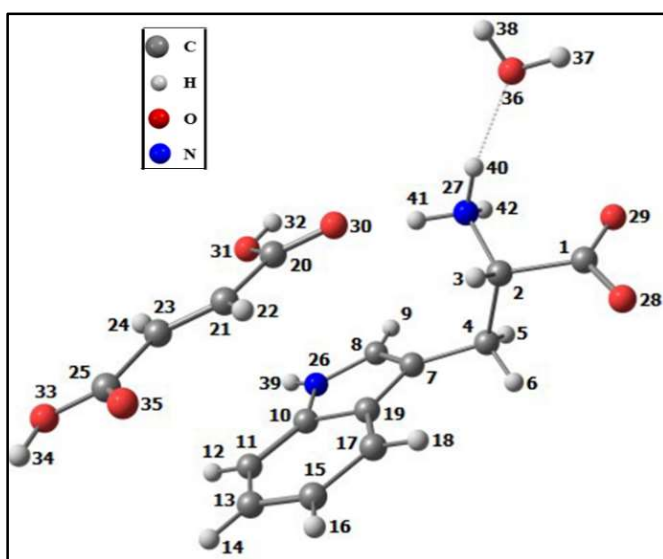
Nesta seção, é mostrado o estudo teórico e experimental das propriedades vibracionais de TAF por meio das espectroscopias IR (FT-IR) e Raman. Os dados espectrais calculados foram obtidos por meio de modelagem molecular usando a teoria DFT com o B3LYP-D3 e conjunto de funções de base def2-TZVP.

4.6.1 Análise das propriedades vibracionais por espectroscopia no infravermelho (298 K e 1 atm)

A análise das propriedades vibracionais de TAF por espectroscopia IR usando o FT-IR como sonda foi realizada em conformidade com o exposto no item 3.4. A análise por *FT-IR* foi proposta no intuito de verificar as bandas espectroscópicas correspondentes aos grupos funcionais orgânicos presentes no material. Um fator de correção de 0,96 foi utilizado em toda a faixa espectral teórica estudada, conforme sugerido pelo banco de dados CCCBDB (*Computational Chemistry Comparison and Benchmark DataBase*) [228].

A análise vibracional IR proposta para TAF está em conformidade com a nomenclatura e com o conjunto de átomos representados na Figura 33.

Figura 33. Um trímero de TAF com numeração atômica usada nas atribuições vibracionais no IR e Raman.

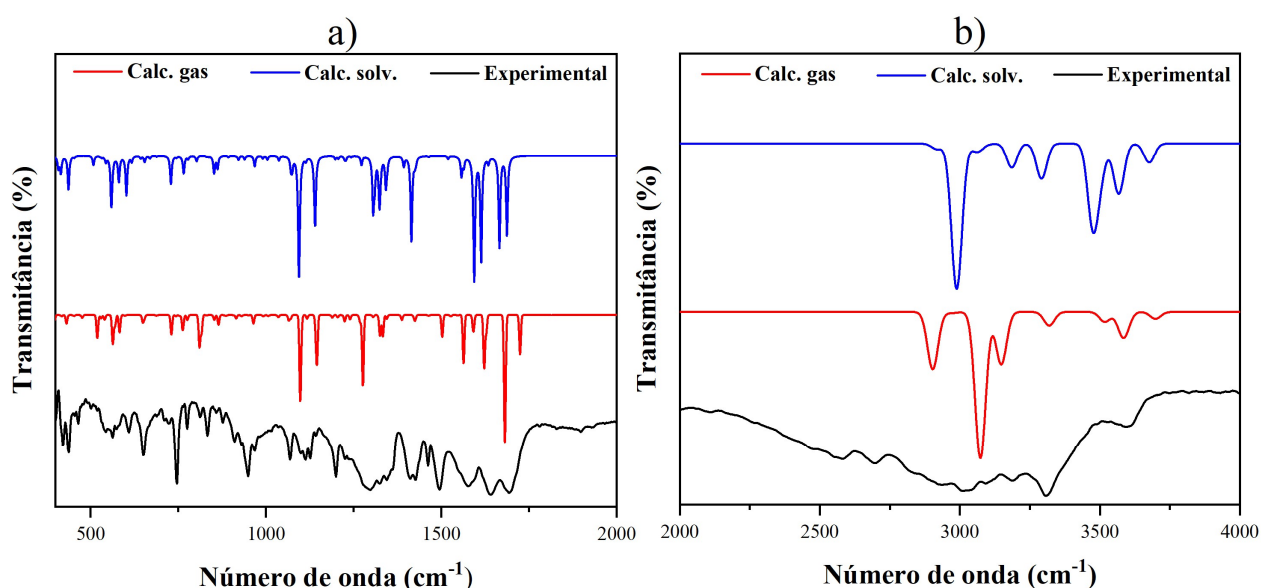


Fonte: Peer Mohamed *et al.* [29]

A Figura 34 apresenta os espectros IR calculados e experimentais de TAF, divididos em duas regiões, de 400 cm^{-1} a 2000 cm^{-1} [Figura 34(a)] e de 2000 cm^{-1} a 4000 cm^{-1} [Figura 34(b)]. Na faixa espectral de 200 - 900 cm^{-1} , há vibrações de flexão e estiramento CCO e CCC nas moléculas de ácido fumárico e L-triptofano. As bandas em 772 cm^{-1} e 763 cm^{-1} podem ser atribuídas às deformações angulares (δ) das ligações C—C e C—H dos membros presentes no anel indol do L-triptofano [7,253]. Além disso, entre 1642 cm^{-1} e 1840 cm^{-1} , podem ser identificados modos de estiramento simétrico de carbonila (C=O) presentes nos grupos

carboxila do ácido fumárico, $\nu[\text{C20O30}]$ no plano, a qual é sensível a mudanças nas ligações de hidrogênio. Ademais, nesta mesma região, $1642 - 1840 \text{ cm}^{-1}$, pode ser verificado um duplete que corresponde aos modos de absorção IR que se manifesta devido à combinação de estiramentos C–N, C–O e C=O. Adicionalmente, as bandas posicionadas em 1776 cm^{-1} , $\nu_{\text{as}}[\text{C1O28O29}]$, e 1828 cm^{-1} , $\nu_{\text{as}}[\text{C1O30O31}]$, correspondem aos grupos carboxila do L-triptofano e do ácido fumárico, respectivamente.

Figura 34. Espectros vibracionais no IR (calculado e experimental) para TAF. Em (a) a região de 400 a 2000 cm^{-1} . Em (b) a região de 2000 a 4000 cm^{-1} .



Fonte: do autor (2024).

Nas múltiplas bandas compreendidas entre $3050\text{-}3150 \text{ cm}^{-1}$ [Figura 32(b)] encontram-se modos de estiramento CH da estrutura aromática que surgem devido ao momento de dipolo causado pela redução de carga negativa nos átomos de carbono do anel aromático [254,255].

As bandas em alto número de onda exibidas em TAF, acima de 3300 cm^{-1} , são características dos estiramentos dos grupos funcionais nitrogenados e oxigenados presentes no cristal. Assim, o grupo N–H exibe modos de estiramento na região espectral de 3304 cm^{-1} , $\nu_{\text{as}}[\text{N27H41H42}]$, e 3311 cm^{-1} , $\nu[\text{N27H40}]$, por exemplo [253]. De modo suplementar, as bandas em 3311 cm^{-1} e 3619 cm^{-1} são referentes ao estiramento OH da hidroxila da molécula de água de cristalização, $\nu[\text{O36H37}]$, onde observa-se uma ligação de hidrogênio com o grupo amino (NH_3) do aminoácido, e ao grupo carboxila do ácido fumárico, $\nu[\text{O31H32}]$, respectivamente. Por fim, em 3485 cm^{-1} , há modos de estiramentos antissimétricos (ligações N–H) relacionados ao grupo NH_3 do L-triptofano.

Todavia, na região de 2900 - 4000 cm^{-1} existem modos ativos que acabam apresentando sobreposição de bandas devido à elevada absorção proveniente dessas espécies químicas. Dessa forma, faz-se necessário o uso da espectroscopia Raman para a melhor elucidação do comportamento vibracional em estruturas orgânicas como TAF [55,237,253,254].

Os valores calculados neste estudo estão em conformidade com o obtido de modo experimental. Contudo, para as geometrias otimizadas (fase gás e considerando efeito de solvatação em água), observa-se o deslocamento de bandas para maiores número de onda em algumas regiões espectrais. Além do mais, os meios dielétricos proporcionam modificações nos modos de vibração calculados para a geometria otimizada simulando o efeito de solvatação. Assim, as posições dos picos experimentais, geralmente, podem apresentar variações quando comparadas ao resultado calculado devido à ausência de interações intermoleculares nas unidades que compõem o cristal e ao surgimento de interações secundárias que podem surgir entre os fragmentos moleculares que constituem cada unidade de TAF.

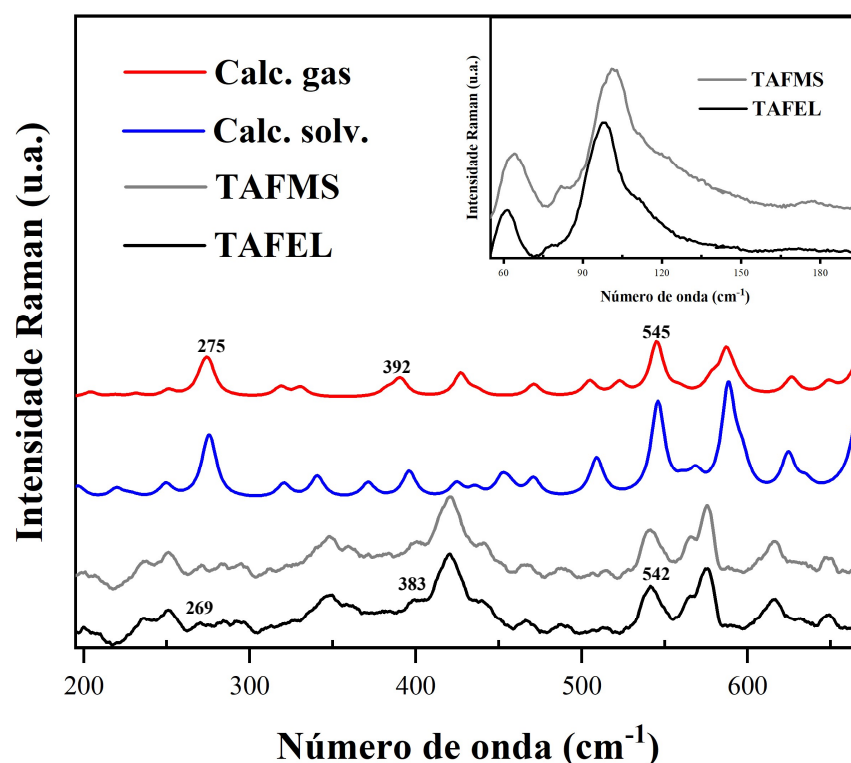
4.6.2 Análise das propriedades vibracionais por espectroscopia Raman (298 K e 1 atm)

A análise das propriedades vibracionais de TAF usando a espectroscopia vibracional Raman como sonda foi realizada em conformidade com o exposto no item 3.5. Um fator de correção de 0,96 foi utilizado para a faixa espectral teórica de 2850 cm^{-1} a 3600 cm^{-1} [228]. A análise vibracional Raman proposta para TAF está de acordo com a nomenclatura do conjunto de átomos representados na Figura 33. Neste estudo, foram usados os espectros vibracionais experimentais correspondentes às amostras obtidas nas duas rotas de síntese propostas, TAFEL e TAFMS, a título de uma breve discussão comparativa acerca das intensidades relativas às bandas e de seus respectivos graus de resolução espectral.

4.6.2.1 Região espectral de 55 cm^{-1} até 670 cm^{-1}

Em cristalografia, estudos vibracionais relacionados aos modos de rede de estruturas contendo aminoácidos em sua composição química tornam-se importantes na faixa espectral correspondente a baixos números de onda, uma vez que as bandas energéticas nessas regiões estão intimamente relacionadas aos modos de vibração de toda a rede cristalina e são determinantes na elucidação de novos materiais e eventuais transições de fase associadas a modificações de fatores como pressão e temperatura [256,257]. A Figura 35 apresenta os espectros Raman (calculados e experimental) obtidos para a região espectral compreendida na faixa de número de onda de 55 - 670 cm^{-1} .

Figura 35. Espectro Raman (calculado e experimental) de TAF, à temperatura ambiente, na faixa espectral de 55 cm^{-1} a 670 cm^{-1} .



Fonte: do autor (2024).

Em TAF, todo o conjunto de vibrações compreendido no intervalo entre 55 cm^{-1} e 200 cm^{-1} está relacionado aos modos externos de rede do material. Estas bandas são decorrentes das vibrações coletivas de toda a estrutura cristalina. Geralmente, os espectros calculados para esta região costumam divergir dos experimentais [237], uma vez que o cálculo DFT realizado não considera as demais unidades assimétricas contidas na célula unitária. Desta forma, não foi considerado o empacotamento cristalino evidenciado entre os demais fragmentos moleculares que compõem o cristal, a partir dos quais ocorrem as interações intermoleculares adicionais entre as unidades componentes de TAF que contribuem para as vibrações acopladas e/ou simultâneas típicas da rede cristalina da estrutura. Assim, as vibrações de modo normal (via DFT) são pertinentes apenas aos modos internos da rede.

Adicionalmente, os modos localizados em 234 cm^{-1} são decorrentes de deformações angulares nos anéis benzênico e pirrol do L-triptofano [31] e da deformação nas ligações CH_2 no fragmento molecular alusivo ao ácido fumárico. De acordo com os cálculos, as bandas localizadas em 283 cm^{-1} , 293 cm^{-1} , 348 cm^{-1} e 383 cm^{-1} são predominantemente decorrentes das vibrações de deformação angular das ligações CCN e CCO. As vibrações de deformação CCO

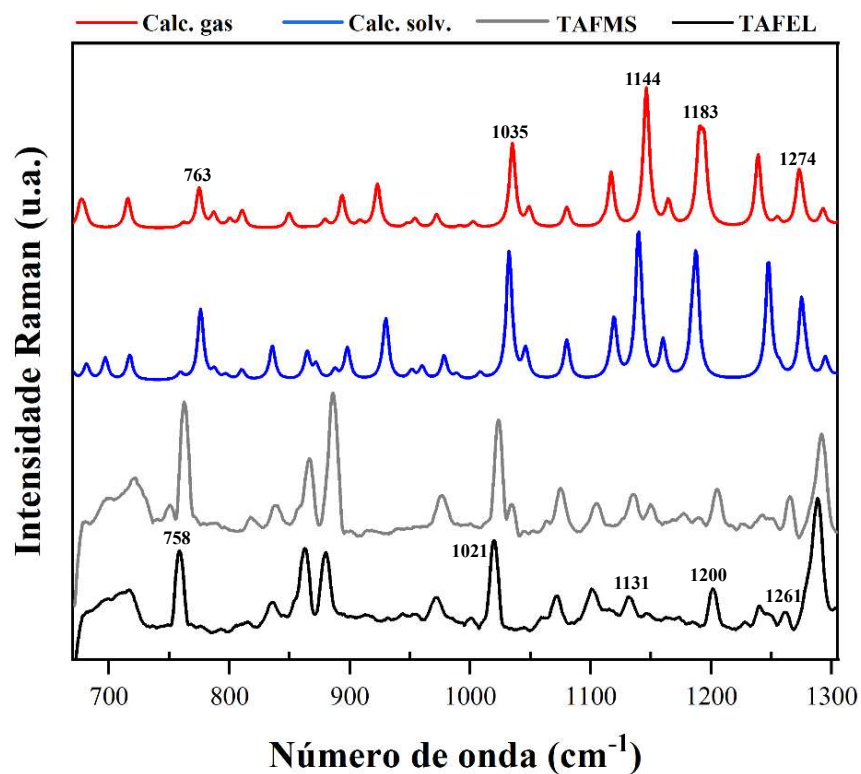
se estendem até 915 cm^{-1} . Por conseguinte, as bandas Raman presentes nas regiões de 399 cm^{-1} , 487 cm^{-1} e 515 cm^{-1} estão associadas aos estiramentos das ligações CC e CCC da molécula de L-triptofano. Os modos em 421 cm^{-1} e 565 cm^{-1} decorrem da deformação do anel indol do aminoácido, bem como da deformação da molécula de ácido fumárico, nesta sequência. Em 633 cm^{-1} , o modo de deformação referente ao ácido dicarboxílico repete-se. Por fim, 649 cm^{-1} , há o movimento de deformação simétrico no plano, conhecido como tesoura (*scissoring*), o qual envolve os átomos O30C20O31 do ácido fumárico.

4.6.2.2 Região espectral de 670 cm^{-1} até 1305 cm^{-1}

A faixa espectral mostrada na Figura 36 compreende o intervalo de $670 - 1305\text{ cm}^{-1}$. Em 699 cm^{-1} , conforme sugerem os dados calculados, há uma vibração de torção da molécula de ácido fumárico. As ligações de deformação nos ângulos CH de aromáticos são previstas para os números de onda entre $675-900\text{ cm}^{-1}$ e $1000 - 1290\text{ cm}^{-1}$ [258]. Assim, em 716 cm^{-1} e 758 cm^{-1} , ocorrem vibrações no modo de flexão do anel indol. Os modos entre $79-1116\text{ cm}^{-1}$ mostram a contribuição percentual majoritária de vibrações de deformação angular nos grupos atômicos de ambas as moléculas orgânicas que constituem TAF, mostrando boa consonância de dados em relação ao esperado. Todavia, na região entre $600-1300\text{ cm}^{-1}$ existem vibrações de estiramento C—C de grupos alifáticos. Assim, em 972 cm^{-1} , 1001 cm^{-1} e 1069 cm^{-1} existem modos de estiramento C—C decorrentes destes grupos. Adicionalmente, entre $1000-1600\text{ cm}^{-1}$ [259] podem ser descritos vibrações de estiramento das ligações CC dos grupos aromáticos presentes no fragmento molecular indol do L-triptofano, cabendo destacar os modos em 1200 cm^{-1} e 1409 cm^{-1} .

Além disso, existem bandas espectrais derivadas de estiramento das ligações C—N que aparecem tipicamente entre $1000-1350\text{ cm}^{-1}$ [165]. Assim, neste estudo, as bandas em 1001 cm^{-1} , 1069 cm^{-1} e 1228 cm^{-1} podem ser observadas na Figura 34 e são descritas na Tabela 7.

Figura 36. Espectro Raman (calculado e experimental) de TAF, à temperatura ambiente, na faixa espectral de 670 cm^{-1} a 1305 cm^{-1} .



Fonte: do autor (2024).

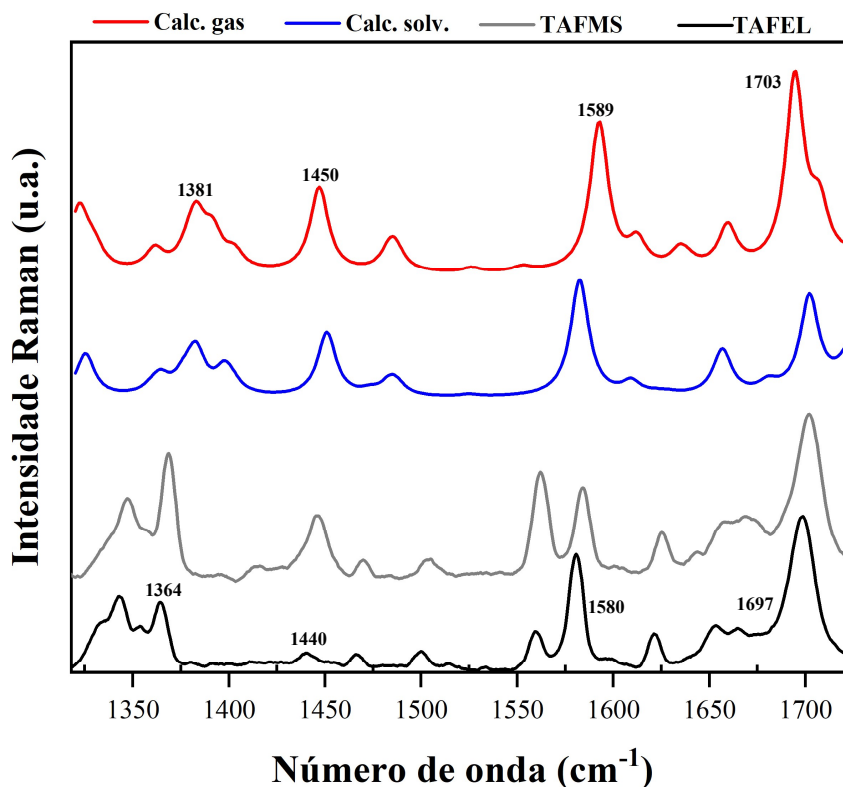
4.6.2.3 Região espectral de 1305 cm^{-1} até 1725 cm^{-1}

A Figura 37 mostra o intervalo espectral de 1035 - 1725 cm^{-1} . Conforme apontam os cálculos DFT, as bandas experimentais em 1332 cm^{-1} e 1341 cm^{-1} são decorrentes dos modos de estiramento das ligações C–N, com contribuições de modos de estiramento HCC e de deformação CCC do fragmento molecular aromático, e das ligações COO, $\nu_s[\text{C1O28029}]$, presentes na região mais polarizada do L-triptofano, respectivamente. Os modos de estiramento das ligações CC aromáticas podem ser observados, adicionalmente, em 1364 cm^{-1} e 1409 cm^{-1} . Em 1440 cm^{-1} e 1465 cm^{-1} são observadas bandas associadas aos modos de deformação angular no anel indol.

O grupo carbonila (C=O), um grupo funcional oxigenado comumente presente em diversas estruturas orgânicas, apresenta uma forte absorção entre 1660-1820 cm^{-1} [165]. Dessa forma, espera-se que nesta região espectral existam modos de vibração associados ao estiramento de ligações contendo estes grupos. Neste estudo, as bandas em 1653 cm^{-1} , 1664 cm^{-1} e 1667 cm^{-1} apresentam os modos de estiramentos de grupo C=O presentes nas porções

polares de TAF. Nestas mesmas regiões, existem modos de vibração de outros grupos que estão acoplados aos das carbonilas.

Figura 37. Espectro Raman (calculado e experimental) de TAF, à temperatura ambiente, na faixa espectral de 1305 cm^{-1} a 1725 cm^{-1} .



Fonte: do autor (2024).

4.6.2.4 Região espectral de 2850 cm^{-1} até 3350 cm^{-1}

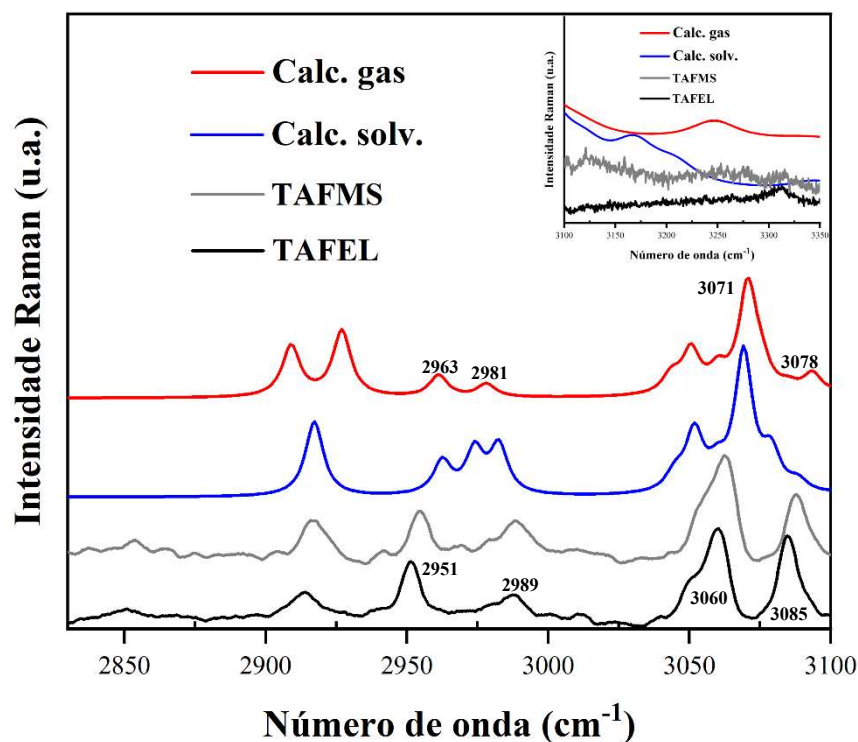
A Figura 38 mostra o intervalo espectral de 2850 cm^{-1} até 3350 cm^{-1} . Em aminoácidos, as bandas associadas aos modos de estiramento simétrico e antissimétrico das ligações C–H e C–H₂ estão localizadas entre $3000\text{--}3100\text{ cm}^{-1}$ [258] e $2900\text{--}3000\text{ cm}^{-1}$ [162], nesta ordem. Em ácidos dicarboxílicos, estas vibrações podem ser obstruídas pelas bandas O–H que podem aparecer entre 2400 cm^{-1} e 3400 cm^{-1} [165]. Logo, as bandas em 2951 cm^{-1} , 2989 cm^{-1} , 3011 cm^{-1} , 3040 cm^{-1} , 3060 cm^{-1} , 3085 cm^{-1} e 3102 cm^{-1} são atribuídas aos diversos estiramentos simétricos e antissimétricos das ligações C–H e C–H₂ nas moléculas de L-triptofano e ácido fumárico.

As bandas Raman decorrentes de estiramentos nos grupos amino ocorrem na faixa de $3300\text{--}3500\text{ cm}^{-1}$. Já os modos stretching de grupos hidroxila (OH) são comuns na faixa que compreende a dos grupos amino, se estendendo até a região de 3650 cm^{-1} [165]. Por fim, em 3160 cm^{-1} e 3311 cm^{-1} , podem ser visualizadas bandas stretching das ligações O–H e N–H,

respectivamente. Contudo, alguns modos de vibração de ligações OH provenientes da molécula de água de cristalização, mostrados nos espectros calculados, constatados experimentalmente no FT-IR, não podem ser visualizados na espectroscopia Raman devido à sensibilidade da amostra ao laser utilizado na medida. Os grupos amino e hidroxila são relatados na literatura como aceptadores e doadores de prótons em sistemas orgânicos, favorecendo as ligações de hidrogênio [260]. Dessa forma, as vibrações associadas a estes grupos funcionais geralmente apresentam divergências quanto aos modos vibracionais referentes aos dados teóricos e experimentais. Contudo, a forma das bandas apresentou semelhança entre os espectros calculados e experimentais, sendo necessário apenas aplicar um fator de escala de 0,96 para aproximar as posições das bandas teóricas e experimentais [261]. Os dados de descrição dos modos vibracionais IR e Raman teóricos e experimentais são mostrados na Tabela 7.

Em relação aos modos vibracionais Raman experimentais para toda a região espectral analisada, TAFMS apresentou uma resolução espectral superior à observada para TAFEL. Isso pode ser explicado pelo melhor espalhamento de fônons na amostra na forma de pó, uma vez que os contatos entre o feixe de radiação do laser verde e o material ocorrem de forma que o sinal Raman se apresenta com maior intensidade e melhor grau de distinção das bandas.

Figura 38. Espectro Raman (calculado e experimental) de TAF, à temperatura ambiente, na faixa espectral de 2830 cm^{-1} a 3350 cm^{-1} .



Fonte: do autor (2024).

Tabela 7. Atribuições dos modos vibracionais de TAF no IR e Raman (calculado e experimental).

$\Omega_{\text{FT-IR}}$ (cm^{-1})	Ω_{Raman} (cm^{-1})	$\Omega_{\text{Calc. (cm}^{-1}\text{)}}$ vácuo	$\Omega_{\text{Calc. (cm}^{-1}\text{)}}$ Água	Atribuição vácuo	Atribuição Água
3619	—	3617*	3599*	$\nu(\text{O31H32})$ (90%)	$\nu(\text{O31H32})$ (84%)
3485	—	3468*	3482*	$\nu_{\text{as}}(\text{N27H41H42})$ (89%)	$\nu_{\text{as}}(\text{N27H41H42})$ (94%)
3311	3311	3378*	3341*	$\nu_{\text{s}}(\text{N27H40H41})$ (78%)	$\nu(\text{O36H37})$ (60%) + $\nu(\text{N27H40})$ (10%)
3304	—	—	3300*	—	$\nu_{\text{as}}(\text{N27HH4142})$ (91%)
3264	—	3242*	3249*	$\nu(\text{C8H9})$ (91%)	$\nu(\text{C8H9})$ (82%)
3194	—	—	3217*	—	$\nu(\text{C23H24})$ (56%) + $\nu(\text{C21H22})$ (17%)
3174	3160	3222*	—	$\nu(\text{O36H37})$ (56%) + $\nu(\text{N27H40})$ (19%) + $\nu(\text{C1O29})$ (8%)	—
3160	—	3214*	3207*	$\nu(\text{C23H24})$ (60%) + $\nu(\text{C21H22})$ (18%)	$\nu(\text{C21H22})$ (62%) + $\nu(\text{C23H24})$ (20%)
3157	—	3203*	—	$\nu(\text{C21H22})$ (67%) + $\nu(\text{C23H24})$ (19%)	—
3149	3102	3198*	3197*	$\nu(\text{C15H16})$ (32%) + $\nu(\text{C13H14})$ (27%) + $\nu(\text{C17H18})$ (18%) + $\nu(\text{C11H12})$ (10%)	$\nu(\text{C13H14})$ (29%) + $\nu(\text{C15H16})$ (24%) + $\nu(\text{C11H12})$ (19%) + $\nu(\text{C17H18})$ (12%)
3143	3085	3096*	3078*	$\nu(\text{C13H14})$ (30%) + $\nu(\text{C17H18})$ (29%) + $\nu(\text{C11H12})$ (18%) + $\nu(\text{C15H16})$ (15%)	$\nu(\text{C11H12})$ (22%) + $\nu(\text{C15H16})$ (19%) + $\nu(\text{C17H18})$ (19%) + $\nu(\text{C13H14})$ (10%)
3133	3060	3071*	3068*	$\nu(\text{C17H18})$ (32%) + $\nu(\text{C15H16})$ (28%) + $\nu(\text{C11H12})$ (22%)	$\nu(\text{C11H12})$ (30%) + $\nu(\text{C17H18})$ (29%) + $\nu(\text{C13H14})$ (26%)
—	3040	3049*	3052*	$\nu(\text{C11H12})$ (39%) + $\nu(\text{C13H14})$ (227%) + $\nu(\text{C15H16})$ (16%) + $\nu(\text{C17H18})$ (11%)	$\nu(\text{C15H16})$ (26%) + $\nu(\text{C17H18})$ (23%) + $\nu(\text{C13H14})$ (19%) + $\nu(\text{C11H12})$ (11%)
3122	3024	3043*	3046*	$\nu(\text{O36H37})$ (16%) + $\nu(\text{N27H40})$ (47%)	$\nu(\text{N27H40})$ (48%) + $\nu(\text{C2H3})$ (14%) + $\nu(\text{O36H37})$ (8%)
3102	3011	—	—	$\nu(\text{C2H3})$ (58%) + $\nu_{\text{as}}(\text{C4H5H6})$ (29%)	$\nu(\text{C2H3})$ (36%) + $\nu_{\text{as}}(\text{C4H5H6})$ (33%) + $\nu(\text{N27H40})$ (15%)
3081	2989	2978*	2981*	$\nu_{\text{as}}(\text{C4H5H6})$ (72%) + $\nu(\text{C2H3})$ (20%)	$\nu_{\text{as}}(\text{C4H5H6})$ (52%) + $\nu(\text{C2H3})$ (26%)
3053	2951	2961*	2963*	$\nu_{\text{s}}(\text{C4H5H6})$ (83%)	$\nu_{\text{s}}(\text{C4H5H6})$ (71%)
1840	—	1780	1759	$\nu(\text{C25O35})$ (63%)	$\nu(\text{C25O35})$ (61%) + $\nu(\text{C21C23})$ (10%)
1828	—	1763	1739	$\nu_{\text{as}}(\text{C20O30O31})$ (49%)	$\nu(\text{C20O30})$ (34%) + $\nu(\text{C21C23})$ (20%)
1776	1698	1703	—	$\nu_{\text{as}}(\text{C1O28O29})$ (65%) + $\gamma(\text{H40N27H42})$ (8%)	—

1642	1664	1696	1691	$\nu(\text{C21C23})$ (19%) + $\nu(\text{C1O28})$ (16%) + $\nu(\text{C20O30})$ (15%) + $\gamma(\text{H40N27H42})$ (10%)	$\nu(\text{C20O30})$ (24%) + $\nu(\text{C21C23})$ (23%) + $\gamma(\text{H40N27H42})$ (9%)
—	1653	1655	1649	$\gamma(\text{H37O36H38})$ (31%) + $\gamma(\text{H41N27H42})$ (12%) + $\gamma(\text{H40N27H42})$ (11%)	$\gamma(\text{H41N27H42})$ (14%) + $\nu(\text{C20O30})$ (8%)
1577	1620	1620	—	$\gamma(\text{H41N27H42})$ (15%) + $\gamma(\text{H37O36H38})$ (12%) + $\delta(\text{C2N27H40})$ (11%) + $\delta(\text{H40N27H41})$ (9%)	—
—	—	—	1643	—	$\nu_{\text{as}}(\text{C1O28O29})$ (64%)
—	1580	1589	1584	$\gamma(\text{H37O36H38})$ (41%) + $\nu(\text{C1O28})$ (12%)	$\gamma(\text{H37O36H38})$ (41%) + $\nu(\text{C1O28})$ (12%)
1494	1499	1537	1558	$\delta(\text{C2N27H40})$ (21%) + $\delta(\text{C2N27H41})$ (20%) + $\delta(\text{C2N27H42})$ (17%) + $\gamma(\text{H42N27H42})$ (9%)	$\delta(\text{C2N27H40})$ (23%) + $\delta(\text{C2N27H41})$ (21%) + $\delta(\text{C2N27H42})$ (18%) + $\nu(\text{C1O28})$ (8%)
1461	1465	1524	1521	$\delta(\text{indol})$ (46%)	$\delta(\text{indol})$ (46%)
1428	1440	1450	1485	$\delta(\text{indol})$ (42%)	$\delta(\text{indol})$ (48%)
1409	1409	—	1452	$\nu(\text{C8N26})$ (11%) + $\nu(\text{C7C19})$ (10%)	$\nu(\text{C8N26})$ (11%) + $\nu(\text{C7C19})$ (10%) + $\nu(\text{C10N26})$ (8%)
1363	1391	1393	1401	$\delta(\text{H3C2N27})$ (11%)	$\nu_{\text{s}}(\text{C1O28O29})$ (20%) + $\delta(\text{H3C2N27})$ (10%)
1360	1379	1388	1385	$\nu(\text{C20O31})$ (24%) + $\nu(\text{C20C21})$ (14%) + $\delta(\text{O30C20O31})$ (14%) + $\gamma(\text{C20O31H32})$ (12%)	$\nu(\text{C20O31})$ (19%) + $\nu(\text{C20C21})$ (11%) + $\gamma(\text{C20O31H32})$ (9%)
—	1364	1381	—	$\nu_{\text{as}}(\text{C7C8C19})$ (10%) + $\delta(\text{H3C2N27})$ (8%)	—
1344	1352	1377	1373	$\delta(\text{ácido fumárico})$ (67%)	$\delta(\text{ácido fumárico})$ (53%)
1327	1341	1330	1366	$\nu_{\text{s}}(\text{C1O28O29})$ (54%)	$\nu_{\text{s}}(\text{C1O28O29})$ (24%)
—	—	—	1362	—	$\nu_{\text{s}}(\text{C1O28O29})$ (16%)
—	1332	1320	1323	$\nu(\text{C10N26})$ (11%)	$\nu(\text{C10N26})$ (10%) + $\nu(\text{C8N26})$ (8%)
1301	1261	1274	1284	$\nu(\text{H24C23C25})$ (25%) + $\delta(\text{C21C23C25})$ (24%) + $\delta(\text{C21C23H24})$ (23%)	$\nu(\text{C21C23})$ (21%) + $\delta(\text{H22C21C23})$ (17%) + $\delta(\text{C21C23H24})$ (13%)
1241	1239	1264	1264	$\delta(\text{ácido fumárico})$ (58%)	$\delta(\text{ácido fumárico})$ (58%)
1234	1228	1250	1257	$\nu(\text{C10N26})$ (11%) + $\nu(\text{C8N26})$ (8%)	$\nu(\text{C8N26})$ (8%) + $\nu(\text{C10N26})$ (8%)
1225	—	—	1177	—	$\nu(\text{C13C15})$ (10%) + $\nu(\text{C15C17})$ (10%)
1201	1200	1183	1176	$\nu_{\text{s}}(\text{C20O30O31})$ (28%) + $\delta(\text{C20O31H32})$ (13%)	$\nu_{\text{s}}(\text{C20O30O31})$ (25%) + $\delta(\text{C20O31H32})$ (11%)
1140	1145	1182	1156	$\nu(\text{C13C15})$ (12%) + $\delta(\text{H16C15C17})$ (11%) + $\delta(\text{C11C13H14})$ (8%) + $\nu(\text{C15C17})$ (8%)	$\nu(\text{C15C17})$ (8%)
1125	1131	1144	1137	$\nu_{\text{s}}(\text{C25O33O35})$ (34%) + $\delta(\text{C25O33H34})$ (9%)	$\nu_{\text{s}}(\text{C25O33O35})$ (34%) + $\delta(\text{C25O33H34})$ (8%)
1110	1116	1112	1116	$\delta(\text{indol})$ (46%)	$\delta(\text{indol})$ (35%)

1098	1101	1072	1075	$\delta(\text{C7C8N26})$ (9%) + $\nu(\text{C4C7})$ (8%)	$\delta(\text{C7C8N26})$ (12%) + $\nu(\text{C4C7})$ (8%)
1069	1069	1046	1062	$\nu(\text{C2C4})$ (13%) + $\nu(\text{C2N27})$ (11%)	$\nu(\text{C2N27})$ (13%) + $\nu(\text{C2C4})$ (10%)
1034	1058	1036	1034	$\delta(\text{Benz}_{\text{anel}})$ (47%)	$\delta(\text{Benz}_{\text{anel}})$ (55%)
1015	1041	—	1022	$\tau(\text{ácido fumárico})$ (87%)	$\tau(\text{ácido fumárico})$ (71%)
1000	1021	1035	985	$\delta(\text{Benz}_{\text{anel}})$ (77%)	$\delta(\text{Benz}_{\text{anel}})$ (74%)
984	1001	958	963	$\nu(\text{C2C4})$ (8%)	$\nu(\text{C2C4})$ (13%) + $\nu(\text{C2N27})$ (8%)
969	972	952	955	$\nu_s(\text{C20O33O35})$ (21%) + $\nu(\text{C23C25})$ (18%) + $\nu(\text{C20O31})$ (14%)	$\nu_s(\text{C20O33O35})$ (23%) + $\nu(\text{C23C25})$ (17%) + $\nu(\text{C20O31})$ (15%)
948	954	950	952	$\delta(\text{Benz}_{\text{ring}})$ (30%)	$\delta(\text{Benz}_{\text{ring}})$ (44%)
929	944	942	939	$\tau(\text{ácido fumárico})$ (86%)	$\tau(\text{ácido fumárico})$ (41%)
910	931	918	922	$\delta(\text{ácido fumárico})$ (84%)	$\delta(\text{ácido fumárico})$ (86%)
—	915	902	909	$\nu(\text{C1O28O29})$ (11%) + $\nu(\text{C1C2})$ (11%)	$\nu_s(\text{C1O28O29})$ (17%) + $\nu(\text{C1C2})$ (10%)
875	880	891	891	$\delta(\text{indol})$ (53%)	$\delta(\text{indol})$ (34%)
858	861	—	872	—	$\delta(\text{indol})$ (46%)
834	836	842	860	$\nu(\text{C2N27})$ (18%) + $\delta(\text{C1C2C4})$ (10%)	$\nu(\text{C2N27})$ (10%) + $\delta(\text{C1C2C4})$ (8%)
813	815	810	831	$\nu(\text{C2N27})$ (9%) + $\delta(\text{pyrrole})$ (10%)	$\nu(\text{C2N27})$ (10%) + $\delta(\text{pyrrole})$ (10%)
793	792	801	—	$\tau(\text{ácido fumárico})$ (41%)	—
—	—	—	813	—	$\nu(\text{C1O28})$ (15%) + $\gamma(\text{O28C1O29})$ (13%) + $\delta(\text{C2C1O29})$ (12%) + $\delta(\text{H40N27H42})$ (10%)
—	—	800	—	$\tau(\text{ácido fumárico})$ (10%)	—
—	794	—	803	—	$\gamma(\text{O28C1O29})$ (13%)
775	758	772	798	$\delta(\text{indol})$ (40%)	$\delta(\text{indol})$ (81%)
722	716	763	762	$\delta(\text{indol})$ (36%)	$\delta(\text{indol})$ (21%)
711	699	694	680	$\tau(\text{ácido fumárico})$ (51%)	$\tau(\text{ácido fumárico})$ (58%)
668	649	—	672	$\nu(\text{C25O33})$ (14%) + $\nu(\text{O33C25O35})$ (10%) + $\gamma(\text{O30C20O31})$ (10%)	$\nu(\text{C25O33})$ (9%)
666	633	649	635	$\delta(\text{ácido fumárico})$ (38%)	$\delta(\text{ácido fumárico})$ (21%)
652	616	626	624	$\nu(\text{C1C2})$ (9%) + $\delta(\text{C4C7C8C19})$ (8%)	$\delta(\text{C4C7C8C19})$ (9%)
610	576	—	597	—	$\tau(\text{H12C11C13C15})$ (10%) + $\tau(\text{C19C10C11H12})$ (10%)
582	—	596	595	$\delta(\text{ácido fumárico})$ (31%) + $\nu(\text{C20C21})$ (9%)	$\delta(\text{ácido fumárico})$ (36%) + $\nu(\text{C20C21})$ (10%)
573	—	587	588	$\delta(\text{indol})$ (16%)	$\delta(\text{indol})$ (17%)

563	565	578	569	δ(ácido fumárico) (52%)	δ(ácido fumárico) (56%)
543	546	559	561	δ(ácido fumárico) (27%) + $v_{as}(C20O3O31)$ (17%)	δ(ácido fumárico) (29%) + $v_{as}(C20O3O31)$ (18%)
541	542	545	546	δ(C10C11C13) (10%) + $v(C7C19)$ (10%) + δ(ácido fumárico) (29%) + $v_{as}(C10C11)$ (10%)	$v(C7C19)$ (10%) + $v(C10C11)$ (9%) + δ(C10C11C13) (9%)
517	487	523	509	+ $v(C1C2)$ (14%) + $v(C2N27)$ (8%) + δ(C2C1O28) (11%)	δ(C2C1O28) (13%) + $v(C1C2)$ (9%) + δ(C2N27) (8%)
499	468	471	471	δ(C11C10N26) (12%) + δ(C4C7C8) (9%)	δ(C11C10N26) (15%) + δ(C4C7C8) (8%)
463	438	—	457	—	δ(C2C1O28) (13%) + δ(C2C1O29) (13%) + δ(C1C2N27) (12%)
440	421	437	436	δ(indol) (52%)	δ(indol) (15%)
421	399	427	424	$v(C1C2)$ (11%)	$v(C1C2)$ (11%) + δ(C4C2N27) (8%)
	383	392	—	δ(C2C1O29) (16%) + δ(C1C2N27) (16%) + $v(C1C2)$ (12%)	—
	359	390	396	δ(ácido fumárico) (67%)	δ(ácido fumárico) (59%)
	348	383	371	δ(C4C2N27) (14%) + δ(C2C1O29) (10%) + δ(C2C1O2) (10%)	δ(C2C1O29) (21%) + δ(C1C2N27) (20%) + $v(C1C2)$ (11%)
	293	330	341	$v(C2C4)$ (10%)	$v(C2C4)$ (12%) + δ(C2C4N27) (10%)
	283	319	321	δ(C1C2N27) (18%) + δ(C2C1O29) (14%) + $v(C1C2)$ (9%)	δ(C1C2N27) (17%) + δ(C2C1O29) (16%) + $v(C1C2)$ (11%)
	269	275	274	δ(ácido fumárico) (86%)	δ(ácido fumárico) (78%)
	250	271		$\tau(O29C1C2N27)$ (15%) + $v(O36H37)$ (14%) + $\tau(O29C1C2C4)$ (11%)	—
	234	231	228	δ(indol) (46%)	δ(indol) (46%)
	196	204	219	Modos de rede	Modos de rede
	168			Modos de rede	Modos de rede
	96			Modos de rede	Modos de rede
	78			Modos de rede	Modos de rede
	61			Modos de rede	Modos de rede

*Usando fator de escala de 0.96.

Nomenclatura: v : estiramento; v_s : estiramento simétrico; v_{as} : estiramento antissimétrico; δ : deformação angular; γ : deformação angular simétrica no plano (tesoura); ω : deformação angular simétrica fora do plano (abano); τ : deformação angular antissimétrica fora do plano (torção).

Fonte: do autor (2024).

4.7 ESTUDO DE DOCKING MOLECULAR DE TAF EM COX-2

O estudo de docking molecular consiste em um método *in silico* eficaz na investigação das propriedades de interação entre ligantes e biomoléculas específicas, como as proteínas. Através desta ferramenta de modelagem molecular, podem ser estudados diferentes tipos de

interação (ligações de hidrogênio, aromáticas, do tipo π , Van der Waals). Assim, este trabalho foi conduzido com foco na explanação de possíveis interações entre os compostos ácido fumárico, L-triptofano e TAF com a proteína COX-2. Adicionalmente, os valores de energia de ligação e constante de inibição (K_i) alcançados foram comparados aos calculados para quatro diferentes AINEs comumente comercializados devido à sua ação de inibição frente à enzima COX-2. A Tabela 8 mostra os valores de energia de interação e constante de inibição dos inibidores comerciais e dos compostos ácido fumárico, L-triptofano e TAF.

Os valores de energia de interação obtidos neste estudo para os inibidores indometacina ($-8,70 \text{ kcal.mol}^{-1}$), Ketorolac ($-8,63 \text{ kcal.mol}^{-1}$), Celecoxib ($-8,58 \text{ kcal.mol}^{-1}$) e Etodolac ($-8,033 \text{ kcal.mol}^{-1}$) foram superiores aos encontrados para as moléculas de L-triptofano ($-7,80 \text{ kcal.mol}^{-1}$) e ácido fumárico ($-4,70 \text{ kcal.mol}^{-1}$). Entretanto, o valor de energia livre de ligação mais negativo foi o obtido para o trímero de TAF ($-10,68 \text{ kcal.mol}^{-1}$), indicando que a interação ligante-proteína ocorre de forma efetiva na região contendo o sítio de acoplamento molecular da COX-2. Isso mostra que TAF pode apresentar atividade biológica inibitória contra a enzima COX-2.

Além disso, de acordo com os dados expostos na Tabela 8, os estudos *in silico* mostraram que o trímero apresentou o menor valor de constante de inibição entre todos os compostos estudados, demonstrando que baixas concentrações do material seriam suficientes para promover o efeito de inibição na Ciclooxigenase-2.

Tabela 8. Energias de interação de ligantes comerciais, dos precursores (ácido fumárico e L-triptofano) e do cocristal TAF para a COX-2.

Ligantes inibidores	Energia de interação (kcal.mol^{-1})	Constante de inibição (K_i) (nM)
Ketorolac	-8,63	4,72e+02
Indometacina	-8,70	4,19e+02
Celecoxib	-8,58	5,13e+02
Etodolac	-8,03	1,30e+03
Ácido fumárico	-4,70	3,59e+05
L-triptofano	-7,80	1,91e+03
TAF	-10,68	1,48e+01

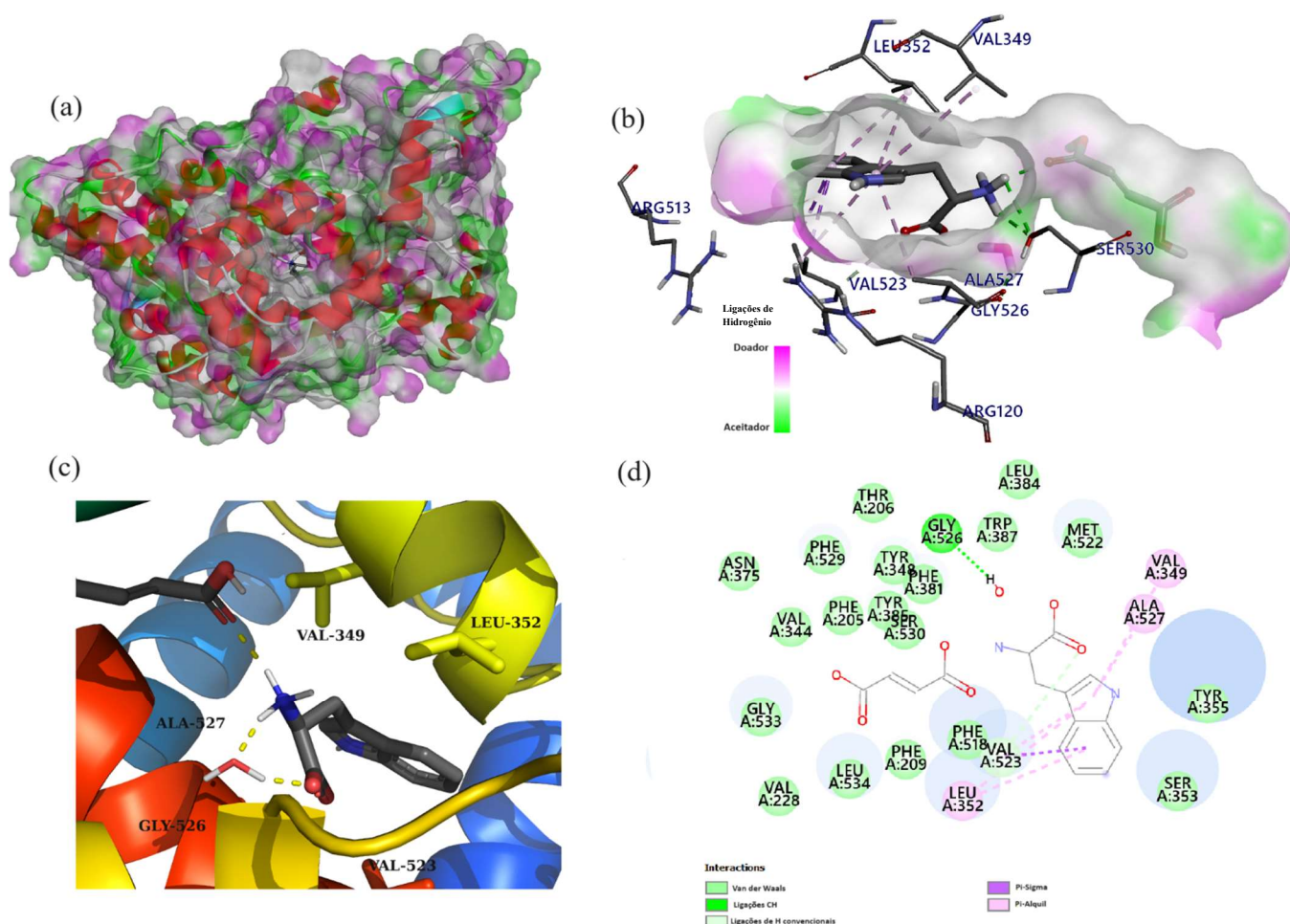
Fonte: do autor (2024).

A Configuração de acoplamento molecular de TAF de menor energia é mostrada na Figura 39(a). Com base nos resultados de menor energia livre de ligação, foi observado que a docagem do trímero de TAF no sítio ativo da proteína COX-2 é estabilizada por meio de interações entre os resíduos de aminoácidos VAL-349, ALA-527, VAL-523, LEU-352 e GLY-526. Essas interações incluem ligações π -sigma, π -alquil e ligações de hidrogênio, conforme indicado na Figura 39(b). Além disso, outros resíduos de aminoácidos também exercem forte influência na estabilidade do complexo proteína-ligante devido às interações de Van der Waals.

O sítio de interação da proteína, contendo os principais resíduos de aminoácidos que se associam a TAF, é mostrado na Figura 39(c). O anel indol presente na estrutura de TAF, correspondente ao fragmento molecular de L-triptofano, contribui com elétrons π disponíveis para as interações π -sigma (VAL-523) e π -alquil (LEU-352, ALA-527 e VAL-349), conforme exposto na Figura 39(d).

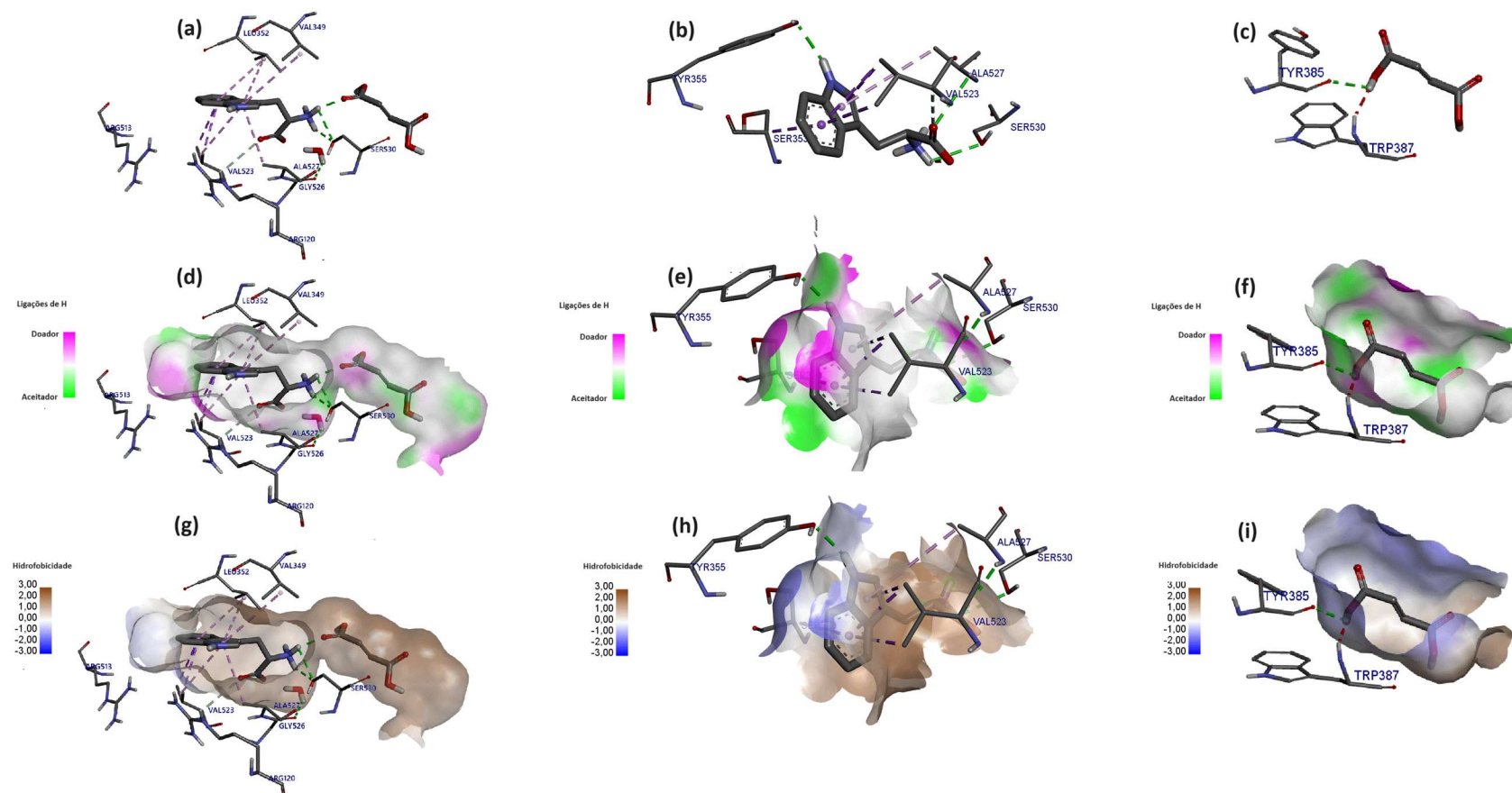
A Figura 40 mostra outras configurações de acoplamento molecular de TAF, além de configurações de acoplamento dos compostos ácido fumárico e L-triptofano na proteína COX-2. A água de cristalização de TAF favorece a ocorrência das ligações de hidrogênio, as quais ocorrem predominantemente com o resíduo de GLY-526. As ligações C-O, C-C e C-H propiciam as ligações de longo alcance do tipo interações de Van der Waals em diferentes regiões de interação ligante-receptor, conforme relatado em trabalhos envolvendo o estudo de acoplamento molecular de outros cocristais em diferentes macromoléculas proteicas [9,10,262].

Figura 39. (a) Configuração de acoplamento molecular global de TAF no receptor COX-2; (b) ilustração tridimensional (3D) da interação de TAF com resíduos de aminoácidos e suas ligações de hidrogênio; (c) resíduos de aminoácidos presentes no sítio de interação da COX-2 e sua interação com o ligante TAF; (d) representação bidimensional (2D) da interação de TAF com os resíduos de aminoácidos do receptor COX-2.



Fonte: do autor (2024).

Figura 40. Configurações de acoplamento molecular da unidade de TAF, L-triptofano e ácido fumárico no receptor COX-2: interação de resíduos de aminoácidos pertinentes de COX-2 em TAF (a), L-triptofano (b) e ácido fumárico (c); ligações de hidrogênio entre o receptor e os ligantes TAF (d), L-triptofano (e) e ácido fumárico (f); interações hidrofóbicas envolvendo o receptor e os ligantes TAF (g), L-triptofano (h) e ácido fumárico (i).



Fonte: do autor (2024).

5 CONCLUSÃO

Os cristais de TAF, na proporção estequiométrica de 1:1:1 em quantidade de matéria, foram crescidos pela técnica de evaporação lenta do solvente após cerca de 6 dias de descanso da solução, em pH de 2,77, com rendimento de 52% em massa. Já os policristais de TAFMS foram obtidos por mecanossíntese, utilizando moinho de alta energia, após cerca de 1 hora, onde o rendimento alcançado foi de 94% em massa de material.

Os dados de DRX, à temperatura ambiente, obtidos em combinação com o refinamento de Rietveld, sugerem que o material cristaliza em sistema monoclinico com grupo espacial $C_2/P2_1$, contendo 4 unidades por célula unitária. As análises térmicas, por sua vez, mostraram que os cristais de TAFMS apresentam estabilidade térmica até 99 °C, enquanto TAFEL são estáveis até 112 °C, temperatura a partir da qual ocorre a saída da molécula de água de cristalização, a qual ocorre em duas etapas, conforme apontou a curva DSC.

Os cálculos de DFT realizados utilizando o arquivo CIF do material permitiram a obtenção de informações estruturais e eletrônicas de TAF. Os MPE's indicaram as regiões eletrofílicas e nucleofílicas presentes, onde há possíveis sítios de interação nos fragmentos moleculares quem compõem cada unidade (trímero). Os índices de reatividade calculados para os precursores apontam bons níveis de estabilidade química, assinalando que o material formado através da interação entre as moléculas de ácido fumárico e L-triptofano pode apresentar propriedades biológicas interessantes. Notavelmente, os espectros IR e Raman teóricos mostraram boa concordância com os resultados experimentais.

Adicionalmente, os resultados das superfícies de Hirshfeld, obtidos em função de d_{norm} , d_e , d_i , índice de forma e curvatura, permitiram o estudo das propriedades de superfície, indicando a natureza das interações intermoleculares de curto e longo alcance que podem ser observadas como manchas visuais na superfície de TAF, mapeadas de acordo com as diferentes propriedades de superfície, bem como seções estruturais mais susceptíveis ao acometimento de contatos intermoleculares. Ademais, os gráficos de impressão digital 2D exibiram as informações percentuais detalhadas acerca das propriedades de superfície envolvendo as interações basílares, onde nota-se que os principais intercontatos que contribuem para o empacotamento atômico na rede cristalina. Por fim, os vazios cristalinos mostraram que o cristal apresenta empacotamento relativamente compacto e baixa resistência mecânica, apresentando substancial possibilidade de sofrer alguma transição de fase estrutural caso seja submetido a variações de pressão e/ou temperatura.

Os estudos de modelagem molecular de docking molecular mostraram que TAF apresentou valores de energia livre de ligação e contante de inibição de COX-2 mais favoráveis em relação aos inibidores comerciais Ketorolac, Indometacina, Celecoxib e Etodolac, além dos compostos de partida de TAF (ácido fumárico e L-triptofano). Foi mostrado que as principais interações ligante-receptor ocorrem através de uma variedade de forças, incluindo ligações π -sigma (VAL-523), π -alquil (LEU-352, ALA-527 e VAL-349) e ligações de hidrogênio (GLY-526). Isso sugere que o ligante pode surgir como uma alternativa de potencial inibidor de COX-2. Todavia, são necessários estudos posteriores (*in vitro e in vivo*) para a melhor elucidação das propriedades bactericidas e anti-inflamatórias do material em ensaios clínicos como forma de abordagem terapêuticas das potencialidades de TAF no tratamento de processos inflamatórios.

6 PERSPECTIVAS

Algumas perspectivas envolvendo estudos posteriores relacionados a sistemas orgânicos e/ou inorgânicos são elencadas a seguir:

-  Estudar as propriedades vibracionais Raman de TAF em função de altas pressões e elevadas temperaturas;
-  Avaliar o comportamento estrutural de TAF por meio de DRX em função da temperatura;
-  Produzir novos sistemas químicos para aplicações ópticas e/ou biológicas;
-  Realizar ensaios biológicos *in vitro* (de anti-inflamatório) no cristal de L-triptofano-ácido fumárico-água e em outros materiais produzidos;
-  Publicar artigos em periódicos contendo revistas indexadas com bom fator de impacto.

REFERÊNCIAS

- [1] IUCr, UNESCO, *Cristalografia e aplicações: no íntimo da matéria*, Paris, 2014. https://www.iucr2014.org/__data/assets/pdf_file/0011/98309/Cristalografia-e-aplicacoes_no-intimo-da-materia_final-2.pdf (accessed July 24, 2023).
- [2] A. M. Petrosyan, M. Fleck, *Salts of Amino Acids Crystallization, Structure and Properties*, New York, 2014. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-06299-0>.
- [3] C.B. Aakeröy, M.E. Fasulo, J. Desper, Cocystal or Salt: Does It Really Matter?, *Mol Pharm* 4 (2007) 317–322. <https://doi.org/10.1021/mp060126o>.
- [4] E. Grothe, H. Meekes, E. Vlieg, J.H. ter Horst, R. de Gelder, Solvates, Salts, and Cocystals: A Proposal for a Feasible Classification System, *Cryst Growth Des* 16 (2016) 3237–3243. <https://doi.org/10.1021/acs.cgd.6b00200>.
- [5] Q. Zhou, Y. Yu, H. Du, C. Liu, J. Ren, S. Han, Z. Pang, Preparation, structure and optical properties of mixed stacked cocrystals of 2,2':6',2''-Terpyridine and 1,2,4,5-tetracyanobenzene, *J Lumin* 247 (2022) 118903. <https://doi.org/10.1016/j.jlumin.2022.118903>.
- [6] J.L. Oudar, J. Zyss, Structural dependence of nonlinear-optical properties of methyl-(2,4-dinitrophenyl)-aminopropanoate crystals, *Phys Rev A (Coll Park)* 26 (1982) 2016–2027. <https://doi.org/10.1103/PhysRevA.26.2016>.
- [7] M. Peer Mohamed, P. Jayaprakash, M. Nageshwari, C. Rathika Thaya Kumari, P. Sangeetha, S. Sudha, G. Mani, M. Lydia Caroline, Crystal growth, structural, spectral, thermal, linear and nonlinear optical characterization of a new organic nonlinear chiral compound: L-tryptophan-fumaric acid-water (1/1/1) suitable for laser frequency conversion, *J Mol Struct* 1141 (2017) 551–562. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2017.04.002>.
- [8] B.B. Ivanova, M. Spiteller, Noncentrosymmetric Crystals with Marked Nonlinear Optical Properties, *J Phys Chem A* 114 (2010) 5099–5103. <https://doi.org/10.1021/jp1002758>.
- [9] X. Zhao, Z. Chai, J. Wang, D. Hou, B. Li, L. Zhang, W. Huang, Assessment on malvidin-3-glucoside interaction with TLR4 via multi-spectroscopic analysis and molecular docking, *Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc* 318 (2024) 124460. <https://doi.org/10.1016/J.SAA.2024.124460>.
- [10] O.O. Abosede, A.T. Gordon, T.O. Dembaremba, C.M.A. Lorentino, H.F. Frota, A.L.S. Santos, E.C. Hosten, A.S. Ogunlaja, Trimesic acid–Theophylline and Isophthalic acid–Caffeine Cocystals: Synthesis, Characterization, Solubility, Molecular Docking, and Antimicrobial Activity, *Cryst Growth Des* 20 (2020) 3510–3522. <https://doi.org/10.1021/acs.cgd.0c00301>.
- [11] A. Yadav, R. Chaudhary, A.S. Bahota, P. Prajapati, J. Pandey, A. Narayan, M.A.S. Al-Hanafi, P. Tandon, V.R. Vangala, Combined spectroscopic and quantum chemical study to explore the effect of hydrogen bonding in hydrochlorothiazide-nicotinamide

- cocrystal, *J Mol Struct* 1300 (2024) 137208.
<https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2023.137208>.
- [12] A. Sklenář, L. Růžicková, V. Schrenková, L. Bednárová, M. Pazderková, A. Chatziadi, E. Zmeškalová Skořepová, M. Šoóš, J. Kaminský, Solid-state vibrational circular dichroism for pharmaceutical applications: Polymorphs and cocrystal of sofosbuvir, *Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc* 318 (2024) 124478.
<https://doi.org/10.1016/j.saa.2024.124478>.
 - [13] J. Cui, J. Jia, Natural COX-2 Inhibitors as Promising Anti-inflammatory Agents: An Update, *Curr Med Chem* 28 (2021) 3622–3646.
<https://doi.org/10.2174/0929867327999200917150939>.
 - [14] X. Wang, J. Chen, J. Zheng, The roles of COX-2 in protozoan infection, *Front Immunol* 14 (2023). <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.955616>.
 - [15] N. Kulabaş, J.-C. Lee, Ö. Bingöl Özakpınar, İ. Küçükgülzel, Synthesis and anti-HCV activity of novel 5-arylmethylene-1,3-thiazolidin-4-one derivatives via suppression of NS5B polymerase and COX-2, *J Mol Struct* 1311 (2024) 138407.
<https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2024.138407>.
 - [16] L. Taidi, A. Maurady, M.R. Britel, Molecular docking study and molecular dynamic simulation of human cyclooxygenase-2 (COX-2) with selected eutypoids, *J Biomol Struct Dyn* 40 (2022) 1189–1204. <https://doi.org/10.1080/07391102.2020.1823884>.
 - [17] J.P. Cerón-Carrasco, H. Pérez-Sánchez, J. Zúñiga, A. Requena, Antibodies as Carrier Molecules: Encapsulating Anti-Inflammatory Drugs inside Herceptine, *J Phys Chem B* 122 (2018) 2064–2072. <https://doi.org/10.1021/acs.jpcc.7b10749>.
 - [18] C.J. Hawkey, COX-1 and COX-2 inhibitors, *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 15 (2001) 801–820. <https://doi.org/10.1053/bega.2001.0236>.
 - [19] Y.I. Cha, R.N. DuBois, NSAIDs and Cancer Prevention: Targets Downstream of COX-2, *Annu Rev Med* 58 (2007) 239–252.
<https://doi.org/10.1146/annurev.med.57.121304.131253>.
 - [20] E.E. Alexeev, A.S. Dowdell, M.A. Henen, J.M. Lanis, J.S. Lee, I.M. Cartwright, R.E.M. Schaefer, A. Ornelas, J.C. Onyiah, B. Vögeli, S.P. Colgan, Microbial-derived indoles inhibit neutrophil myeloperoxidase to diminish bystander tissue damage, *The FASEB Journal* 35 (2021). <https://doi.org/10.1096/fj.202100027R>.
 - [21] F.J.H. Sorgdrager, P.J.W. Naudé, I.P. Kema, E.A. Nollen, P.P.D. Deyn, Tryptophan Metabolism in Inflammaging: From Biomarker to Therapeutic Target, *Front Immunol* 10 (2019). <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02565>.
 - [22] F.J.H. Sorgdrager, P.J.W. Naudé, I.P. Kema, E.A. Nollen, P.P. De Deyn, Tryptophan Metabolism in Inflammaging: From Biomarker to Therapeutic Target, *Front Immunol* 10 (2019). <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02565>.
 - [23] D.H. Kita, N. Guragossian, I.F. Zattoni, V.R. Moure, F.G. de M. Rego, S. Lusvarghi, T. Moulenat, B. Belhani, G. Picheth, S. Bouacida, Z. Bouaziz, C. Marminon, M. Berredjem, J. Jose, M.B. Gonçalves, S. V. Ambudkar, G. Valdameri, M. Le Borgne,

- Mechanistic basis of breast cancer resistance protein inhibition by new indeno[1,2-b]indoles, *Sci Rep* 11 (2021) 1788. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-79892-w>.
- [24] A. Shakya, G. Singh, S. Chatterjee, V. Kumar, Role of fumaric acid in anti-inflammatory and analgesic activities of a *Fumaria indica* extracts, *J Intercult Ethnopharmacol* 3 (2014) 173. <https://doi.org/10.5455/jice.20140912021115>.
- [25] M. Fernández, A. Rodríguez, M. Fulco, T. Soteras, M. Mozgovej, M. Cap, Effects of lactic, malic and fumaric acids on *Salmonella* spp. counts and on chicken meat quality and sensory characteristics, *J Food Sci Technol* 58 (2021) 3817–3824. <https://doi.org/10.1007/s13197-020-04842-3>.
- [26] J.E. Comes, R.B. Beelman, Addition of Fumaric Acid and Sodium Benzoate as an Alternative Method To Achieve a 5-log Reduction of *Escherichia coli* O157:H7 Populations in Apple Cider, *J Food Prot* 65 (2002) 476–483. <https://doi.org/10.4315/0362-028X-65.3.476>.
- [27] D.A. Darling, S.E. Joema, Antibacterial activity, optical, mechanical, thermal, and dielectric properties of L-phenylalanine fumaric acid single crystals for biomedical, optoelectronic, and photonic applications, *Journal of Materials Science: Materials in Electronics* 31 (2020) 22427–22441. <https://doi.org/10.1007/s10854-020-04744-2>.
- [28] B. Zhao, C. Chen, Z. Zhou, Y. Cao, M. Li, A comparative study on the nonlinear optical properties of diphenyl ether and diphenyl sulfide compounds, *J Mater Chem* 10 (2000) 1581–1584. <https://doi.org/10.1039/b000957l>.
- [29] M.L. Caroline, S. Kumaresan, P.G. Aravindan, M.P. Mohamed, G. Mani, Crystal structure of L-tryptophan-fumaric acid-water (1/1/1), *Acta Crystallogr E Crystallogr Commun* 71 (2015) o661–o662. <https://doi.org/10.1107/S205698901501484X>.
- [30] A. MPetrosyan, *Salts of Amino Acids Crystallization, Structure and Properties*, New York, 2014. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-06299-0>.
- [31] D.M. De, C. Neves, *Propriedades vibracionais e térmicas do aminoácido L-triptofano*, Dissertação de Mestrado, Universidade Federal do Ceará, 2011. https://repositorio.ufc.br/bitstream/riufc/32124/1/2011_tcc_dmneves.pdf (accessed February 9, 2023).
- [32] Y.M.M. Huang, W. You, B.G. Caulkins, M.F. Dunn, L.J. Mueller, C.E.A. Chang, Protonation states and catalysis: Molecular dynamics studies of intermediates in tryptophan synthase, *Protein Science* 25 (2016) 166–183. <https://doi.org/10.1002/pro.2709>.
- [33] G.P. De Sousa, P.T.C. Freire, J.M. Filho, F.E.A. Melo, C.L. Lima, Low-Temperature Raman Spectra of l-Histidine Crystals, *Brazilian Journal of Physics* 43 (2013) 137–144. <https://doi.org/10.1007/s13538-013-0132-3>.
- [34] I. Nugrahani, M.A. Jessica, Amino acids as the potential co-former for co-crystal development: A review, *Molecules* 26 (2021). <https://doi.org/10.3390/molecules26113279>.
- [35] L.G. Jr, Wade, *Química Orgânica*, 7ª Edição, Monterrey, 2011.

- [36] P. Y. Bruice, Química Orgânica I, 4ª Edição, São Paulo, 2006.
- [37] J. M. Berg, J. L. Tymoczko, L. Stryer, Bioquímica, 7ª Edição, Rio de Janeiro, 2014.
- [38] T.W.G. Solomons, C.B.Fryhle, S.A. Snyder, Química Orgânica, 12ª Edição, Rio de Janeiro, 2018.
- [39] C. Viedma, Enantiomeric crystallization from DL-aspartic and DL-glutamic acids: implications for biomolecular chirality in the origin of life, 2001.
<https://doi.org/10.1023/a:1012790523136>.
- [40] T.W.G Solomons, C.B. Fryhle, Química Orgânica, 10ª Edição, Rio de Janeiro, 2012.
- [41] Noorskin, Aminoácidos essenciais: o que são, para que servem e como tomar, (2020).
<https://www.essentialnutrition.com.br/conteudos/aminoacidos-essenciais/> (accessed January 8, 2024).
- [42] R.F. Fernandes, Aminoácido, Porto, 2015. <https://doi.org/10.24927/rce2015.176>.
- [43] A. Quintas, A. P. Freire, M. J. Halpern, Bioquímica - Organização molecular da vida, Portugal, 2008.
- [44] S. Barik, The Uniqueness of Tryptophan in Biology: Properties, Metabolism, Interactions and Localization in Proteins, Int J Mol Sci 21 (2020) 8776.
<https://doi.org/10.3390/ijms21228776>.
- [45] Merck, L-Tryptophan Merck, (2023).
<https://www.sigmaaldrich.com/BR/pt/product/mm/6540m> (accessed January 12, 2024).
- [46] L. Liu, L. Jia, W. Yang, Y. Xiao, J. Dai, P. Cui, L. Zhou, Q. Yin, Measurement and Correlation of Solubility of L-Tryptophan in Aqueous Solutions with a Wide Range of pH and Different Monovalent Counterions from 283.15 to 323.15 K, J Solution Chem 52 (2023) 228–250. <https://doi.org/10.1007/s10953-022-01229-0>.
- [47] A.L. Miri, A.P. Hosni, J.C. Gomes, I.I. Kerppers, M.C. da S. Pereira, Estudo do L-triptofano na depressão ocorrida pela doença de Alzheimer em modelo experimental, Journal of Physical Education (Maringa) 28 (2017).
<https://doi.org/10.4025/jphyseduc.v28i1.2839>.
- [48] G. Lindseth, B. Helland, J. Caspers, The effects of dietary tryptophan on affective disorders, Arch Psychiatr Nurs 29 (2015) 102–107.
<https://doi.org/10.1016/j.apnu.2014.11.008>.
- [49] W. Zhu, Y. Fan, Q. Xu, X. Liu, B. Heng, W. Yang, Y. Hu, Saturated solubility and thermodynamic evaluation of l -Tryptophan in Eight Pure Solvents and Three Groups of Binary Mixed Solvents by the Gravimetric Method at T = 278.15-333.15 K, J Chem Eng Data 64 (2019) 4154–4168. <https://doi.org/10.1021/acs.jced.9b00562>.
- [50] S. Khemaissa, A. Walrant, S. Sagan, Tryptophan, more than just an interfacial amino acid in the membrane activity of cationic cell-penetrating and antimicrobial peptides, Q Rev Biophys 55 (2022) e10. <https://doi.org/10.1017/S0033583522000105>.

- [51] C.H. Görbitz, K.W. Törnroos, G.M. Day, Single-crystal investigation of L-tryptophan with $Z' = 16$, *Acta Crystallogr B* 68 (2012) 549–557.
<https://doi.org/10.1107/S0108768112033484>.
- [52] O. Al Rahal, C.E. Hughes, P.A. Williams, A.J. Logsdail, Y. Diskin-Posner, K.D.M. Harris, Polymorphism of L-Tryptophan, *Angewandte Chemie* 131 (2019) 18964–18968. <https://doi.org/10.1002/ange.201908247>.
- [53] M. Sosa-Rivadeneira, A. Zavala, J.F. Rivas-Silva, D. Uriza-Prias, S. Bernès, Crystallization of the Third Polymorphic Modification of L-Tryptophan: A Case of Non-order–disorder Polytypism, *Cryst Growth Des* 23 (2023) 7031–7036.
<https://doi.org/10.1021/acs.cgd.3c00704>.
- [54] V.V. Ghazaryan, G. Giester, M. Fleck, A.M. Petrosyan, l-Tryptophan l-tryptophanium bromide: Anhydrous and monohydrate, *J Mol Struct* 1101 (2015) 219–227.
<https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2015.08.034>.
- [55] V.V. Ghazaryan, M. Fleck, A.M. Petrosyan, l-Tryptophan l-tryptophanium chloride, *Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc* 136 (2015) 743–750.
<https://doi.org/10.1016/j.saa.2014.09.090>.
- [56] A.M. Petrosyan, M. Fleck, V.V. Ghazaryan, Reinvestigation of L-tryptophan picrate: Establishment of the existence of the L-tryptophan L-tryptophanium dimeric cation, *Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc* 104 (2013) 486–491.
<https://doi.org/10.1016/j.saa.2012.11.050>.
- [57] N. Sivakumar, J. Srividya, J. Mohana, G. Anbalagan, Growth, crystalline perfection, spectral and optical characterization of a novel optical material: l-tryptophan p-nitrophenol trisolvate single crystal, *Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc* 139 (2015) 156–164. <https://doi.org/10.1016/j.saa.2014.12.044>.
- [58] R. Maheswari, K. Rajarajan, A. Rakini, S. Malathy, G. Swetha, K. Viswanathan, Crystal growth and characterization of L-Tryptophan doped zinc bis thiourea sulphate (TDZBTS) crystal using UV–Visible, FT-IR spectral studies, thermal studies, P-XRD & SEM-EDAX, *Mater Today Proc* (2023).
<https://doi.org/10.1016/j.matpr.2023.04.325>.
- [59] A. V Grego, G. Mingrone, Dicarboxylic acids, an alternate parenteral nutrition: an update fuel substrate in, *Clinical Nutrition* 14 (1995) 143–148.
[https://doi.org/10.1016/S0261-5614\(95\)80011-5](https://doi.org/10.1016/S0261-5614(95)80011-5).
- [60] S.R. C Ribeiro de Souza Lilian Franco de Carvalho, Origem e implicações dos ácidos carboxílicos na atmosfera, *Quim Nova* 24 (2001) 60–67.
<https://doi.org/10.1590/S0100-40422001000100012>.
- [61] S.R. de Souza, L.R.F. de Carvalho, Origem e implicações dos ácidos carboxílicos na atmosfera, *Quim Nova* 24 (2001). <https://doi.org/10.1590/S0100-40422001000100012>.
- [62] P.Y. Bruice, *Química Orgânica II*, 4ª Edição, São Paulo, 2006.

- [63] J. Ludwig, O. Klemm, Organic acids in different size classes of atmospheric particulate material, *Tellus, Series B* 40 B (1988) 340–347.
<https://doi.org/10.3402/tellusb.v40i5.15997>.
- [64] Ltd. Alfa Chemical Co., CAS 505-48-6|Ácido Subérico, (2024). <https://pt.alfa-chemical.com/life-science/biochemicals/cas-505-48-6-suberic-acid.html> (accessed January 14, 2024).
- [65] Merck, Azelaic acid, Merck KGaA (2024).
https://www.sigmaaldrich.com/BR/pt/search/123-99-9?focus=products&gclid=CjwKCAiAzJOtBhALEiwAtwj8trLYd070qOszcWjD3xIy1pST4rNJFArNxb8zFU5eFIV3Kv4LejFv1RoCB1AQAvD_BwE&page=1&perpage=30&sort=relevance&term=123-99-9&type=cas_number&utm_campaign=19323908141&utm_content=150310080611&utm_medium=cpc&utm_source=google (accessed January 14, 2024).
- [66] Merck, Sebacic acid, Merck KGaA (2024).
https://www.sigmaaldrich.com/BR/pt/search/111-20-6?focus=products&gclid=CjwKCAiAzJOtBhALEiwAtwj8tkdlCDUqs7N8xxGdoyOLroUjHskrYWAYwFGLxnpVTLEHqg_VQOzggBoCNykQAvD_BwE&page=1&perpage=30&sort=relevance&term=111-20-6&type=cas_number&utm_campaign=19323908141&utm_content=150310083531&utm_medium=cpc&utm_source=google (accessed January 14, 2024).
- [67] Antonio Rogério Fiorucci, Márlon Herbert Flora Barbosa Soares, Éder Tadeu Gomes Cavalheiro, Ácidos orgânicos: dos primórdios da química experimental à sua presença em nosso cotidiano, *Química Nova Na Escola* 15 (2002) 6–10.
<http://repositorio.bc.ufg.br/handle/ri/15850> (accessed January 14, 2024).
- [68] F. Marciano Rufino, Propriedades vibracionais e estruturais do ácido maleico em condições extremas de temperatura e pressão, Universidade Federal do Ceará, 2023.
<http://repositorio.ufc.br/handle/riufc/74932> (accessed January 15, 2024).
- [69] X. Zhang, Y. Zhao, Y. Liu, J. Wang, Y. Deng, Recent progress on bio-based production of dicarboxylic acids in yeast, *Appl Microbiol Biotechnol* 104 (2020) 4259–4272.
<https://doi.org/10.1007/s00253-020-10537-8>.
- [70] T.U. Chae, J.H. Ahn, Y.-S. Ko, J.W. Kim, J.A. Lee, E.H. Lee, S.Y. Lee, Metabolic engineering for the production of dicarboxylic acids and diamines, *Metab Eng* 58 (2020) 2–16. <https://doi.org/10.1016/j.ymben.2019.03.005>.
- [71] Z. Dai, H. Zhou, S. Zhang, H. Gu, Q. Yang, W. Zhang, W. Dong, J. Ma, Y. Fang, M. Jiang, F. Xin, Current advance in biological production of malic acid using wild type and metabolic engineered strains, *Bioresour Technol* 258 (2018) 345–353.
<https://doi.org/10.1016/j.biortech.2018.03.001>.
- [72] J. Liu, J. Li, H. Shin, G. Du, J. Chen, L. Liu, Biological production of l-malate: recent advances and future prospects, *World J Microbiol Biotechnol* 34 (2018) 6.
<https://doi.org/10.1007/s11274-017-2349-8>.

- [73] S.K. Panda, R.C. Ray, S.S. Mishra, E. Kayitesi, Microbial processing of fruit and vegetable wastes into potential biocommodities: a review, *Crit Rev Biotechnol* 38 (2018) 1–16. <https://doi.org/10.1080/07388551.2017.1311295>.
- [74] M. Jiang, J. Ma, M. Wu, R. Liu, L. Liang, F. Xin, W. Zhang, H. Jia, W. Dong, Progress of succinic acid production from renewable resources: Metabolic and fermentative strategies, *Bioresour Technol* 245 (2017) 1710–1717. <https://doi.org/10.1016/j.biortech.2017.05.209>.
- [75] M. Zhao, X. Lu, H. Zong, J. Li, B. Zhuge, Itaconic acid production in microorganisms, *Biotechnol Lett* 40 (2018) 455–464. <https://doi.org/10.1007/s10529-017-2500-5>.
- [76] J. Cunha da Cruz, A. Machado de Castro, E.F. Camporese Sérvulo, World market and biotechnological production of itaconic acid, *3 Biotech* 8 (2018) 138. <https://doi.org/10.1007/s13205-018-1151-0>.
- [77] F. Batool, M.A. Khan, N.N. Shaikh, S. Iqbal, S. Akbar, S. Fazal-ur-rehman, M.I. Choudhary, F.Z. Basha, New Benzamide Analogues of Metronidazole-tethered Triazoles as Non-sugar Based Inhibitors of β -Glucuronidase, *ChemistrySelect* 4 (2019) 8634–8637. <https://doi.org/10.1002/slct.201901870>.
- [78] S.G. Arkhipov, D.A. Rychkov, A.M. Pugachev, E. V. Boldyreva, New hydrophobic L-amino acid salts: maleates of L-leucine, L-isoleucine and L-norvaline, *Acta Crystallogr C Struct Chem* 71 (2015) 584–592. <https://doi.org/10.1107/S2053229615010888>.
- [79] Z.Q. Yu, P.S. Chow, R.B.H. Tan, Operating Regions in Cooling Cocrystallization of Caffeine and Glutaric Acid in Acetonitrile, *Cryst Growth Des* 10 (2010) 2382–2387. <https://doi.org/10.1021/cg100198u>.
- [80] Z.Q. Yu, P.S. Chow, R.B.H. Tan, W.H. Ang, Supersaturation Control in Cooling Polymorphic Co-Crystallization of Caffeine and Glutaric Acid, *Cryst Growth Des* 11 (2011) 4525–4532. <https://doi.org/10.1021/cg200745q>.
- [81] L. Bian, H. Zhao, H. Hao, Q. Yin, S. Wu, J. Gong, W. Dong, Novel Glutaric Acid Cocrystal Formation via Cogrinding and Solution Crystallization, *Chem Eng Technol* 36 (2013) 1292–1299. <https://doi.org/10.1002/ceat.201200720>.
- [82] S. Zhang, Å.C. Rasmuson, Thermodynamics and Crystallization of the Theophylline–Glutaric Acid Cocrystal, *Cryst Growth Des* 13 (2013) 1153–1161. <https://doi.org/10.1021/cg3014859>.
- [83] J.B. Ngilirabanga, M. Aucamp, P. Pires Rosa, H. Samsodien, Mechanochemical Synthesis and Physicochemical Characterization of Isoniazid and Pyrazinamide Cocrystals With Glutaric Acid, *Front Chem* 8 (2020). <https://doi.org/10.3389/fchem.2020.595908>.
- [84] C.A. Roa Engel, A.J.J. Straathof, T.W. Zijlmans, W.M. Van Gulik, L.A.M. Van Der Wielen, Fumaric acid production by fermentation, *Appl Microbiol Biotechnol* 78 (2008) 379–389. <https://doi.org/10.1007/s00253-007-1341-x>.
- [85] K. Annelorie Mattar, Síntese química de ácido málico com o catalisador montmorilonita K10, Dissertação de Mestrado, Universidade Federal do Paraná, 2019.

- [86] M.-J. Jeon, J.-W. Ha, Inactivating foodborne pathogens in apple juice by combined treatment with fumaric acid and ultraviolet-A light, and mechanisms of their synergistic bactericidal action, *Food Microbiol* 87 (2020) 103387.
<https://doi.org/10.1016/j.fm.2019.103387>.
- [87] C.A. Roa Engel, J.H. ter Horst, M. Pieterse, L.A.M. van der Wielen, A.J.J. Straathof, Solubility of Fumaric Acid and Its Monosodium Salt, *Ind Eng Chem Res* 52 (2013) 9454–9460. <https://doi.org/10.1021/ie400794r>.
- [88] I. JohnWiley& Sons, Maleic anhydride, maleic acid, and fumaric acid, *Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology* 15 (2015) 1–49.
<https://doi.org/10.1002/0471238961.1301120506051220.a01.pub2>.
- [89] J. McMurry, *Química Orgânica*, 7ª ed. EUA traduzida, São Paulo, 2011.
- [90] P. Y. Bruice, *Química Orgânica I*, 4ª Edição, São Paulo, 2006.
- [91] J. Augusto, R. Rodrigues, *Ligações hidrogênio fortes em ácidos dicarboxílico e diaminas aromáticas*, 2000.
- [92] CETESB, Ficha de Informação de Produto Químico - Ácido fumárico, (2024).
https://sistemasinter.cetesb.sp.gov.br/produtos/ficha_completa1.asp?consulta=%C3%81CIDO%20FUM%C3%81RICO (accessed January 16, 2024).
- [93] C.J. Brown, The crystal structure of fumaric acid, *Acta Crystallogr* 21 (1966) 1–5.
<https://doi.org/10.1107/S0365110X66002226>.
- [94] Mullin J.W, *Crystallization*, 4th ed., 2001.
- [95] Richard Tilley, *Crystals and Crystal Structures*, 2006.
- [96] Charles Kittel, *Introdução à Física do Estado Sólido*, 8ª Edição, Rio de Janeiro, 2013.
- [97] Jr. William D. Callister, David D. Rethwisch, *Ciência e Engenharia de Materiais: Uma Introdução*, 9ª Edição, Rio de Janeiro, 2016.
- [98] S.L. Childs, G.P. Stahly, A. Park, The Salt–Cocrystal Continuum: The Influence of Crystal Structure on Ionization State, *Mol Pharm* 4 (2007) 323–338.
<https://doi.org/10.1021/mp0601345>.
- [99] J.C. Belmont-Sánchez, D. Choquesillo-Lazarte, M.E. García-Rubiño, A. Matilla-Hernández, J. Niclós-Gutiérrez, A. Castiñeiras, A. Frontera, Supramolecular Nature of Multicomponent Crystals Formed from 2,2'-Thiodiacetic Acid with 2,6-Diaminopurine or N9-(2-Hydroxyethyl)adenine, *Int J Mol Sci* 24 (2023) 17381.
<https://doi.org/10.3390/ijms242417381>.
- [100] Rocha A. B. O., Kuminek G., Machado T. C., Rosa J., Rauber G. S., Borba P. A., Siedler S., Stulzer H. K., Cuffini S. L., Rodriguez-Hornedo N., Cardoso S. G., Cocristsais: uma estratégia promissora na área farmacêutica, *Quim Nova* (2016).
<https://doi.org/10.21577/0100-4042.20160139>.
- [101] S. Aitipamula, R. Banerjee, A.K. Bansal, K. Biradha, M.L. Cheney, A.R. Choudhury, G.R. Desiraju, A.G. Dikundwar, R. Dubey, N. Duggirala, P.P. Ghogale, S. Ghosh, P.K. Goswami, N.R. Goud, R.R.K.R. Jetti, P. Karpinski, P. Kaushik, D. Kumar, V. Kumar,

- B. Moulton, A. Mukherjee, G. Mukherjee, A.S. Myerson, V. Puri, A. Ramanan, T. Rajamannar, C.M. Reddy, N. Rodriguez-Hornedo, R.D. Rogers, T.N.G. Row, P. Sanphui, N. Shan, G. Shete, A. Singh, C.C. Sun, J.A. Swift, R. Thaimattam, T.S. Thakur, R. Kumar Thaper, S.P. Thomas, S. Tothadi, V.R. Vangala, N. Variankaval, P. Vishweshwar, D.R. Weyna, M.J. Zaworotko, Polymorphs, Salts, and Cocrystals: What's in a Name?, *Cryst Growth Des* 12 (2012) 2147–2152. <https://doi.org/10.1021/cg3002948>.
- [102] G. da Silva, K. Iha, Polimorfismo: caracterização e estudo das propriedades de uma fase cristalina, *Journal of Aerospace Technology and Management* 2 (2010) 331–338. <https://doi.org/10.5028/jatm.2010.02038310>.
- [103] Allan S. Myerson, *Handbook of Industrial Crystalization*, 2ª Edição, 2002.
- [104] J. Gomes, D.O. Neto, Síntese e caracterização do cristal ternário de 1,10-fenantrolina e glicina complexado com cobre (II) para o uso em antitumorais., Universidade Federal do Maranhão, 2019.
- [105] Ivan Vesselinov Markov, *Crystal Growth for Beginners: Fundamentals of Nucleation, Crystal Growth and Epitaxy*, 3ª Edição, 2017.
- [106] X.Y. Liu, Heterogeneous nucleation or homogeneous nucleation?, *J Chem Phys* 112 (2000) 9949–9955. <https://doi.org/10.1063/1.481644>.
- [107] Silva R., Estudo das propriedades estruturais e vibracionais do cristal de maleato de glicina em função da temperatura e da pressão, Universidade Federal do Maranhão, 2018.
- [108] A.G. Jones, *Crystallization Process Systems*, Londres, 2002.
- [109] Z. Galazka, K. Irmischer, R. Uecker, R. Bertram, M. Pietsch, A. Kwasniewski, M. Naumann, T. Schulz, R. Schewski, D. Klimm, M. Bickermann, On the bulk β -Ga₂O₃ single crystals grown by the Czochralski method, *J Cryst Growth* 404 (2014) 184–191. <https://doi.org/10.1016/j.jcrysgro.2014.07.021>.
- [110] K. Irmischer, Z. Galazka, M. Pietsch, R. Uecker, R. Fornari, Electrical properties of β -Ga₂O₃ single crystals grown by the Czochralski method, *J Appl Phys* 110 (2011). <https://doi.org/10.1063/1.3642962>.
- [111] P.M. Aneesh, K.A. Vanaja, M.K. Jayaraj, Synthesis of ZnO nanoparticles by hydrothermal method, in: Z. Gaburro, S. Cabrini (Eds.), 2007: p. 66390J. <https://doi.org/10.1117/12.730364>.
- [112] T. Zima, N. Uvarov, Crystal growth of fluorine-doped tin oxide structures with extraordinary morphology by the hydrothermal method and their electrical conductivity, *J Cryst Growth* 616 (2023) 127254. <https://doi.org/10.1016/j.jcrysgro.2023.127254>.
- [113] H. Wang, M. Ma, S. Xia, N. Zhang, Z. Li, Giant piezoelectric properties of the [110]-oriented PZT-5H single crystals grown by solid state crystal growth, *J Mater Chem C Mater* 11 (2023) 2664–2671. <https://doi.org/10.1039/D2TC03986A>.

- [114] A. Madani, M. Alghamdi, B. Alamri, S. Althobaiti, Structural and optical properties of Sb–BaTiO₃ and Y–BaTiO₃ doped ceramics prepared by solid-state reaction, *Opt Mater (Amst)* 137 (2023) 113480. <https://doi.org/10.1016/j.optmat.2023.113480>.
- [115] T. Hu, W. Huang, R. Zhong, J. Zhang, N. Zeng, Y. Wang, W. Liu, Crystal growth behavior and fluorescence properties of LaMgAl₁₁O₁₉:Eu³⁺ nano-powders prepared via sol-gel process, *Ceram Int* 49 (2023) 10554–10565. <https://doi.org/10.1016/j.ceramint.2022.11.242>.
- [116] H. Qiu, Y. Zhang, W. Huang, J. Peng, J. Chen, L. Gao, M. Omran, N. Li, G. Chen, Sintering Properties of Tetragonal Zirconia Nanopowder Preparation of the NaCl + KCl Binary System by the Sol–Gel–Flux Method, *ACS Sustain Chem Eng* 11 (2023) 1067–1077. <https://doi.org/10.1021/acssuschemeng.2c05908>.
- [117] J. Ulrich, Introduction to Crystal Growth and Characterization. Von K.-W. Benz, W. Neumann., *Chemie Ingenieur Technik* 88 (2016) 515–515. <https://doi.org/10.1002/cite.201690025>.
- [118] T. L. Brown, Jr. H. E. LeMay, B. E. Bursten, J. R. Burdge, *Química: a ciência central*, 9ª Edição, São Paulo, 2005.
- [119] P. Atkins, L. Jones, *Princípios de Química: questionando a vida moderna e o meio ambiente*, 5ª Edição, São Paulo, 2012.
- [120] D. D. Perrin, Boyd Dempsey, E. P. Serjeant, *Pka Prediction for Organic Acids and Bases*, 2012.
- [121] C. P. Silveiro, *Mecanossíntese de sistemas baseados em calix[4]areno - uma alternativa sustentável à química convencional*, Mestrado em Engenharia Química, Instituto Superior de Engenharia de Lisboa, 2021.
- [122] D. Tan, T. Frišić, Mechanochemistry for Organic Chemists: An Update, *European J Org Chem* 2018 (2018) 18–33. <https://doi.org/10.1002/ejoc.201700961>.
- [123] J.-L. Do, T. Frišić, Mechanochemistry: A Force of Synthesis, *ACS Cent Sci* 3 (2017) 13–19. <https://doi.org/10.1021/acscentsci.6b00277>.
- [124] J.L. Howard, Q. Cao, D.L. Browne, Mechanochemistry as an emerging tool for molecular synthesis: what can it offer?, *Chem Sci* 9 (2018) 3080–3094. <https://doi.org/10.1039/C7SC05371A>.
- [125] F.D.C. Ribeiro, J.O. Carvalho, J.G.D. Oliveira Neto, J.K.P. Franca, L.M.D. Silva, P.D.F. Façanha Filho, *NOVA ROTA DE SÍNTESE DE L-TRIPTOFANO COM ÁCIDO FUMÁRICO HIDRATADO*, 2024.
- [126] D.S. Chemla, *Nonlinear Optical Properties of Organic Molecules and Crystals*, 1ª Edição, 1987.
- [127] M.L. Caroline, S. Kumaresan, P.G. Aravindan, M.P. Mohamed, G. Mani, Crystal structure of L-tryptophan-fumaric acid-water (1/1/1), *Acta Crystallogr E Crystallogr Commun* 71 (2015) o661–o662. <https://doi.org/10.1107/S205698901501484X>.

- [128] Roberto de Andrade Mart, A Descoberta dos Raios X: O Primeiro Comunicado de Rontg, *Revista Brasileira de Ensino de Física* 20 (1998) 373–391.
- [129] B. D. Cullity, *Elements of X-Ray Diffraction*, 2ª Edição, Indiana, 1978.
- [130] R. da S. Lima, J.C. Afonso, L.C.F. Pimentel, Raios-x: fascinação, medo e ciência, *Quim Nova* 32 (2009) 263–270. <https://doi.org/10.1590/S0100-40422009000100044>.
- [131] Otto Glasser, *Wilhelm Rontgen and the Early History of the Rontgen Rays* by Otto Glasser., São Francisco, EUA., 1993.
- [132] G. Cerchiaro, K. Aquilano, G. Filomeni, G. Rotilio, M.R. Ciriolo, A.M.D.C. Ferreira, Isatin-Schiff base copper(II) complexes and their influence on cellular viability, *J Inorg Biochem* 99 (2005) 1433–1440. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2005.03.013>.
- [133] Herch Moysés Nussenzveig, *Curso de Física Básica: ótica, Relatividade, Física Quântica*, 2ª Edição, São Paulo, 2014.
- [134] H.G. Scott, The estimation of standard deviations in powder diffraction Rietveld refinements, *J Appl Crystallogr* 16 (1983) 159–163. <https://doi.org/10.1107/S0021889883010195>.
- [135] E. Jansen, W. Schäfer, G. Will, R values in analysis of powder diffraction data using Rietveld refinement, *J Appl Crystallogr* 27 (1994) 492–496. <https://doi.org/10.1107/S0021889893012348>.
- [136] B.H. O'Connor, M.D. Raven, Application of the Rietveld Refinement Procedure in Assaying Powdered Mixtures, *Powder Diffr* 3 (1988) 2–6. <https://doi.org/10.1017/S0885715600013026>.
- [137] B.H. Toby, R factors in Rietveld analysis: How good is good enough?, *Powder Diffr* 21 (2006) 67–70. <https://doi.org/10.1154/1.2179804>.
- [138] *Powder Diffraction*, Springer-Verlag, Berlin/Heidelberg, 2006. <https://doi.org/10.1007/3-540-27986-5>.
- [139] Edited by R. A. Young, *The Rietveld Method*, Oxford, 1993.
- [140] R.B. Von Dreele, Chapter 9. Rietveld Refinement, in: *Powder Diffr*, Royal Society of Chemistry, Cambridge, 2008: pp. 266–281. <https://doi.org/10.1039/9781847558237-00266>.
- [141] P.J. Haines, *Thermal Methods of Analysis*, Springer Netherlands, Dordrecht, 1995. <https://doi.org/10.1007/978-94-011-1324-3>.
- [142] Cheila Gonçalves Mothe, *Análise Térmica de Materiais*, 1ª Edição, 2009.
- [143] M. Ionashiro, *Giolito - Fundamentos da Termogravimetria Análise Térmica Diferencial Calorimetria Exploratória Diferencial*, Araraquara, 2004.
- [144] G. B. Denari, E. T. G. Cavalheiro, *Princípios Básicos da Termogravimetria e Análise Térmica Diferencial*, IQSC, 2012.

- [145] A.L.O. Cavaignac, R.J.C. Lima, P.F. Façanha Filho, A.J.D. Moreno, P.T.C. Freire, High-temperature Raman study of L-alanine, L-threonine and taurine crystals related to thermal decomposition, *Physica B Condens Matter* 484 (2016) 22–26. <https://doi.org/10.1016/j.physb.2015.12.044>.
- [146] M. E. Brown, *Handbook of Thermal Analysis and Calorimetry*, 1ª Edição, Amsterdam, 1998.
- [147] T. Hatakeyama, F. X. Quinn, *Thermal Analysis: Fundamentals and Applications to Polymer Science Strategies*, 1994.
- [148] A.L.M. Daneluti, J. do R. Matos, Study of thermal behavior of phytic acid, *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences* 49 (2013) 275–283. <https://doi.org/10.1590/S1984-82502013000200009>.
- [149] N. Raje, S. Manna, D. K. Ghonge, S. B. Roy, A. V. R. Reddy, Impurity characterization and thermal decomposition mechanism of ammonium diuranate during in-situ synthesis of U₃O₈ using simultaneous TG-DTA-FTIR and PXRD measurements, *J. Anal. Appl. Pyrolysis* 109 (2014) 21–28.
- [150] N. B. Colthup, L. H. Daly, S. E. Wiberley, *Introduction to Infrared and Raman Spectroscopy*, 3ª Edição, London, 1990.
- [151] J. Michael Hollas, *Modern Spectroscopy*, 4ª Edição, 2004.
- [152] J.O. Carvalho, *Estudo DFT e Caracterização Estrutural e Vibracional de Cristais de 5-metiluridina a Altas Temperaturas e Adenosina Hidroclorídrica a Altas Pressões*, Universidade Federal do Maranhão, 2023.
- [153] P.R. Griffiths, Introduction to Vibrational Spectroscopy, in: P.R. Griffiths (Ed.), *Handbook of Vibrational Spectroscopy*, Wiley, 2001. <https://doi.org/10.1002/0470027320.s0102>.
- [154] B. Schrader, General survey of vibrational spectroscopy, in: *Infrared and Raman Spectroscopy*, Wiley, 1995: pp. 7–61. <https://doi.org/10.1002/9783527615438.ch02>.
- [155] J.R. Ferraro, K. Nakamoto, C.W. Brown, Basic Theory, *Introductory Raman Spectroscopy* (2003) 1–94. <https://doi.org/10.1016/B978-012254105-6/50004-4>.
- [156] I.C.V.B. BASTOS, Crescimento de cristais de L-asparagina monohidratada dopada com metais de transição e propriedades vibracionais a altas temperaturas.. , Universidade Federal do Ceará, 2006.
- [157] S. Crouch, D. Skoog, F. Holler, *Principios de analisis instrumental*, 7ª Edição, 2018.
- [158] P.F.F. Filho, P.T.C. Freire, K.C. V Lima, J.M. Filho, F.E.A. Melo, P.S. Pizani, *High Temperature Raman Spectra of L-Leucine Crystals*, 2008. <https://doi.org/https://doi.org/10.1590/S0103-97332008000100024>.
- [159] M. Suzuki, T. Shimanouchi, Infrared and Raman spectra of succinic acid crystal, *J Mol Spectrosc* 28 (1968) 394–410. [https://doi.org/10.1016/0022-2852\(68\)90083-0](https://doi.org/10.1016/0022-2852(68)90083-0).
- [160] Z. Szafran, R. M. Pike, M. M. Singh, *Microscale Inorganic Chemistry: A Comprehensive Laboratory Experience*, London, 1991.

- [161] A.D.G. Rodrigues, J.C. Galzerani, Espectroscopias de infravermelho, Raman e de fotoluminescência: potencialidades e complementaridades, *Revista Brasileira de Ensino de Física* 34 (2012). <https://doi.org/10.1590/S1806-11172012000400009>.
- [162] G. Socrates, *Infrared and Raman Characteristic Group Frequencies: Tables and Charts*, 3ª Edição, 2004.
- [163] O. Sala, *Fundamentos da Espectroscopia Raman e no Infravermelho*, 2ª Edição, São Paulo, 2011.
- [164] D.A. Long, Infrared and Raman characteristic group frequencies, *Journal of Raman Spectroscopy* 35 (2004) 905–905. <https://doi.org/10.1002/jrs.1238>.
- [165] D. L. Pavia, G. M. Lampman, G. S. Kriz, J. R. Vyvyan, *Introduction to Spectroscopy*, 5ª Edição, 2013.
- [166] T. Biver, F. Secco, M. Venturini, Mechanistic aspects of the interaction of intercalating metal complexes with nucleic acids, *Coord Chem Rev* 252 (2008) 1163–1177. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2007.10.008>.
- [167] C. V. RAMAN, K.S. KRISHNAN, A New Type of Secondary Radiation, *Nature* 121 (1928) 501–502. <https://doi.org/10.1038/121501c0>.
- [168] S.P.S. Porto, D.L. Wood, Ruby Optical Maser as a Raman Source, *Appl Opt* 1 (1962) 139. <https://doi.org/10.1364/AO.1.S1.000139>.
- [169] F. W. Fieser, *Principles and Practice of Analytical Chemistry*, 2000.
- [170] H.H. Jaffe, A.L. Miller, The fates of electronic excitation energy, *J Chem Educ* 43 (1966) 469. <https://doi.org/10.1021/ed043p469>.
- [171] D. A. Long, *The Raman Effect: A Unified Treatment of the Theory of Raman Scattering by Molecules*, 1ª Edição, 2002.
- [172] F. Lipparini, V. Barone, Polarizable Force Fields and Polarizable Continuum Model, *J Chem Theory Comput* 7 (2011) 3711–3724. <https://doi.org/10.1021/ct200376z>.
- [173] Z. Jing, C. Liu, S.Y. Cheng, R. Qi, B.D. Walker, J.-P. Piquemal, P. Ren, Polarizable Force Fields for Biomolecular Simulations: Recent Advances and Applications, *Annu Rev Biophys* 48 (2019) 371–394. <https://doi.org/10.1146/annurev-biophys-070317-033349>.
- [174] S. Datta, Grant D. J. W., Crystal structures of drugs: advances in determination, prediction and engineering, *Nat Rev Drug Discov* 3 (2004) 42–57. <https://doi.org/10.1038/nrd1280>.
- [175] E. Engel, R.M. Dreizler, *Density Functional Theory*, Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, 2011. <https://doi.org/10.1007/978-3-642-14090-7>.
- [176] G.A. DiLabio, A. Otero-de-la-Roza, Noncovalent Interactions in Density Functional Theory, in: 2016: pp. 1–97. <https://doi.org/10.1002/9781119148739.ch1>.

- [177] C.M.R. Sant'Anna, Molecular modeling methods in the study and design of bioactive compounds: An introduction, *Revista Virtual de Química* 1 (2009). <https://doi.org/10.5935/1984-6835.20090007>.
- [178] A.O. Zacharias, A. Varghese, K.B. Akshaya, M.S. Savitha, L. George, DFT, spectroscopic studies, NBO, NLO and Fukui functional analysis of 1-(1-(2,4-difluorophenyl)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)ethylidene) thiosemicarbazide, *J Mol Struct* 1158 (2018) 1–13. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2018.01.002>.
- [179] D. Young, *Computational Chemistry: A Practical Guide for Applying Techniques to Real World Problems*, 2001.
- [180] R.O. Jones, Density functional theory: Its origins, rise to prominence, and future, *Rev Mod Phys* 87 (2015) 897–923. <https://doi.org/10.1103/RevModPhys.87.897>.
- [181] C.P. da Silva, *Computação de Alto Desempenho com Placas Gráficas para Acelerar o Processamento da Teoria do Funcional da Densidade*, Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro, 2010.
- [182] J.R. Ferraro, K. Nakamoto, C.W. Brown, Basic Theory, in: *Introductory Raman Spectroscopy*, Elsevier, 2003: pp. 1–94. <https://doi.org/10.1016/B978-012254105-6/50004-4>.
- [183] G. Keresztury, Raman Spectroscopy: Theory, in: J.M. Chalmers (Ed.), *Handbook of Vibrational Spectroscopy*, Wiley, 2001. <https://doi.org/10.1002/0470027320.s0109>.
- [184] Eine neue Erscheinung bei der Lichtzerstreuung in Krystallen, *Die N.* 16 (1928) 557–558. <https://doi.org/10.1007/BF01506807>.
- [185] H. Chermette, ChemInform Abstract: Density Functional Theory — A Powerful Tool for Theoretical Studies in Coordination Chemistry, *ChemInform* 30 (1999). <https://doi.org/10.1002/chin.199912342>.
- [186] A.D.S.G. Lima, *Estudo DFT de propriedades de hipoglicemiantes orais e de suas dispersões sólidas com a trometamina*, Universidade Federal do Maranhão, 2021.
- [187] M.P. Andersson, P. Uvdal, New Scale Factors for Harmonic Vibrational Frequencies Using the B3LYP Density Functional Method with the Triple- ζ Basis Set 6-311+G(d,p), *J Phys Chem A* 109 (2005) 2937–2941. <https://doi.org/10.1021/jp045733a>.
- [188] P. Carbonniere, T. Lucca, C. Pouchan, N. Rega, V. Barone, Vibrational computations beyond the harmonic approximation: Performances of the B3LYP density functional for semirigid molecules, *J Comput Chem* 26 (2005) 384–388. <https://doi.org/10.1002/jcc.20170>.
- [189] C. Puzzarini, M. Biczysko, V. Barone, Accurate Harmonic/Anharmonic Vibrational Frequencies for Open-Shell Systems: Performances of the B3LYP/N07D Model for Semirigid Free Radicals Benchmarked by CCSD(T) Computations, *J Chem Theory Comput* 6 (2010) 828–838. <https://doi.org/10.1021/ct900594h>.
- [190] S. Grimme, J. Antony, S. Ehrlich, H. Krieg, A consistent and accurate ab initio parametrization of density functional dispersion correction (DFT-D) for the 94 elements H-Pu, *J Chem Phys* 132 (2010). <https://doi.org/10.1063/1.3382344>.

- [191] S. Grimme, S. Ehrlich, L. Goerigk, Effect of the damping function in dispersion corrected density functional theory, *J Comput Chem* 32 (2011) 1456–1465. <https://doi.org/10.1002/jcc.21759>.
- [192] E. Cancès, B. Mennucci, J. Tomasi, A new integral equation formalism for the polarizable continuum model: Theoretical background and applications to isotropic and anisotropic dielectrics, *J Chem Phys* 107 (1997) 3032–3041. <https://doi.org/10.1063/1.474659>.
- [193] J.J. McKinnon, D. Jayatilaka, M.A. Spackman, Towards quantitative analysis of intermolecular interactions with Hirshfeld surfaces, *Chemical Communications* (2007) 3814. <https://doi.org/10.1039/b704980c>.
- [194] M.A. Spackman, D. Jayatilaka, Hirshfeld surface analysis, *CrystEngComm* 11 (2009) 19–32. <https://doi.org/10.1039/B818330A>.
- [195] F.L. Hirshfeld, Bonded-atom fragments for describing molecular charge densities, *Theor Chim Acta* 44 (1977) 129–138. <https://doi.org/10.1007/BF00549096>.
- [196] L.A. Anthony, D. Rajaraman, G. Sundararajan, M. Suresh, P. Nethaji, R. Jaganathan, K. Poomani, Synthesis, crystal structure, Hirshfeld surface analysis, DFT, molecular docking and molecular dynamic simulation studies of (E)-2,6-bis(4-chlorophenyl)-3-methyl-4-(2-(2,4,6-trichlorophenyl)hydrazono)piperidine derivatives, *J Mol Struct* 1266 (2022) 133483. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2022.133483>.
- [197] U. Vanitha, R. Elancheran, V. Manikandan, S. Kabilan, K. Krishnasamy, Design, synthesis, characterization, molecular docking and computational studies of 3-phenyl-2-thioxoimidazolidin-4-one derivatives, *J Mol Struct* 1246 (2021) 131212. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2021.131212>.
- [198] M.A. Gomathi, C. Karnan, T. Sivanesan, J. Christina Rhoda, S. Manivannan, V. Ragavendran, G. Vinitha, A.R. Prabakaran, An organic benzimidazolium benzilate (BDBA) crystal: Structural description, spectral investigations, DFT calculations, thermal, photoluminescence, linear and nonlinear optical analysis, *Chem Phys Lett* 776 (2021) 138705. <https://doi.org/10.1016/j.cplett.2021.138705>.
- [199] V.P. Sharma, V. Kumar, R. Singh, P. Sonker, P. Yadav, M. Kashif, A. Gaurav, A.K. Tewari, Synthesis, crystal structure, Hirshfeld surface analysis, DFT investigation, and molecular docking, of novel organic dithiocarbamates obtained from Baylis-Hillman adducts/alcohols at room temperature, *J Mol Struct* 1305 (2024) 137715. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2024.137715>.
- [200] M.A. Spackman, D. Jayatilaka, Hirshfeld surface analysis, *CrystEngComm* 11 (2009) 19–32. <https://doi.org/10.1039/B818330A>.
- [201] M.C. Ramos, J.G. de Oliveira Neto, C.E.S. Nogueira, A.S. Reis, F.F. de Sousa, L.M. da Silva, A.O. dos Santos, Structural, Vibrational, Thermal, and Cytotoxic Characterization of Aqua(1,10-Phenanthroline)(L-Serinato)Copper(II) Nitrate Complex Combined with DFT Calculations, *Crystal Research and Technology* 58 (2023). <https://doi.org/10.1002/crat.202300240>.

- [202] S. Sundareswaran, S. Karuppannan, Hirshfeld Surface Analysis of Stable and Metastable Polymorphs of Vanillin, *Crystal Research and Technology* 55 (2020). <https://doi.org/10.1002/crat.202000083>.
- [203] H.K. Pathan, G. Khanum, R. Javed, N. Siddiqui, S. Selvakumari, S. Muthu, A. Ali, H. Arora, M. Afzal, A. Kumar, S. Javed, Quantum computational, spectroscopic characterization, Hirshfeld analysis & molecular docking studies on p-toluenesulfonic acid (p-TSA) or tosylic acid, *Chemical Physics Impact* 7 (2023) 100320. <https://doi.org/10.1016/j.chphi.2023.100320>.
- [204] C.R.M.O. Matos, L.S. Vitorino, P.H.R. de Oliveira, M.C.B.V. de Souza, A.C. Cunha, F. da C.S. Boechat, J.A.L.C. Resende, J.W. de M. Carneiro, C.M. Ronconi, Supramolecular assembly of (Z)-ethyl 2-cyano-3-((4-fluorophenyl)amino) acrylate, crystal structure, Hirshfeld surface analysis and DFT studies, *J Mol Struct* 1120 (2016) 333–340. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2016.05.033>.
- [205] 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, *J Appl Crystallogr* 54 (2021) 1006–1011. <https://doi.org/10.1107/S1600576721002910>.
- [206] M.J. Turner, J.J. McKinnon, D. Jayatilaka, M.A. Spackman, Visualisation and characterisation of voids in crystalline materials, *CrystEngComm* 13 (2011) 1804–1813. <https://doi.org/10.1039/C0CE00683A>.
- [207] C.S.H. Shirarishi, Estudo do potencial anti-inflamatório de uma biblioteca de compostos naturais de cogumelos por screening virtual contra as enzimas COX (-1 e -2), Instituto Politécnico de Bragança, 2020.
- [208] T. Martin, W. Jiang, Anti-Cancer agents in medicinal chemistry (Formerly current medicinal chemistry - Anti-cancer agents), *Anticancer Agents Med Chem* 10 (2010) 1–1. <https://doi.org/10.2174/1871520611009010001>.
- [209] R.E. Amaro, J. Baudry, J. Chodera, Ö. Demir, J.A. McCammon, Y. Miao, J.C. Smith, Ensemble Docking in Drug Discovery, *Biophys J* 114 (2018) 2271–2278. <https://doi.org/10.1016/j.bpj.2018.02.038>.
- [210] P.H.M. Torres, A.C.R. Sodero, P. Jofily, F.P. Silva-Jr, Key Topics in Molecular Docking for Drug Design, *Int J Mol Sci* 20 (2019) 4574. <https://doi.org/10.3390/ijms20184574>.
- [211] W. Yu, A.D. MacKerell, Computer-Aided Drug Design Methods, in: 2017: pp. 85–106. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-6634-9_5.
- [212] L. Pinzi, G. Rastelli, Molecular Docking: Shifting Paradigms in Drug Discovery, *Int J Mol Sci* 20 (2019) 4331. <https://doi.org/10.3390/ijms20184331>.
- [213] K. Crampon, A. Giorkallos, M. Deldossi, S. Baud, L.A. Steffanel, Machine-learning methods for ligand–protein molecular docking, *Drug Discov Today* 27 (2022) 151–164. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2021.09.007>.

- [214] D.A. Gschwend, A.C. Good, I.D. Kuntz, Molecular docking towards drug discovery, *Journal of Molecular Recognition* 9 (1996) 175–186.
[https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1099-1352\(199603\)9:2<175::AID-JMR260>3.0.CO;2-D](https://doi.org/10.1002/(SICI)1099-1352(199603)9:2<175::AID-JMR260>3.0.CO;2-D).
- [215] A. Lauria, M. Ippolito, A.M. Almerico, Molecular docking approach on the Topoisomerase I inhibitors series included in the NCI anti-cancer agents mechanism database, *J Mol Model* 13 (2007) 393–400. <https://doi.org/10.1007/s00894-006-0159-2>.
- [216] Y. Yan, D. Zhang, P. Zhou, B. Li, S.-Y. Huang, HDock: a web server for protein–protein and protein–DNA/RNA docking based on a hybrid strategy, *Nucleic Acids Res* 45 (2017) W365–W373. <https://doi.org/10.1093/nar/gkx407>.
- [217] O. Trott, A.J. Olson, AutoDock Vina: Improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization, and multithreading, *J Comput Chem* 31 (2010) 455–461. <https://doi.org/10.1002/JCC.21334>.
- [218] O. Trott, A.J. Olson, AutoDock Vina: Improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization, and multithreading, *J Comput Chem* 31 (2010) 455–461. <https://doi.org/10.1002/jcc.21334>.
- [219] M. Stepankova, I. Bartonkova, E. Jiskrova, R. Vrzal, S. Mani, S. Kortagere, Z. Dvorak, Methylindoles and Methoxyindoles are Agonists and Antagonists of Human Aryl Hydrocarbon Receptor, *Mol Pharmacol* 93 (2018) 631–644.
<https://doi.org/10.1124/mol.118.112151>.
- [220] A.C. Larson, R.B. Von, D. Lance, General Structure Analysis System (GSAS), (2004) 1–234.
- [221] P. Hohenberg, W. Kohn, Inhomogeneous Electron Gas, *Physical Review* 136 (1964) B864–B871. <https://doi.org/10.1103/PhysRev.136.B864>.
- [222] W. Kohn, L.J. Sham, Self-Consistent Equations Including Exchange and Correlation Effects, *Physical Review* 140 (1965) A1133–A1138.
<https://doi.org/10.1103/PhysRev.140.A1133>.
- [223] G.W. Frisch, H.B. Trucks, G.E. Schlegel, M.A. Scuseria, J.R. Roob, G. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, G.A. Petersson, H. Nakatsuji, Gaussian 16, (2016).
<https://www.scrip.org/reference/referencespapers?referenceid=2418053> (accessed May 10, 2024).
- [224] J.-D. Chai, M. Head-Gordon, Long-range corrected hybrid density functionals with damped atom–atom dispersion corrections, *Physical Chemistry Chemical Physics* 10 (2008) 6615. <https://doi.org/10.1039/b810189b>.
- [225] F. Weigend, R. Ahlrichs, Balanced basis sets of split valence, triple zeta valence and quadruple zeta valence quality for H to Rn: Design and assessment of accuracy, *Physical Chemistry Chemical Physics* 7 (2005) 3297.
<https://doi.org/10.1039/b508541a>.
- [226] V. Barone, M. Cossi, Quantum Calculation of Molecular Energies and Energy Gradients in Solution by a Conductor Solvent Model, *J Phys Chem A* 102 (1998) 1995–2001. <https://doi.org/10.1021/jp9716997>.

- [227] F. Teixeira, M.N.D.S. Cordeiro, Improving Vibrational Mode Interpretation Using Bayesian Regression, *J Chem Theory Comput* 15 (2019) 456–470. <https://doi.org/10.1021/acs.jctc.8b00439>.
- [228] S.R. Database, Precomputed vibrational scaling factors, NIST Standard Reference Database (2022).
- [229] P.R. Spackman, M.J. Turner, J.J. McKinnon, S.K. Wolff, D.J. Grimwood, D. Jayatilaka, M.A. Spackman, *CrystalExplorer*, (2021). <https://crystalexplorer.net/download/> (accessed May 21, 2024).
- [230] 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, *J Appl Crystallogr* 54 (2021) 1006–1011. <https://doi.org/10.1107/S1600576721002910>.
- [231] B.J. Orlando, M.G. Malkowski, Substrate-selective inhibition of cyclooxygenase-2 by fenamic acid derivatives is dependent on peroxide tone, *Journal of Biological Chemistry* 291 (2016). <https://doi.org/10.1074/jbc.M116.725713>.
- [232] M. Farajzadeh-Dehkordi, S. Darzi, B. Rahmani, S. Farhadian, A novel insight into the cytotoxic effects of Tephrosin with calf thymus DNA: Experimental and in silico approaches, *J Mol Liq* 324 (2021) 114728. <https://doi.org/10.1016/J.MOLLIQ.2020.114728>.
- [233] E.F. Pettersen, T.D. Goddard, C.C. Huang, G.S. Couch, D.M. Greenblatt, E.C. Meng, T.E. Ferrin, UCSF Chimera—A visualization system for exploratory research and analysis, *J Comput Chem* 25 (2004) 1605–1612. <https://doi.org/10.1002/jcc.20084>.
- [234] G.A. Batista, J.M.F. Fonseca, V.T. Pravato, L.A.A. Veríssimo, Captura cromatográfica das proteínas do extrato aquoso das folhas de momordica charantia l. Utilizando adsorventes monolíticos supermacroporosos, *Even3*, 2022. <https://doi.org/10.29327/161828.1-39>.
- [235] S. Rastogi, M. Zakrzewski, R. Suryanarayanan, Investigation of Solid-State Reactions Using Variable Temperature X-Ray Powder Diffractometry. I. Aspartame Hemihydrate., *Pharm Res* 18 (2001) 267–273. <https://doi.org/10.1023/A:1011086409967>.
- [236] W. Hsieh, W. Cheng, L. Chen, S. Lin, Non-isothermal dehydration kinetic study of aspartame hemihydrate using DSC, TGA and DSC-FTIR microspectroscopy, *Asian J Pharm Sci* 13 (2018) 212–219. <https://doi.org/10.1016/j.ajps.2017.12.001>.
- [237] J.O. Carvalho, J.G. Oliveira Neto, J.G. Silva Filho, F.F. de Sousa, P.T.C. Freire, A.O. Santos, P.F. Façanha Filho, Physicochemical properties calculated using DFT method and changes of 5-methyluridine hemihydrate crystals at high temperatures, *Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc* 281 (2022) 121594. <https://doi.org/10.1016/j.saa.2022.121594>.
- [238] R.A. Costa, K.M.T. Oliveira, R. de Cássia S. N, E.S.A. Junior, M.L.B. Pinheiro, E. V. Costa, A. Barison, Quantum chemical properties investigation and molecular docking analysis with DNA topoisomerase II of β -carboline indole alkaloids from Simaba

- guianensis: a combined experimental and theoretical DFT study, *Struct Chem* 29 (2018) 299–314. <https://doi.org/10.1007/s11224-017-1029-5>.
- [239] L. Taidi, A. Maurady, M.R. Britel, Molecular docking study and molecular dynamic simulation of human cyclooxygenase-2 (COX-2) with selected eutypoids, *J Biomol Struct Dyn* 40 (2022) 1189–1204. <https://doi.org/10.1080/07391102.2020.1823884>.
- [240] D.K. Yadav, S. Kumar, Saloni, S. Misra, L. Yadav, M. Teli, P. Sharma, S. Chaudhary, N. Kumar, E.H. Choi, H.S. Kim, M. Kim, Molecular Insights into the Interaction of RONS and Thieno[3,2-c]pyran Analogs with SIRT6/COX-2: A Molecular Dynamics Study, *Sci Rep* 8 (2018) 4777. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-22972-9>.
- [241] I. Musfiroh, R.E. Kartasasmita, S. I., M. Muchtaridi, S. Hidayat, N.K.K. Ikram, Stability Analysis of the Asiatic Acid-COX-2 Complex Using 100 ns Molecular Dynamic Simulations and Its Selectivity against COX-2 as a Potential Anti-Inflammatory Candidate, *Molecules* 28 (2023) 3762. <https://doi.org/10.3390/molecules28093762>.
- [242] L. Domingo, M. Ríos-Gutiérrez, P. Pérez, Applications of the Conceptual Density Functional Theory Indices to Organic Chemistry Reactivity, *Molecules* 21 (2016) 748. <https://doi.org/10.3390/molecules21060748>.
- [243] G.L. Miessler, P.J. Fischer, D.A. Tarr, *Química Inorgânica*, 5ª Edição, São Paulo, 2014.
- [244] R.A. Costa, K.M.T. Oliveira, de Cássia Saraiva N. R., E.S.A. Junior, M.L.B. Pinheiro, E. V. Costa, A. Barison, Quantum chemical properties investigation and molecular docking analysis with DNA topoisomerase II of β -carboline indole alkaloids from *Simaba guianensis*: a combined experimental and theoretical DFT study, *Struct Chem* 29 (2018) 299–314. <https://doi.org/10.1007/s11224-017-1029-5>.
- [245] C.-G. Zhan, J.A. Nichols, D.A. Dixon, Ionization Potential, Electron Affinity, Electronegativity, Hardness, and Electron Excitation Energy: Molecular Properties from Density Functional Theory Orbital Energies, *J Phys Chem A* 107 (2003) 4184–4195. <https://doi.org/10.1021/jp0225774>.
- [246] R.G. Parr, L. V. Szentpály, S. Liu, Electrophilicity Index, *J Am Chem Soc* 121 (1999) 1922–1924. <https://doi.org/10.1021/ja983494x>.
- [247] A.T. Maynard, M. Huang, W.G. Rice, D.G. Covell, Reactivity of the HIV-1 nucleocapsid protein p7 zinc finger domains from the perspective of density-functional theory, *Proceedings of the National Academy of Sciences* 95 (1998) 11578–11583. <https://doi.org/10.1073/pnas.95.20.11578>.
- [248] J.G. de Oliveira Neto, J.G.S. Filho, E.M. Bittar, L.M. Silva, F.F. de Sousa, H.V. Domingos, L.V. Costa-Lotufo, A.S. Reis, A.O. dos Santos, Structural, thermal, electronic, vibrational, magnetic, and cytotoxic properties of chloro(glycinato-N,O)(1,10-phenanthroline-N,N')-copper(II) trihydrate coordination complex, *J Inorg Biochem* 226 (2022) 111658. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2021.111658>.
- [249] E. Irrou, Y.A. Elmachkouri, A. Oubella, H. Ouchtak, S. Dalbouha, J.T. Mague, T. Hökelek, L. El Ghayati, N.K. Sebbar, M.L. Taha, Crystal structure determination, Hirshfeld surface, crystal void, intermolecular interaction energy analyses, as well as

- DFT and energy framework calculations of 2-(4-oxo-4,5-dihydro-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)acetic acid, *Acta Crystallogr E Crystallogr Commun* 78 (2022) 953–960. <https://doi.org/10.1107/S2056989022008489>.
- [250] M.J. Turner, S.P. Thomas, M.W. Shi, D. Jayatilaka, M.A. Spackman, Energy frameworks: insights into interaction anisotropy and the mechanical properties of molecular crystals, *Chemical Communications* 51 (2015) 3735–3738. <https://doi.org/10.1039/C4CC09074H>.
- [251] H. Aziz, A. Saeed, C.J. McAdam, J. Simpson, T. Hökelek, E. Jabeen, A. Khurshid, M. Saleem, H.R. El-Seedi, Synthesis, single crystal structure determinations, Hirshfeld surface analysis, crystal voids, interaction energies, and density functional theory studies of functionalized 1,3-thiazoles, *J Mol Struct* 1281 (2023) 135108. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2023.135108>.
- [252] A. Rafik, B. Tüzün, H. Zouihri, L. EL Ammari, Z.S. Safi, N.A. Wazzan, T. Guedira, Crystal growth, morphological, mechanical, spectroscopic studies, optical properties, molecular docking, ADME/T, Hirshfeld surfaces analysis and theoretical calculations of hybrid organic-inorganic phosphate compound, *Inorg Chem Commun* 160 (2024) 111828. <https://doi.org/10.1016/j.inoche.2023.111828>.
- [253] X. Cao, G. Fischer, Infrared spectral, structural, and conformational studies of zwitterionic L-tryptophan, *Journal of Physical Chemistry A* 103 (1999) 9995–10003. <https://doi.org/10.1021/jp992421c>.
- [254] N. Sivakumar, J. Srividya, J. Mohana, G. Anbalagan, Growth, crystalline perfection, spectral and optical characterization of a novel optical material: l-tryptophan p-nitrophenol trisolvate single crystal, *Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc* 139 (2015) 156–164. <https://doi.org/10.1016/j.saa.2014.12.044>.
- [255] D. Sajan, H.J. Ravindra, N. Misra, I.H. Joe, Intramolecular charge transfer and hydrogen bonding interactions of nonlinear optical material N-benzoyl glycine: Vibrational spectral study, *Vib Spectrosc* 54 (2010) 72–80. <https://doi.org/10.1016/j.vibspec.2010.06.007>.
- [256] P. Lozano-Casal, D.R. Allan, S. Parsons, High-pressure structural study of L- α -glutamine and the use of Hirshfeld surfaces and graph-set notation to investigate the hydrogen bonding present in the structure up to 4.9 GPa, *Acta Crystallogr B* 64 (2008) 466–475. <https://doi.org/10.1107/S010876810801793X>.
- [257] R.O. Holanda, J.A. Lima, P.T.C. Freire, F.E.A. Melo, J. Mendes Filho, A. Polian, New pressure-induced phase transitions of l-threonine crystal: A Raman spectroscopic study, *J Mol Struct* 1092 (2015) 160–165. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2015.03.024>.
- [258] M. Amalanathan, I.H. Joe, S.S. Prabhu, Charge Transfer Interaction and Terahertz Studies of a Nonlinear Optical Material Glutamine Picrate: A DFT Study, *J Phys Chem A* 114 (2010) 13055–13064. <https://doi.org/10.1021/jp107414x>.
- [259] B. Schrader, General survey of vibrational spectroscopy, in: Wiley (Ed.), *Infrared and Raman Spectroscopy*, Wiley, Germany, 1995: pp. 7–61. <https://doi.org/10.1002/9783527615438.ch02>.

- [260] A.D. Buckingham, J.E. Del Bene, S.A.C. McDowell, The hydrogen bond, *Chem Phys Lett* 463 (2008) 1–10. <https://doi.org/10.1016/j.cplett.2008.06.060>.
- [261] C. Medcraft, S. Zinn, M. Schnell, A. Poblitzki, J. Altnöder, M. Heger, M.A. Suhm, D. Bernhard, A. Stamm, F. Dietrich, M. Gerhards, Aromatic embedding wins over classical hydrogen bonding – a multi-spectroscopic approach for the diphenyl ether–methanol complex, *Physical Chemistry Chemical Physics* 18 (2016) 25975–25983. <https://doi.org/10.1039/C6CP03557D>.
- [262] T. Dai, X. Yan, Q. Li, T. Li, C. Liu, D.J. McClements, J. Chen, Characterization of binding interaction between rice glutelin and gallic acid: Multi-spectroscopic analyses and computational docking simulation, *Food Research International* 102 (2017). <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2017.09.020>.

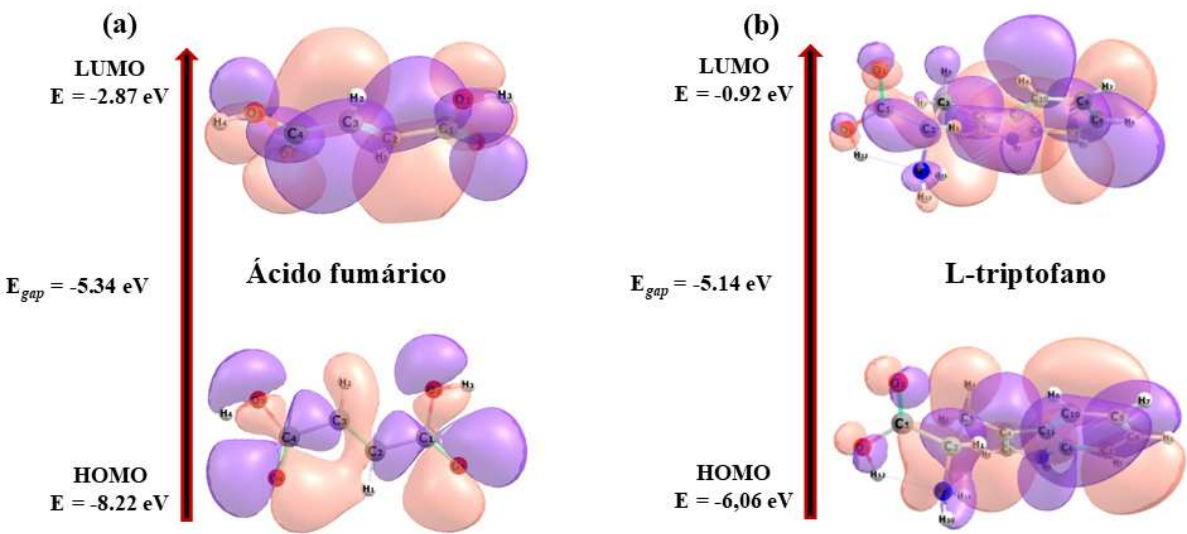
APÊNDICE

Tabela A1. Comprimentos de ligações e ângulos de ligação experimentais e calculados por DFT em TAF (trímero).

Comprimento de ligação (Å)				Ângulo de ligação (Å)			
Ligação	DRX	Vácuo	Solvente	Ligações	DRX	Vácuo	Solvente
C1-C2	1,2	1,57	1,56	C1-C2-C3	109,30	11073	111,63
C1=O1	1,24	1,23	1,24	C1-C2-N2	110,35	109,08	111,10
C1-O2	1,24	1,26	1,26	C1-C2-N2	110,36	109,40	107,83
C2-C3	1,53	1,53	1,54	C2-C3-C4	115,60	115,26	115,71
C3-C4	1,49	1,50	1,49	C2-C1-O2	119,22	115,00	115,50
C4=C5	1,35	1,37	1,37	C5-N1-C6	108,81	109,05	109,24
C6-N1	1,37	1,37	1,37	C6-C11=C10	118,60	118,77	118,61
C10=C11	1,40	1,40	1,40	C7=C6-C11	121,63	122,19	122,31
C15=O6	1,23	1,20	1,21	C7-C8=C9	121,30	121,17	121,16
N2...H17	0,94	1,03	1,02	C8=C9-C10	121,67	121,10	121,15
N2-C2	1,48	1,50	1,50	C12-C13=C14	125,28	124,18	124,21
N2...H16	0,91	1,04	1,04	C13=C14-C15	121,47	120,52	120,75
N2...H18	0,96	1,02	1,03	C13-C12=O3	121,51	122,32	121,88
O5...H12	0,82	0,97	0,97	O1=C1-O2	123,91	130,87	129,00
O7...H13	0,88	0,99	0,99	O4-C12=O3	123,40	123,62	123,82

Fonte: do autor (2024).

Figura A1. Diagrama HOMO-LUMO dos precursores (a) ácido fumárico e (b) L-triptofano, com geometrias otimizadas em vácuo.



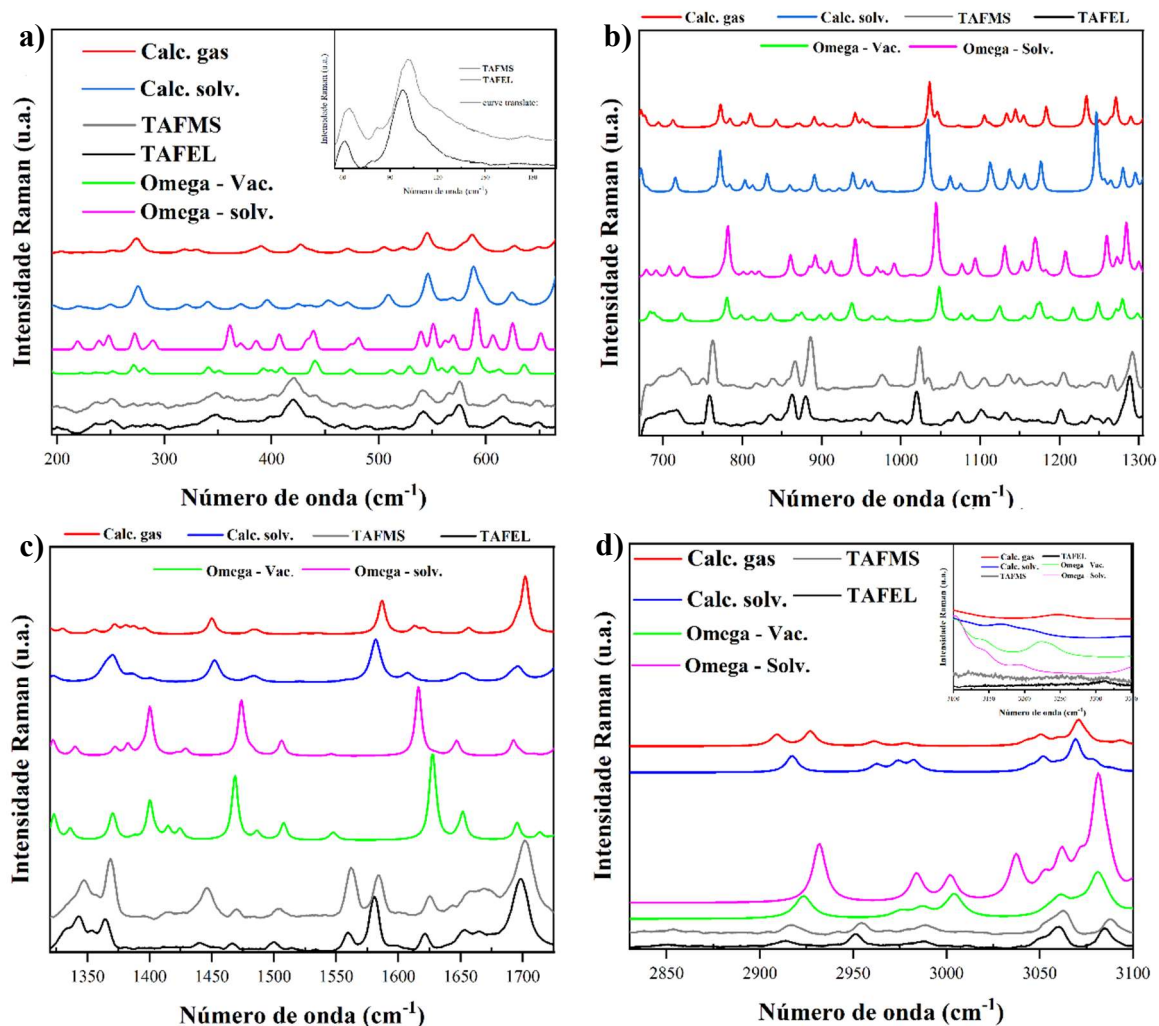
Fonte: do autor (2024).

Tabela A2. Descritores globais de reatividade química do ácido fumárico e do L-triptofano calculados por DFT (vácuo e água) usando B3LYP-D3/def2-TZVP.

Propriedades	Simbologia	Ác. fumárico (água) (eV)	Ác. fumárico (vácuo) (eV)	L-triptofano (água) (eV)	L-triptofano (vácuo) (eV)
Energia $HOMO$	E_{HOMO}	-8,25	-8,22	-5,97	-6,06
Energia $LUMO$	E_{LUMO}	-2,81	-2,87	-0,84	-0,92
Energia do <i>gap</i> <i>HOMO-LUMO</i>	$E_{gap\ HOMO-LUMO}$	-5,44	-5,34	-5,13	-5,14
Potencial de ionização	IP	8,25	8,22	5,87	6,06
Afinidade eletrônica	EA	2,81	2,87	0,84	0,92
Eletronegatividade	X	5,53	5,55	3,41	3,49
Potencial químico	μ	-5,53	-5,55	-3,41	-3,49
Suavidade	S	0,37	0,37	0,39	0,39
Índice de eletrofilicidade	ω	5,62	5,75	2,26	2,37
Dureza química	η	2,72	2,68	2,57	2,57

Fonte: do autor (2024).

Figura A2. Espectros Raman experimentais e teóricos de TAF, calculados com os funcionais B3LYP e ω B97X-D e o conjunto de bases def2-TZVP, na faixa espectral de (a) 55-670 cm^{-1} ; (b) 670–1305 cm^{-1} ; (c) 1305–1725 cm^{-1} ; (d) 2850–3350 cm^{-1} .



Fonte: do autor (2024).