



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
CENTRO DE CIÊNCIAS SOCIAIS, SAÚDE E TECNOLOGIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA DOS MATERIAIS**

**ESTUDO TÉRMICO, VIBRACIONAL E CÁLCULOS TEÓRICOS EM
CRISTAIS DE L-TIROSINA E HALETOS EM ALTAS TEMPERATURAS E
ALTAS PRESSÕES**

CARLOS ALBERTO ANDRADE SERRA DOS SANTOS

IMPERATRIZ – MA
AGOSTO DE 2023

UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
CENTRO DE CIÊNCIAS DE IMPERATRIZ
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA DOS MATERIAIS

**ESTUDO TÉRMICO, VIBRACIONAL E CÁLCULOS TEÓRICOS EM
CRISTAIS DE L-TIROSINA E HALETOS EM ALTAS TEMPERATURAS E
ALTAS PRESSÕES**

CARLOS ALBERTO ANDRADE SERRA DOS SANTOS

Tese 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 Doutor em Ciência dos Materiais.

Orientador: Prof. Dr. Pedro de Freitas Façanha Filho

IMPERATRIZ – MA
AGOSTO DE 2023

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

Santos, Carlos Alberto Andrade Serra dos.

Estudo Térmico, Vibracional e Cálculos Teóricos em
Cristais de L-tirosina e Haletos em Altas Temperaturas e
Altas Pressões / Carlos Alberto Andrade Serra dos Santos.
- 2023.

102 f.

Orientador(a): Pedro de Freitas Façanha Filho.

Tese (Doutorado) - Programa de Pós-graduação em Ciência
dos Materiais/ccim, Universidade Federal do Maranhão,
Imperatriz, 2023.

1. Alta Pressão. 2. Cálculos DFT. 3. Espectroscopia
Raman. 4. Haletos de L-tirosina. 5. L-tirosina. I.
Façanha Filho, Pedro de Freitas. II. Título.

Membros da Comissão julgadora da defesa de tese de **Carlos Alberto Andrade Serra dos Santos** apresentado ao Programa de Pós-graduação em Ciência dos Materiais (PPGCM).

Imperatriz, 30 de agosto de 2023.

COMISSÃO JULGADORA:

Prof. Dr. Pedro de Freitas Façanha Filho (Orientador)
PPGCM/UFMA

Prof. Dr. Adenilson Oliveira dos Santos
PPGCM/UFMA

Prof. Dr. Ricardo Jorge Cruz Lima
PPGCM/UFMA

Prof. Dr. Paulo de Tarso Cavalcante Freire
PPGF/UFC

Prof. Dr. José Alves de Lima Junior
PPGF/UFC

Dedico aos meus pais, Carlos Alberto Serra e Maria Valdisa Serra, irmãos Ana Kelly Serra e Alex Serra, pessoas que são muito importantes na minha vida, foram vocês que sempre me incentivaram, apoiaram e sempre estiveram ao meu lado, com muita dedicação incentivo e amor.

À Maria Aparecida Serra, minha amada esposa e meu filho José Alberto de Oliveira Serra, pelo amor, carinho, paciência e apoio incondicional.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente agradecer a Deus, por me conceder a benção da conclusão desse trabalho.

A Nossa Senhora e São José pela poderosa intercessão em toda minha vida.

Aos meus pais e irmãos, aos meus avós, aos meus sogros e cunhados, à minha família em geral, pelo exemplo e dedicação e incentivo, na conclusão desta etapa.

À minha esposa, profa. Dra. Maria Aparecida Serra e filho José Alberto de Oliveira Serra, meus grandes amores, por estar presente e me apoiando nos momentos mais importantes de minha vida.

Ao Prof. Dr. Pedro de Freitas Façanha Filho (meu pai científico), que me acompanha desde o mestrado e no decorrer deste trabalho, sempre com muita paciência, apoio, atenção, sempre disponível para discussões que resultaram em muito aprendizado científico, sendo além de um orientador, um grande amigo.

Aos professores Dr. Adenilson Oliveira dos Santos e Dr. Ricardo Jorge Cruz Lima pela disposição para discussões, ensinamentos e ajuda em muitas etapas do Doutorado e pela grande amizade.

Aos professores Dr. Paulo de Tarso Cavalcante Freire e Dr. José Alves de Lima Junior, Prof. Dr. José Gadelha da Silva Filho, por terem proporcionado excelentes discussões científicas, ensinamentos, além das valiosas contribuições a esse trabalho e pela amizade.

Ao Prof. Dr. Carlos Emidio Sampaio Nogueira da Universidade Regional do Cariri – URCA pelas contribuições a esse trabalho e pela amizade.

Ao Prof. Dr. Waldeci Paraguassu Feio e Prof. Dr. Francisco Ferreira de Sousa – Universidade Federal do Pará- UFPA pelas valiosas contribuições.

A todos os professores do PPGCM que contribuíram para minha formação científica.

Ao Laboratório de Física de Materiais submetidos a Altas pressões da Universidade Federal do Ceará- UFC e ao Laboratório do Grupo de Espectroscopia Eletrônica e Vibracional (GEEV) da Universidade Federal do Pará- UFPA pela realização das medidas de altas pressões, ao laboratório de Análise Térmica (LAT) da Universidade Federal do Maranhão – UFMA pelas medidas de análise térmica, ao Laboratório Difração de Raios X (LDRX) da Universidade Federal do Maranhão – UFMA pelas medidas de difração de raios X e ao Laboratório de Espectroscopia Raman (LER) da Universidade Federal do Maranhão – UFMA pelas medidas de espalhamento Raman em altas temperaturas.

À Universidade Federal do Maranhão - UFMA e ao Programa de Pós-graduação em Ciências dos Materiais – PPGCM pela oportunidade de cursar um Doutorado com suporte intelectual e técnico de excelência.

À Universidade Federal do Ceará – UFC pela formação acadêmica no nível de graduação.

À minha turma de doutorado do PPGCM, apoio, troca de experiências e grande amizade formada.

A banda Iron Maiden por me proporcionar momentos de relaxamento no decorrer do curso com suas músicas.

Aos meus colegas do Laboratório de Espectroscopia Raman – LER da UFMA em especial ao Prof. Dr. Jhonatam de Oliveira Carvalho pelo trabalho conjunto, ajuda e o apoio do decorrer do curso e aos funcionários da UFMA pela atenção e auxílio.

Esta Tese é resultado de uma longa e difícil caminhada, agradeço a todos que contribuíram direta e indiretamente para o encerramento desta etapa de minha vida.

“Peçam, e será dado; busquem, e encontrarão; batam, e a porta será aberta. Pois todo o que pede recebe; o que busca encontra; e àquele que bate, a porta será aberta.”

Jesus Cristo (Mateus 7:7-8)

*Não irei falhar agora
Conforme o Sol nasce, a escuridão fica para trás
Eu sigo em frente por toda eternidade
E não há outro caminho...*

Ghost of Navigator - Bruce Dickinson / Janick Gers / Steve Harris

*“Lembre-se que as pessoas podem tirar tudo de você, menos o seu conhecimento.”
Albert Einstein*

RESUMO

Esta tese se propôs a sintetizar e a caracterizar de forma estrutural, térmica e vibracional cristais da L-tirosina (LT) e seus haletos e um fazer um estudo comparativo entre eles buscando entendê-los. Os cristais sintetizados pela técnica de evaporação lenta do solvente tiveram seus parâmetros estruturais experimentais confirmados por difração de raios X e mostram em boa concordância com os da literatura. Os cálculos DFT mostram boa precisão na atribuição dos modos vibracionais. O estudo de altas temperaturas por espectroscopia Raman em baixo número de ondas em LT, LTHCl e LTHBr mostrou uma conexão entre as ligações de hidrogênio, a dinâmica dos fônons, decomposição térmica onde o comportamento dos modos vibracionais associados à torção da molécula de LT é consistente com um enfraquecimento dessas conexões favorecendo o entendimento dos resultados como a quebra das ligações de hidrogênio no processo de decomposição. O estudo de espectroscopia de Raman em alta pressão na LTHBr foi realizado até 8,1 GPa. Surgimento de modos vibracionais e alta flexibilidade das moléculas de L-tirosina são observados na região dos modos de rede. Além disso, a mudança na inclinação da curva das frequências dos modos em função da pressão ($d\omega/dP$) entre pressões de 3,0 e 4,0 GPa reforçam a ocorrência de uma transição de fase estrutural. Os espectros na região dos modos internos mostram mudanças que reforçam a transição de fase conformacional. A estabilidade da estrutura cristalina foi investigada por espectroscopia Raman de alta pressão na LT até 5,9 GPa e as mudanças nos espectros dão evidência de que o cristal sofreu duas transições de fase, a primeira em 2,1 GPa e a segunda em 3,6 GPa. Em ambas as transições de fase foram observadas mudanças de modos na região de baixo número de onda do espectro, além de outras pequenas modificações em alguns modos internos. Todos os materiais apresentaram mudanças estruturais e conformacionais reversíveis pela similaridade entre os espectros antes e após a compressão. Existem fortes indícios de que a presença ou a ausência dos haletos influenciam no comportamento, estrutural, térmico e vibracional da L-tirosina de acordo com as mudanças observadas em temperatura ambiente e quando submetido a altas pressões e altas temperaturas.

Palavras-chave: Espectroscopia Raman. Cálculos DFT. Alta Pressão. Alta Temperatura. L-tirosina. Haletos de L-tirosina.

ABSTRACT

This thesis proposed to synthesize and characterize in a structural, thermal and vibrational way crystals of L-tyrosine and its halides and to make a comparison between them in order to understand. The crystals synthesized by the slow solvent evaporation technique had their experimental structural parameters confirmed by X-ray diffraction and show good agreement with those in the literature. DFT calculations show good accuracy in assigning vibrational modes. The study of high temperatures by Raman spectroscopy at low wavenumber in LT, LTHCl and LTHBr showed a connection between hydrogen bonds, phonon dynamics, thermal decomposition where the behavior of vibrational modes associated with torsion of the LT molecule is consistent with a weakening of these connections favoring the breaking of hydrogen bonds in the decomposition process. The high pressure Raman spectroscopy study on the LTHBr was carried out up to 8.1 GPa. Emergence of vibrational modes and high flexibility of L-tyrosine molecules are observed in the region of lattice modes. Furthermore, the change in slope ($d\omega/dP$) of these bands between pressures of 3.0 and 4.0 GPa reinforce the occurrence of a structural phase transition. The spectra in the region of internal modes show changes that reinforce the conformational phase transition. The stability of the crystal structure was investigated by high pressure Raman spectroscopy at LT up to 5.9 GPa and the changes in the spectra give evidence that the crystal underwent two phase transitions, the first at 2.1 GPa and the second at 3, 6 GPa. In both phase transitions, mode changes were observed in the low wavenumber region of the spectrum, in addition to other small changes in some internal modes. All materials showed reversible structural and conformational changes due to the similarity between the spectra before and after compression. There are strong indications that the presence or absence of halides influence the structural, thermal, and vibrational behavior of L-tyrosine according to changes observed at room temperature and when subjected to high pressures and high temperatures.

Keywords: Raman spectroscopy. DFT Calculations. High pressure. High temperature. L-tyrosine. L-tyrosine halides.

PRODUÇÕES CIENTÍFICAS

- Santos, C. A. A. S., Lima, R. J. C., Facanha Filho, P. F., dos Santos, A. O., Lima Jr, J. A., & Freire, P. T. C. (2020). Low-wavenumber Raman spectra of L-tyrosine, L-tyrosine hydrochloride, and L-tyrosine hydrobromide crystals at high temperatures. *Journal of Physics and Chemistry of Solids*, 136, 109129.
Fator de impacto: 4,383
Qualis Journal of Physics and Chemistry of Solids em Materiais: A2
- Santos, C. A. A. S., Lima, R. J. C., Paraguassu, W., da Silva Filho, J. G., Dos Santos, A. O., Lima Jr, J. A., & Façanha Filho, P. F. (2021). High-pressures study by Raman spectroscopy and DFT calculations of L-tyrosine hydrobromide crystal. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 263, 120142.
Fator de impacto: 4,831
Qualis Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy em Materiais: A1
- Santos, C. A. A. S., Vasconcelos, D. L. M., Nogueira, C. E. S., Freire, P. T. C., Lima Jr, J. A., Lima, R. J. C., & Façanha Filho, P. F. (2023). Elucidating l-tyrosine crystal phase transitions by Raman spectroscopy and ab initio calculations. *Journal of Physics and Chemistry of Solids*, 111234.
Fator de impacto: 4,383
Qualis Journal of Physics and Chemistry of Solids em Materiais: A2

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Esquema geral de um aminoácido	16
Figura 2. Tipos de aminoácidos.....	17
Figura 3.1. Cristais de (a) LT, (b) LTHCl e (c) LTHBr obtidos	29
Figura 3.2 Difratormetro Rigaku MiniFlex II.....	30
Figura 3.3 Espectrômetro triplo Princeton	31
Figura 3.4 Forno resistivo de alumínio e controlador de temperatura.	31
Figura 3.5 Equipamentos de DSC (à esquerda) e TG/DTA (à direita).	32
Figura 3.6 Espectrômetro T 64000.....	33
Figura 3.7 Espectrômetro LabRAM	33
Figura 4.1 Padrões de difração de raios X com dados de refinamento de Rietveld para LT, LTHCl e LTHBr à temperatura ambiente.....	36
Figura 4.2 Curvas termogravimétricas para L-tirosina (LT), L-tirosina hidrocloreídrica (LTHCl) e L-tirosina hidrobromídrica (LTHBr) em pó de 293 K a 673 K.....	37
Figura 4.3 Análise térmica diferencial (DTA) para L-tirosina (LT), L-tirosina hidrocloreídrica (LTHCl) e L-tirosina hidrobromídrica (LTHBr) em pó de 350 K a 600 K.....	38
Figura 4.4 Espectros Raman de L-tirosina (LT) L-tirosina hidrocloreídrica (LTHCl) e L-tirosina hidrobromídrica (LTHBr) a 298 K e 423 K na região dos modos de rede.....	40
Figura. 4.5 Bandas Raman associadas à torção da molécula de (a) L-tirosina (LT) (ajuste com curva de Lorentz), (b) L-tirosina hidrocloreídrica (LTHCl) e (c) L-tirosina hidrobromídrica (LTHBr) (ajuste com curva de Lorentz em preto)	41
Figura 4.6 Dependência da temperatura do modo de rede do número de onda (ajuste linear) para (a) L-tirosina, (b) L-tirosina hidrocloreídrica (LTHCl) e (c) L-tirosina hidrobromídrica (LTHBr).....	42
Figura 4.7 Espectros Raman de (a) L-tirosina (LT), (b) L-tirosina hidrocloreídrica (LTHCl) e (c) L-tirosina hidrobromídrica (LTHBr) para todas as temperaturas na região dos modos de rede	44
Figura 5.1 Difratorograma refinado a temperatura ambiente da LTHBr pelo método de Rietveld. (b) célula unitária monoclinica da LTHBr. (c) Super célula 2x2 ao longo do eixo [001] mostrando as seis ligações de hidrogênio ($\delta 1$ a $\delta 6$) que mantém a rede de cristal unida.	49
Figura 5.2 Espectros Raman experimental (linha vermelha) e teórico (linha azul) do cristal de bromidrato de L-tirosina para as faixas espectrais de número de onda (a) 100-600, (b) 600-1800 e (c) 2860-3300 cm^{-1}	50
Figura 5.3 (a) Espectros Raman do cristal de LTHBr sob pressões para a região espectral: 100-500 cm^{-1} e (b) Números de onda vs. gráficos de pressão de LTHBr para a região espectral: 100-500 cm^{-1}	54

- Figura 5.4** (a) Espectros Raman do cristal de LTHBr sob pressões para a região espectral: 560-960 cm^{-1} e (b) Números de onda vs. gráficos de pressão de LTHBr para a região espectral: 600-960 cm^{-1} 57
- Figura 5.5** (a) Espectros Raman do cristal de LTHBr sob pressões para a região espectral: 960-1300 cm^{-1} e (b) Número de onda vs. gráficos de pressão de LTHBr para a região espectral: 950-1350 cm^{-1} 58
- Figura 5.6** (a) Espectros Raman do cristal de LTHBr sob pressões para a região espectral: 1400 - 1800 cm^{-1} e (b) Número de onda vs. gráficos de pressão de LTHBr para a região espectral: 1400 a 1660 cm^{-1} 60
- Figura 5.7** (a) Espectros Raman do cristal de LTHBr sob pressões para a região espectral: 2900-3200 cm^{-1} e (b) Número de onda vs. gráficos de pressão de LTHBr para a região espectral: 2850-3150 cm^{-1} 61
- Figura 5.8** Refinamento Rietveld do padrão de raios X do cristal L-tirosina 63
- Figura 5.9** (a) Espectros Raman de L-tirosina na faixa espectral 50 – 300 cm^{-1} . (b) e (c) representam o número de ondas dos modos nesta região em função da pressão. 64
- Figura 5.10** (a) Espectros Raman de L-tirosina na faixa espectral 300 - 600 cm^{-1} . (b) representa o número de ondas dos modos nesta região em função da pressão. 68
- Figura 5.11** (a) Espectros Raman de L-tirosina na faixa espectral 630 – 780 cm^{-1} . (b) representa o número de onda modos nesta região em função da pressão 69
- Figura 5.12** (a) Espectros Raman de L-tirosina na faixa espectral 795 – 885 cm^{-1} . (b) representa do número de ondas dos modos nesta região em função da pressão. 70
- Figura 5.13** (a) Espectros Raman de L-tirosina na faixa espectral 885 – 1250 cm^{-1} . (b) representa o número de ondas dos modos nesta região em função da pressão. 71
- Figura. 5.14** Espectros Raman experimentais (linha vermelha) e teóricos (linha azul) de L-tirosina para o (a) 200-1700, (b) 2850-3150 cm^{-1} 73
- Figura 5.15** Célula unitária do cristal com os dímeros simulados 1 (azul) e 2 (verde) retratados 77
- Figura 5.16** Espectro Raman calculado do monômero e dímeros na faixa de 40-200 cm^{-1} . Os modos intermoleculares não visíveis no monômero são numerados de 1 a 4. 78
- Figura. 5.17** Representações do modo a) 160 cm^{-1} do dímero 2; b) Modo de dímero 2 de 120 cm^{-1} ; c) Modo de dímero 1 de 381 cm^{-1} 79

LISTA DE QUADROS E TABELAS

Quadro 2.1- Parâmetros da célula unitária para os L-tirosina (LT) e seus haletos [89-94]	23
Tabela 3.1 Razão estequiométrica na solução de síntese dos cristais de LT, LTHCl , LTHBr e valores de pH obtidos.....	28
Tabela 4.1 Distâncias e ângulos nas ligações de hidrogênio em LT, LTHCl e LTHBr.....	39
Tabela 4.2 Variação do número de onda em função da temperatura, $d\omega/dT$, para L-tirosina (LT), L-tirosina hidrocloreídrica (LTHCl) e L-tirosina (LTHBr) hidrobromídrica	43
Tabela 5.1 Parâmetros de rede otimizados de LTHBr em nível DFT-LDA, em comparação com os obtidos experimentalmente.....	51
Tabela 5.2 O DFT/LDA calculou parâmetros geométricos (comprimentos de ligação em Å, ângulos em °) de bromidrato de L-tirosina e cloridrato de L-tirosina	51
Tabela 5.3 Análise de modo selecionado: posições da banda Raman observadas (ω_{exp}), números de onda vibracionais calculados (ω_{cal}), atribuições para o cristal de L-tirosina hidrobromídrica.....	53
Tabela 5.4 Valores para ω_{exp} , ω_o e α para o ajuste linear $\omega = \omega_o + \alpha P$ do cristal LTHBr em diferentes faixas de pressão e para todas as regiões.....	55
Tabela 5.5 Valores para ω_{exp} , ω_o e α para o ajuste linear $\omega = \omega_o + \alpha P$ do cristal LT em diferentes faixas de pressão e para todas as regiões.....	65
Tabela 5.6 Número de onda calculado (ω_{calc}), número de onda em escala (Ω_{scal}) e números de onda Raman experimentais (ω_{exp}) (em unidades por centímetro) e classificação para modos vibracionais de L-tirosina com PED.....	74
Tabela 6.1 Comparação entre o número de onda e $d\omega/dP$ entre os três cristais de LT, LTHCl [134], LTHBr	83

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	14
2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	16
2.1 Aminoácidos.....	16
2.2 Cristais de aminoácidos.....	18
2.3 Altas temperaturas e altas pressões	20
2.4 L-tirosina e seus haletos	22
2.5 Efeito Raman em cristais.....	24
2.6 A teoria do Funcional de Densidade (DFT).....	25
3. PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS	28
3.1 Síntese dos cristais	28
3.2 Análise de difração de Raios X (DRX)	29
3.3 Espalhamento Raman em altas temperaturas na LT , LTHCl e LTHBr	30
3.4 Análise térmica	32
3.5 Espectroscopia Raman em alta pressão na LTHBr e cálculos DFT.....	32
3.6 Espectroscopia Raman em alta pressão na LT e cálculos DFT.....	33
3.7 Detalhes computacionais na LTHBr.....	34
3.8 Detalhes computacionais na LT.....	35
4. ALTAS TEMPERATURAS EM CRISTAIS DE LT, LTHBr E LTHCl	36
4.1 DRX à temperatura ambiente	36
4.2 Análise térmica.....	37
4.3 Espectroscopia Raman em alta temperatura.....	40
5. ALTAS PRESSÕES EM CRISTAIS DE L-TIROSINA HIDROBROMIDRICA, L-TIROSINA E CALCULOS DFT	48
5.1 DRX à temperatura ambiente na LTHBr	48
5.2 Cálculos DFT na LTHBr.....	50
5.3 Espectroscopia Raman em alta pressão na LTHBr	54
5.4 DRX à temperatura ambiente na LT	63
5.5 Espectroscopia Raman em alta pressão na LT	64
5.6 Cálculos DFT na LT.....	73
6. COMPARATIVO ENTRE OS ESTUDOS E CONSIDERAÇÕES FINAIS	81
PERSPECTIVAS FUTURAS	85
REFERÊNCIAS	86

1. INTRODUÇÃO

Atualmente existe a necessidade de aprimoramento dos dispositivos tecnológicos utilizados pela sociedade, assim, justificando-se a síntese de novos materiais que tenham finalidade de suprir essa necessidade. Novos materiais com alta não linearidade óptica são importantes devido à sua aplicação prática em comunicação óptica, processamento de informações ópticas, disco óptico de armazenamento de dados, as reações de fusão a laser, sensoriamento remoto de laser, displays coloridos, diagnósticos médicos etc. [1-3]. Isto é devido à possibilidade de geração de segundo harmônico altamente eficiente, tornando possível a aplicação na fotônica, assim, tais aplicações podem ser desempenhadas por cristais de aminoácido.

Os aminoácidos são compostos com grande potencialidade de utilização como materiais aplicados em fotônica, devido ao fato de que quase todos eles são possuidores de um átomo de carbono assimétrico e cristalizam no grupo espacial não centrossimétrico [4]. Geralmente estas moléculas, quando se agregam e formam cristais, possuem um determinado número de unidades por célula unitária, formando assim inúmeras ligações de hidrogênio. Estas ligações de hidrogênio desempenham papel importante na estabilidade da estrutura cristalina, pois, submeter o cristal de aminoácido à variação de algum parâmetro termodinâmico tal como temperatura ou pressão, fará com que as moléculas sofram modificações em suas posições, afetando conseqüentemente as ligações de hidrogênio [5].

O estudo de cristais orgânicos e semiorgânicos e suas transições de fase é de grande importância para vários campos científicos, como cristalografia [6,7], termodinâmica [8,9], computacional [10-12], além de física e química do estado sólido [13-15], etc. Diversas formas sólidas de moléculas orgânicas estão sendo desenvolvidas, e produzidas na área farmacêutica [16-20] e em campos emergentes da ciência dos materiais [20-22]. O último, entre outros, concentra a atenção nas propriedades mecânicas de cristais moleculares [23-29] e complexos metal-orgânicos [30-32]. Várias dezenas de cristais orgânicos mostram plasticidade e elasticidade anômalas em condições ambientais e extremas sob estresse mecânico [32-39].

A pressão é uma variável termodinâmica onde pode ser observado um grande intervalo em sua variação, podendo abranger 60 ordens de magnitude [40], como por exemplo a pressão parcial do hidrogênio com cerca de 10^{-32} atm no mais profundo vácuo intergaláctico até 10^{30} atm de pressão dentro de estrelas de nêutrons [41].

A expressão “alta pressão” é utilizada para pressões acima de 1 GPa que equivale a aproximadamente 10^4 atm, onde a tecnologia atual para processamentos em alta pressão estática, possibilita atingir valores da ordem de centenas de GPa. Além disso, esta variável termodinâmica permite alterar a distância interatômica alterando conseqüentemente a estabilidade relativa entre fases distintas, enquanto a temperatura, por sua vez, pode ser usada como parâmetro auxiliar no controle cinético do processo de transição [42]. Assim, as teorias da física da matéria condensada podem ser utilizadas, como por exemplo, para a compreensão de processos de transição de fase

Em situações de extrema pressão, as propriedades exibidas pelos materiais podem se comportar de formas bem diferentes das observadas à pressão ambiente (ou seja, 1 atm, que nos gráficos apresentados nessa tese representaremos por 0 GPa), pelo fato de que a variação energética provocada pela compressão da matéria, nos limites das técnicas disponíveis atualmente, é da mesma ordem de grandeza da energia das ligações químicas [43]. Em linhas gerais, a aplicação de altas pressões possibilita executar modificações na energia livre dos materiais superiores às obtidas pela simples variação da temperatura [44-46].

Assim, instigado pelas interessantes propriedades dos cristais de aminoácidos que vêm sendo apresentadas em diversos trabalhos na comunidade científica e pela escassez de estudos do comportamento dos cristais de L-tirosina e seus haletos, submetidos a altas temperaturas e altas pressões e o comparativo entre eles, propomos neste trabalho a síntese e a caracterização estrutural, térmica e vibracional de cristais da L-tirosina e seus haletos e um comparativo entre eles.

A presente tese foi estruturada da seguinte maneira: no capítulo 2 será apresentado um referencial teórico sobre aminoácidos, cristais de aminoácidos, altas pressões e altas temperaturas, L-tirosina e haletos, efeito Raman em cristais e teoria do funcional de densidade (DFT). No capítulo 3 serão apresentadas a técnica de síntese dos materiais bem como as técnicas experimentais de caracterização de todos os materiais. Nos capítulos 4 e 5 serão apresentados e discutidos os principais resultados obtidos nesta tese. No último capítulo 6 é apresentado um comparativo entre os estudos (conclusões gerais) e após isso as perspectivas futuras as possíveis propostas de outros trabalhos em conexão com esta tese.

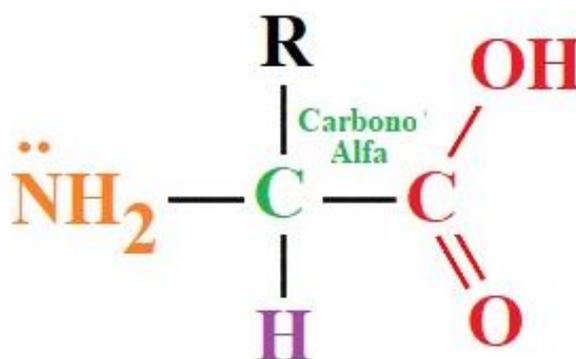
2. Capítulo 2: FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1 Aminoácidos

O primeiro aminoácido descoberto nas proteínas foi a asparagina, inicialmente no aspargo no ano de 1806. E a treonina, o último dos 20 aminoácidos proteicos sendo identificada em 1938 [47]. Os 20 aminoácidos encontrados nas proteínas em sua totalidade, possuem características estruturais comuns formados por um grupo carboxila e um grupo amino, ligados ao mesmo átomo de carbono, assim, quimicamente falando, um aminoácido classifica-se como qualquer um de um grupo de moléculas orgânicas que consiste em um grupo amino básico (—NH_2), um grupo carboxila ácido (—COOH) e um grupo R orgânico (ou cadeia lateral) que é único para cada [47]. O grupo R varia em estrutura, tamanho e carga elétrica e influenciam na solubilidade do aminoácido em água.

O termo aminoácido é a abreviação de ácido α -amino [alfa-amino] carboxílico. Cada molécula contém um átomo de carbono central (C), chamado carbono α , ao qual estão ligados um grupo amino e um grupo carboxila. As duas ligações restantes do átomo de carbono α são geralmente satisfeitas por um átomo de hidrogênio (H) e o grupo R. A fórmula geral estrutural de um aminoácido é mostrada na Figura 1, assim, essa é a representação de todos os aminoácidos proteicos com exceção da prolina, que é um aminoácido cíclico, sendo que o grupo R ligado ao carbono é a diferença entre os aminoácidos [47].

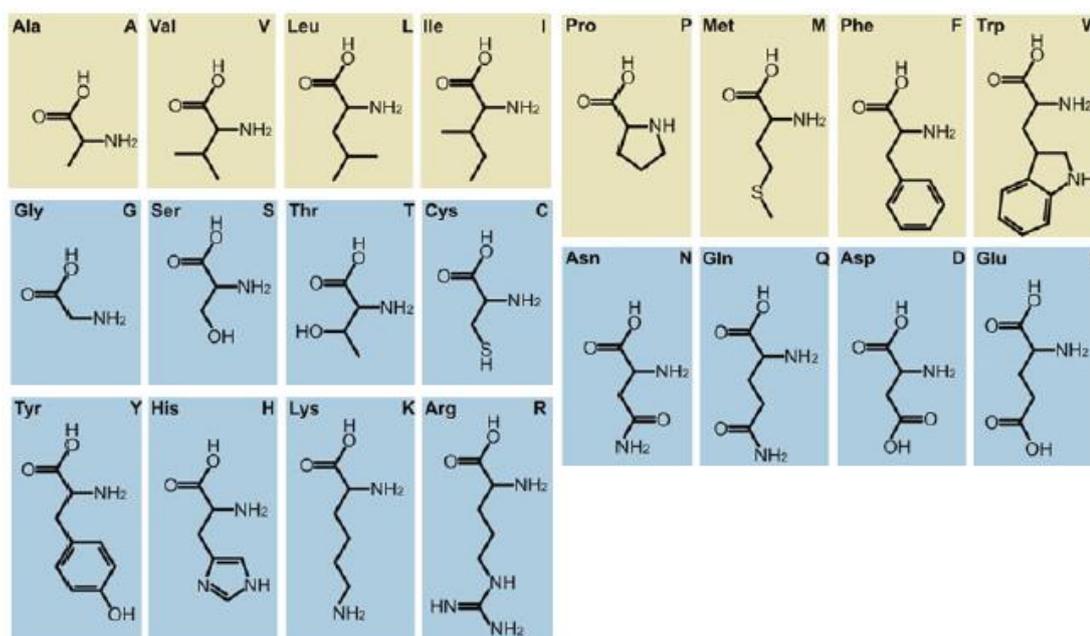
Figura 1. Esquema geral de um aminoácido.



Fonte: Autor, 2023.

Qualquer molécula orgânica que possua pelo menos um grupo amino e um ácido é classificado como aminoácido, geralmente, isso significa qualquer cadeia de hidrocarbonetos, possivelmente ramificada, com ou sem outros grupos funcionais, anéis aromáticos, ou qualquer outra estrutura orgânica imaginável [47]. Conseqüentemente, é claro que o número de aminoácidos concebíveis é infinito. No entanto, o número “20” é encontrado em muitas listas de aminoácidos. Isso, obviamente, resulta do fato de que os aminoácidos são provavelmente as moléculas mais importantes para as funções biológicas, e acredita-se que todas as células vivas do planeta usem o mesmo conjunto desses 20 aminoácidos padrão para produzir suas proteínas [48] como mostrado na Figura 2.

Figura 2. Tipos de aminoácidos.



Fonte: [42] adaptado pelo autor.

As propriedades das cadeias laterais dos aminoácidos, principalmente a afinidade pela água, são importantes para a estruturação conformacional das proteínas e, portanto, para sua função. Pode-se classificar um aminoácido de acordo com a polaridade do grupo R e em duas grandes categorias: aminoácidos apolares (grupo R- hidrofóbico) e aminoácidos polares (grupo R- hidrofílico) [42].

Os aminoácidos são compostos com grande potencialidade de utilização como materiais aplicados em fotônica, devido ao fato de que quase todos eles são possuidores de um átomo de carbono assimétrico e cristalizam no grupo espacial não centrossimétrico [49]. Geralmente estas moléculas, quando se agregam e formam cristais, possuem um determinado número de unidades por célula unitária, formando assim inúmeras ligações de

hidrogênio. Estas ligações de hidrogênio desempenham papel importante na estabilidade da estrutura cristalina, pois, ao submeter o cristal de aminoácido à variação de algum parâmetro termodinâmico tal como temperatura ou pressão, fará com que as moléculas sofram modificações em suas posições, afetando conseqüentemente as ligações de hidrogênio [50].

2.2 Cristais de aminoácidos

Após a descoberta da difração de raios X por cristais, os aminoácidos estiveram entre os primeiros compostos orgânicos a ter suas estruturas no estado sólido investigadas. O Cambridge Structural Database (CSD) agora contém mais de 3.500 entradas apenas para α -aminoácidos [51-54]. Assim, é pertinente correlacionar as estruturas de aminoácidos, descrever os elementos estruturais essenciais, especialmente as preferências de ligação de hidrogênio e considera investigações recentes sobre transições de fase como o resultado de temperaturas ou pressões extremas [51].

Dentre as três principais classes de biopolímeros, os polinucleotídeos, polissacarídeos e proteínas, os monômeros destes últimos, os aminoácidos, são funcionalmente os mais simples. No entanto, sua diversidade em relação à acidez, hidrofobicidade, solubilidade e agregação de estado sólido é enorme [47,51]. Isso se deve à cadeia lateral variável, que no mundo sintético não se limita ao conjunto exibido pela Mãe Natureza. A gama de propriedades pode ser ainda expandida por várias substituições no grupo amino, no grupo carboxilato ou em ambos [47]. Para os químicos estruturais, os aminoácidos foram inicialmente uma fonte valiosa de informação sobre comprimentos de ligação e ângulos de ligação para servir como restrições para refinamentos de estruturas de proteínas de baixa resolução, mas logo foram usados como sistemas modelo para investigações de interações intermoleculares, especialmente ligações de hidrogênio [51,52].

Aminoácidos cristalinos foram revisados por Boldyreva [53], com foco na ligação de hidrogênio, polimorfismo, crescimento cristalino e propriedades cristalinas de aminoácidos zwitteriônicos. Uma ampla visão geral das estruturas de aminoácidos, pode ser encontrada em um artigo de revisão publicado recentemente [51]. A cristalografia é única, pois todas as informações coletadas ao longo dos anos estão disponíveis em um arquivo pesquisável, o *Cambridge Structural Database* (CSD) [54]. A presente revisão representa uma análise abrangente de todas as estruturas cristalinas de aminoácidos disponíveis em vários estados de protonação no CSD, descrevendo os tipos de estruturas, geometrias moleculares, interações intermoleculares e padrões de agregação. No CSD, cada entrada é

identificada por um código de referência único de seis letras (*refcode*), às vezes sucedido por um número de versão de dois dígitos, por exemplo ABCDEF02.

O arranjo da rede de ligações de hidrogênio na forma zwitteriônica é essencial para entender a estabilidade estrutural dos cristais de aminoácidos [55-58]. No entanto, alguns sais de aminoácidos podem apresentar grupos carboxílicos na forma protonada [59-62]. A distribuição de carga no cristal é principalmente devido à natureza do lado do aminoácido cadeia combinada com a interação de íons halogênio ou nitrato, por exemplo. Diferentes cadeias laterais estão associadas a diferentes energias de ligação da interação $C\alpha-H\cdots O$ em cristais de aminoácidos [63]. Estudos sobre esse tipo de sistema quando submetido a altas pressões pode fornecer *insights* sobre o papel da cadeia lateral de aminoácidos nas configurações de hidrogênio ligações e a estabilidade dos cristais de aminoácidos e proteínas.

A rede complexa de ligações de hidrogênio que estabiliza os cristais de aminoácidos tem sido alvo de muitos estudos como na redeterminação da estrutura da L-leucina, determinação da estrutura do ácido L-glutâmico, na determinação da estrutura cristalina e molecular do nitrato de monoglicina, dentre outros [55-62]. A aplicação de alta pressão sobre essa família de cristais tem sido utilizada para obter informações sobre sua estabilidade estrutural. Por exemplo, os estudos realizados com glicina forneceram excelentes exemplos de como pequenas diferenças nas conformações moleculares podem levar à formação de três polimorfos distintos [60].

Esses polimorfos representam diferentes arranjos estruturais do mesmo composto, os quais podem ter propriedades físicas e químicas diferentes [59-63]. Portanto, a investigação da estabilidade e das propriedades dos polimorfos é essencial para o desenvolvimento de novos materiais e medicamentos. Ambos α - e as formas de β -glicina pertencem ao sistema monoclinico com grupo espacial $P2_1/n$ e $P2_1$, respectivamente [55,64]. O primeiro polimorfo cristaliza a partir de uma solução aquosa, enquanto a segunda pode ser obtida a partir de uma solução aquosa com álcool etílico. Por outro lado, a γ -glicina cristaliza no sistema hexagonal com grupo espacial $P3_1$ (ou $P3_2$) de soluções aquosas com ácido acético (solução ácida) ou com amônia hidróxido (básico) [65].

2.3 Altas temperaturas e altas pressões

Atualmente, a síntese em altas temperaturas é um dos métodos difundidos de produção de uma ampla variedade de materiais, onde as propriedades desses materiais dependem diretamente da estrutura, dos parâmetros físicos e químicos, bem como dos processos e reações que ocorrem no material fundido durante a variação de sua composição, temperatura ou pressão [66]. Assim, o estudo da estrutura fundida em altas temperaturas e os mecanismos de sua reorganização em função da temperatura são de grande interesse tanto do ponto de vista fundamental quanto aplicado [66]. Desde a descoberta do fenômeno do espalhamento Raman em 1928 [67], a espectroscopia Raman tornou-se uma ferramenta poderosa para caracterização estrutural de materiais e utilizada ativamente em diversos campos da ciência [66]. Como o espalhamento Raman é um efeito extremamente fraco (aproximadamente 1 em 10^7 fótons da radiação incidente), o principal desafio das medições Raman de alta temperatura é o registro do sinal Raman fraco contra uma forte emissão térmica do conjunto fundido e aquecedor [66].

Os materiais podem modificar suas propriedades por meio de mudanças termodinâmicas tais como temperatura e pressão, assim, estudos em condições extremas de pressão e temperatura são pertinentes para desenvolvimento ou aprimoramento dos materiais. Transições de fase, formas de condução, anarmonicidade e estabilidade termodinâmica, são assuntos analisados quando variamos sua temperatura e pressão [68]. De forma particular, cada alteração termodinâmica pode ocasionar consequências diferentes em cada material. Variações de pressão, podem acarretar alterações nas distâncias e nas interações moleculares, provocando o deslocamento de bandas para maiores números de onda, desdobramento de bandas, relacionadas a perda de degenerescência, contração ou expansão da célula unitária. Diante do exposto, a aplicação de pressão pode causar também em transições de fase [68,69]. O aumento de temperatura por sua vez, provoca o aumento de fônons para diferentes níveis de energia para cada modo vibracional, por causa disso, as bandas Raman deslocam-se para menores números de onda, ocorrendo alargamento, redução de intensidade ou separação que podem estar associados a anarmonicidade [68-72]. Assim, variações de temperatura e de pressão podem causar transições de fase nos materiais [70].

Em condições extremas, no tocante a aplicação de altas pressões, especialmente em conjunto com altas temperaturas tem evidenciado mudanças de propriedades químicas e físicas mesmo nos mais simples materiais moleculares. Materiais que possuem características peculiares de dureza e composição foram sintetizados em altíssima pressão,

enquanto reações químicas inesperadas de moléculas simples a polímeros e compostos amorfos foram encontradas em condições mais brandas [71]. A variedade dos fenômenos observados nessas condições extremas e dos materiais envolvidos fornece um terreno comum que conecta comunidades científicas com diferentes origens culturais e experimentais [72]. Nessas condições extremas, a estabilidade da forma cristalina de vários aminoácidos, vem sendo amplamente pesquisada, com foco nos efeitos de alta pressão usando câmaras de bigorna de diamante juntamente com experimentos espectroscópicos *in situ* como infravermelho e Raman [71].

O ácido L-glutâmico foi estudado usando espectroscopia Raman com sonda em alta pressão até 22 GPa, onde os resultados mostraram que o cristal sofreu pelo menos quatro transições de fase, sendo estas, reversíveis após a descompressão da estrutura [73]. Um estudo semelhante foi realizado recentemente para L-treonina e os resultados mostram que a estrutura permanece cristalino até pelo menos 27 GPa e todas as transições de fase mostradas são reversíveis [74].

Estudo de alta pressão por espectroscopia Raman até 6 GPa, mostrou modificações reversíveis na L-leucina após a descompressão [75], já o cristal de α -glicina em estudo por difração de raios X teve a estabilidade da estrutural até 6,2 GPa confirmada [76] além de se mostrar estável na forma monoclinica até 23 GPa por espectroscopia Raman [77] enquanto a β -glicina e a γ -glicina sofrem várias transições de fase em uma ampla faixa de pressões [78-82].

O monocristal de ácido L-aspártico foi investigado por difração de raios X até 5,8 GPa não mostrando alteração significativa com a indução da pressão [83]. O monocristal da L-alanina apresentou uma transição de fase próximo de 2,3 GPa em estudo *in situ* por espectroscopia Raman [84], já a estrutura da L-alanina devido ao colapso de volume da estrutura se transforma reversivelmente em fase amorfa em 15 GPa, isto observado em estudo por difração de nêutrons, sendo curiosamente o único aminoácido conhecido que apresenta uma transição deste tipo atualmente [85].

2.4 L-tirosina e seus haletos

A tirosina, composto orgânico, um dos 20 aminoácidos comumente encontrados em proteínas animais [47]. Em 1846, a tirosina foi obtida como produto da degradação da proteína caseína (do queijo). Foi sintetizado em laboratório em 1883, e sua estrutura foi assim determinada [47]. Não é essencial para a dieta humana, pois pode ser sintetizado no organismo a partir da fenilalanina [86]. Quando a enzima que catalisa a transformação da fenilalanina em tirosina não está ativa devido a um defeito hereditário, ocorre a doença grave conhecida como fenilcetonúria [86,87]. Outras imperfeições no metabolismo da tirosina incluem o raro distúrbio hereditário conhecido como alcaptonúria, caracterizado pela descarga de uma urina que escurece ao ficar exposto ao ar [86,87].

A tirosina é um precursor dos hormônios adrenais epinefrina e norepinefrina, bem como dos hormônios da tireoide, incluindo a tiroxina [47,86,87]. Melanina, o pigmento da pele e do cabelo, também é derivado desse aminoácido. Resíduos de tirosina em enzimas têm sido frequentemente associados a sítios ativos. A modificação desses resíduos com vários produtos químicos muitas vezes resulta em uma mudança na especificidade da enzima em relação aos seus substratos ou mesmo na destruição total de sua atividade [86,87].

Estudos *in vitro* e *in vivo* mostraram que L-tirosina possui propriedades adjuvantes ideais, pois, ela apresenta um alto poder de adsorção de proteínas, aumenta a indução de anticorpos IgG sem estimular o nível de anticorpos IgE e atua como um adjuvante de depósito de curto prazo, retardando a biodisponibilidade de materiais alergênicos em vez de influenciar diretamente as células imunocompetentes [88]. Os resultados de uma série de estudos clínicos usando vacinas contra alergia contendo L-tirosina refletiram a falta de toxicidade observada no trabalho com animais e mostraram evidências de atividade imunoestimuladora aprimorada [88].

Estudos estruturais sobre a L-tirosina foram feitos Boggs e Donohue em 1971, já em 1972, Mostad, Nissen e Romming determinaram a estrutura cristalina deste material [89], descrevendo seu grupo espacial e suas unidades de tamanho celular [90]. A partir dos grupos hidroxila e amino as ligações de hidrogênio estendem-se de forma a se ligarem, formando assim, uma estrutura tridimensional.

Cloreto e brometo de L-tirosina são sais conhecidos deste material, que foram sintetizados em 1956 por Srinivasan [91] e o iodeto de L-tirosina sintetizado por Seely Jr em 1966 [92]. Posteriormente, Srinivasan também determinou suas estruturas do cloreto e brometo de L-tirosina [93]. Utilizando o método de difração de nêutrons, Frey em 1973

conseguiu determinar de maneira mais precisa as posições dos prótons a estrutura da L-tirosina hidrocloreídrica [94]. Esses dados podem ser vistos no Quadro 2.1.

Quadro 2.1 Parâmetros da célula unitária para os L-tirosina (LT) e seus haletos [89-94].

Cristal	Parâmetros da célula unitária					
	a (Å)	b (Å)	c (Å)	Volume (Å ³)	Z	β (°)
L-tirosina	6,9135(9)	21,116(4)	5,829(3)	845,9(2)	4	90.00
Cloreto de L-tirosina	11,071(4)	9,033(3)	5,094(3)	508,4(4)	2	91,82(3)
Brometo de L-tirosina	11,383(2)	9,129(2)	5,175(2)	537,3(5)	2	91,21(2)
Iodeto de L-tirosina	11,741(4)	9,245(6)	5,239(6)	568,6(1)	2	90,93(4)

Embasado na simetria e nos parâmetros da célula unitária, foi demonstrado que os três materiais hidrohaletos, que são o cloreto de L-tirosina (LTHCl), o brometo de L-tirosina (LTHBr) e o iodeto de L-tirosina (LTHI), sais derivados do aminoácido, são isoestruturais se fizermos um comparativo entre eles [92]. Por uma questão de completude, os parâmetros da célula unitária da L-tirosina e dos três derivados estão listados no Quadro 2.1.

Uma diferença entre aminoácidos apolares e polares é que os primeiros podem ser trocados sem grandes modificações no arranjo de empacotamento do cristal, ou seja, eles são isoestruturais. O grupo de quase racematos discutidos acima fornece vários exemplos, assim como as estruturas $P2_1$ com $Z=2$ observadas para vários aminoácidos enantioméricos. Com a introdução de grupos funcionais de cadeia lateral que participam de fortes ligações de hidrogênio, esta imagem muda completamente [47].

Uma dessas famílias estruturais é constituída pelos quatro aminoácidos com $-(CH_2)_n-COOH$ cadeias laterais com $n = 0$ (ácido 2-aminomalônico), 1 (ácido L-aspartico), 2 (ácido L-glutâmico em sua forma α , ou β forma) ou 3 (ácido L-2-aminoadípico). Na verdade, nem um único exemplo foi encontrado de uma mudança de L-asparagina com L-glutamina ocorrendo com retenção total de estrutura cristalina de cristal [51]. Aparentemente, apenas duas estruturas compartilham o mesmo padrão global de ligação de hidrogênio: ácido L-glutâmico, na forma β tem as mesmas interações que ácido L-2-aminoadípico, onde o grupo extra de metileno de cadeia lateral extra deste último é meramente o resultado da mudança de grupo espacial $P2_12_12_1$ e ortorrômbico para o grupo espacial $P2_1$ e sistema cristalino monoclinico [51].

Da mesma forma, o aminoácido padrão L-tirosina, com seu grupo –OH da cadeia lateral na posição *para* [94] tem uma estrutura totalmente diferente dos análogos com o grupo –OH nas posições *meta* [96] ou *orto* [97]. Assim, aminoácidos que incorporam o mesmo grupo funcional, mas onde a localização exata (em termos de comprimento da cadeia) varia, sempre têm estruturas de cristal diferentes e geralmente também padrões distintos das ligações de hidrogênio o que faz tem comportamento quando submetidos as condições extremas bem diferente uns dos outros [51].

2.5 Efeito Raman em cristais

A espectroscopia Raman mostra ser uma técnica com ampla aplicação na ciência pura e aplicada. Ela pode ser usada para a caracterização da estrutura atômica de sólidos porque o espalhamento Raman depende da polarização e direção da luz incidente, da simetria e orientação do cristal da amostra sólida e da direção e polarização da luz espalhada. Além disso, pode desempenhar um papel significativo no estudo das transformações de fase cristalina e pode envolver fenômenos de ordem-desordem, polimorfos, difusão química e deslocamentos de soluções sólidas [98].

Pode-se estudar cristais *in situ* em condições extremas - sob alta pressão, em altas temperaturas ou ambas simultaneamente, em baixas temperaturas, ou em campos elétricos ou magnéticos e extrair dados termodinâmicos das variações nas bandas Raman com condições variáveis de pressão-temperatura-campo. Outros aspectos que merecem atenção são a possibilidade de analisar nanocristais, microinclusões cristalinas sob a superfície, cristais orgânicos e muitos outros [98,99].

Uma vez que se esteja munido de conhecimento suficiente sobre a espectroscopia Raman aplicada a cristais, pode-se então começar a estudar outros domínios de pesquisa onde os cristais constituem a matéria-prima em do qual tudo depende. Em alguns casos, como óptica, eletrônica ou gemologia, o objeto fundamental de interesse ainda é um monocristal individual [98]. Porém, na maioria dos casos, os estudos dizem respeito a uma associação, de cristais, que, por definição, constitui uma rocha no caso de minerais naturais, sendo a disciplina apropriada a geologia. Juntamente com a mineralogia sistemática, a geologia pertence a todas as ciências da Terra, às quais muitas vezes se acrescentam materiais extraterrestres como meteoritos, bem como biominerais [98,99].

Cristais não naturais, são materiais sintéticos de relevância para a Ciências dos Materiais envolvendo a Química e a Física, além de grande parte da indústria, como cerâmicas, semicondutores ou supercondutores. Ainda em outros domínios, os cristais são acompanhados por fluidos, sejam eles gasosos ou líquidos, nomeadamente de origem orgânica no domínio das ciências da vida e ainda em outras áreas como a medicina, a agricultura ou a farmacêutica [98-100].

A espectroscopia Raman liga a Biologia estrutural fundamental e suas aplicações médicas no câncer, cardiovascular, neurodegenerativo, aterosclerótico e outras doenças [100]. Os principais papéis dessa técnica nas tecnologias modernas de modelagem de medicamentos baseados em estrutura são a detecção e a imagem de microcristais de proteínas de membrana com a ajuda de espalhamento Raman anti-*Stokes* coerente, o que poderia ajudar a promover o desenvolvimento da cristalografia estrutural de proteínas e resultaria em muitas novas estruturas de alta resolução [99].

O estudo do espectro Raman de um cristal é um dos principais métodos para obter informações sobre as frequências de vibração de sua rede [99]. A explicação geral do efeito Raman é conhecida há muito tempo; luz incidente de frequência angular pode interagir com o cristal para criar ou destruir um ou mais quanta de vibração da rede (fônons) e a energia absorvida ou liberada pela rede é compensado por uma diminuição ou aumento na frequência da luz espalhada. No entanto, alguns dos efeitos mais sutis observados no espalhamento Raman só foram totalmente compreendidos nos últimos dez anos com o advento de um conhecimento mais completo das propriedades das vibrações da rede [99].

2.6 A teoria do Funcional de Densidade (DFT)

Um dos problemas básicos em estudos teóricos de Física e Química é a descrição da estrutura e dinâmica de sistemas de muitos elétrons. Esses sistemas compreendem átomos únicos, os blocos de construção mais elementares da matéria comum, todos os tipos de moléculas, variando de dímeros a proteínas, bem como sistemas mesoscópicos, por exemplo, aglomerados ou pontos quânticos, e sólidos, incluindo estruturas em camadas, superfícies e quase-cristais [101].

Uma propriedade estrutural importante é a estrutura nos cristais que determina diretamente a estabilidade de um sistema, mas também aparece em várias outras propriedades é, por exemplo, um fator importante nas propriedades de transporte, como a condutividade elétrica. A estabilidade se manifesta em várias energias de ligação. Estes são

de natureza eletrônica, como o potencial de ionização e a função de trabalho, ou caracterizam as ligações entre átomos, como a energia de atomização das moléculas e a energia coesiva dos sólidos [101].

A geometria dos sistemas poliatômicos, ou seja, comprimentos de ligação e ângulos de ligação, bem como a simetria do arranjo atômico, constitui ainda outra propriedade estrutural importante. Muitas vezes, várias configurações geométricas que são quase degeneradas (pelo menos em comparação com as energias térmicas típicas) são observadas para tais sistemas. Neste caso, a estabilidade relativa das várias configurações é de interesse óbvio. Todas essas propriedades têm em comum que podem ser calculadas se os estados fundamentais eletrônicos relevantes forem conhecidos. Mesmo que mais de um estado fundamental esteja envolvido, como na comparação de energias de sistemas com diferentes números de elétrons ou com diferentes configurações atômicas, não há necessidade de determinar estados eletrônicos excitados [101].

A teoria funcional de densidade (DFT) é um método de modelagem computacional que usa mecânica quântica para investigação da estrutura eletrônica ou estrutura nuclear de sistemas de várias partículas, em particular átomos, moléculas, e as fases condensadas [101,102]. O DFT está entre os métodos mais populares e versáteis disponíveis em física da matéria condensada, física computacional e química computacional e ciência dos materiais. Assim, as propriedades de um sistema de muitos elétrons podem ser determinadas usando funcionais, ou seja, funções de outra função. No caso do DFT, estes são funcionais da densidade eletrônica [103].

Esta técnica torna-se assim muito importante em sistemas que vão desde as biomoléculas até às áreas da química supramolecular e dos nanomateriais. A excitação eletrônica em sistemas orgânicos moleculares é outro campo ativo impulsionado por aplicações em fotovoltaica ou fotoquímica. Embora a DFT tenha sido muito bem-sucedida na previsão de propriedades do estado fundamental, ela não é adequada para a previsão de energias de excitação eletrônica [101-104]. Os autovalores de Kohn–Sham não representam energias de excitação e não há análogo DFT do teorema de Koopmans onde este teorema explica que o potencial de ionização, ou a energia de ionização, de uma molécula, dentro da aproximação de orbital molecular, é dada apenas como a energia do HOMO, assim, similarmente, a afinidade eletrônica de uma molécula neutra é dada pela energia do LUMO (ϵ_{LUMO}) que será igual a afinidade eletrônica e a energia do HOMO (ϵ_{HOMO}) será igual ao potencial de ionização ou energia de ionização [101-104]. De maneira formal, a afinidade

eletrônica e o potencial de ionização são obtidos a partir das energias dos orbitais moleculares de Kohn-Sham [102-104].

Existem extensões para a DFT convencional que permitem o cálculo das propriedades do estado excitado. Um desses métodos, DFT dependente do tempo (TDDFT) tornou-se muito popular para cálculos de estados excitados. Ir além da aproximação de Born-Oppenheimer também é necessário em certos casos em que o desacoplamento entre os movimentos nuclear e eletrônico não é mais válido, correspondendo ao(s) acoplamento(s) não adiabático(s) [104].

Além das quantidades, energias e estruturas óbvias, as propriedades espectroscópicas são alvos importantes para a computação, porque marcam áreas onde teoria e experimento podem se unir frutiferamente e se complementar. Espectroscopia vibracional, ressonância magnética espectroscopia eletrônica são particularmente importantes a este respeito [103,104].

Em muitos casos, a teoria da estrutura eletrônica é útil ou mesmo necessária para a interpretação dos espectros experimentais. Devido à pronta aplicabilidade a sistemas cada vez maiores e mais realistas, a DFT está constantemente expandindo o escopo das questões, sejam elas fundamentais ou aplicadas, que podem ser abordadas de maneira tão concertada. A eficiência computacional da DFT significa que sistemas maiores (mais realistas) podem ser tratados, dando à teoria de estrutura eletrônica muito mais poder preditivo e expandindo seu potencial de aplicações. Essa tendência é impulsionada ainda mais por melhorias contínuas no desempenho do computador [104].

3. Capítulo 3: PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS

Neste capítulo, apresentamos informações sobre a amostra utilizada nos experimentos e uma descrição dos equipamentos utilizados nos experimentos de espectroscopia Raman, análise térmica e difração de raios X.

3.1 Síntese dos cristais

A técnica utilizada para o crescimento de todos os cristais foi a de evaporação lenta do solvente. A solução para síntese de monocristais de L-tirosina (LT) foi preparada utilizando o aminoácido L-tirosina na forma de pó (Sigma-Aldrich) solubilizado em ácido fluorídrico 37% (Sigma-Aldrich) com pureza analítica (P.A.) de 99,95% onde houve adição de água destilada posteriormente. A relação estequiométrica da mistura dos dois reagentes foi feita de forma um para três (1:3). Para a síntese de monocristais de L-tirosina hidrocloreídrica (LTHCl) foi preparada utilizando o aminoácido L-tirosina na forma de pó (Sigma-Aldrich) solubilizado em ácido clorídrico 37% (Sigma-Aldrich) com (P.A.) de 99,97%, onde houve adição de água destilada posteriormente. A relação estequiométrica da mistura dos dois reagentes foi feita de forma equimolar (1:1). Com o intuito de obter os monocristais de L-tirosina hidrobromídrica (LTHBr) utilizou-se o aminoácido L-tirosina na forma de pó (Sigma-Aldrich) solubilizado em ácido bromídrico 47% (Sigma-Aldrich) (P.A.) de 99,96% com adição de água destilada para promover uma solubilização efetiva. A relação estequiométrica da mistura dos dois reagentes na razão equimolar (1:1) assim como na LTHCl.

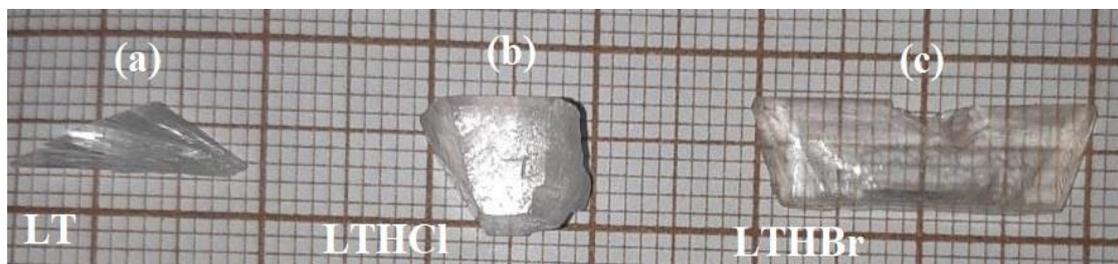
As três as soluções foram homogeneizadas sob agitação constante pelo período de 3,5 horas. O controle de temperatura foi feito sem que ultrapassasse o valor de 55°C. Após o preparo das soluções, o potencial hidrogeniônico (pH) foi medido como valor de 1,6 para LT, 1,2 para LTHCl e 1,8 para LTHBr como podemos observar na Tabela 3.1.

Tabela 3.1. Razão estequiométrica na solução de síntese dos cristais de LT, LTHCl, LTHBr e valores de pH obtidos.

Cristal	Razão estequiométrica	pH
LT	1:3	1,6
LTHCl	1:1	1,2
LTHBr	1:1	1,8

Logo após a medida do pH, o recipiente contendo a soluções foram vedadas com papel filme que, em seguida, perfuradas e colocadas na bancada da sala de crescimento de cristais mantendo a temperatura de 25°C. A Figura 3.1 apresenta os cristais de (a) LT, (b) LTHCl e (c) LTHBr obtidos após quatro semanas do procedimento de preparo das soluções.

Figura 3.1. Cristais de (a) LT, (b) LTHCl e (c) LTHBr obtidos.



Fonte: Autor, 2023.

3.2 Análise de difração de Raios X (DRX)

O procedimento para a análise foi o mesmo para os três materiais. Os cristais foram pulverizados e colocados em lâminas específicas para a análise de difração de raios X. As medidas foram realizadas no difratômetro *Rigaku* Modelo: *Miniflex II* empregando radiação Cu K α com comprimento de onda (λ) igual a 1,5418 Å para a confirmação dos parâmetros de rede.

A intensidade dos picos de difração foi registrada no intervalo θ -2 θ de 5 a 50° com passos de 0,02° e 2 segundos de aquisição por passo. O passo de 0,02° de aquisição resulta em uma boa resolução para a medida. Após isso, foi utilizado o banco de dados cristalográficos para confirmação e comparação da estrutura cristalina. Com a confirmação da estrutura dos cristais preparados, foi feito o refinamento de estrutura pelo método de Rietveld, através do programa GSAS [105].

Figura 3.2. Difratormetro Rigaku MiniFlex II.



Fonte: Autor, 2023.

3.3 Espectroscopia Raman em altas temperaturas na LT, LTHCl e LTHBr

Os espectros Raman à temperatura ambiente inicialmente foram obtidos utilizando o espectrômetro triplo da *Princeton Instruments* modelo *Trivista 557* operando na configuração subtrativa e equipada com dispositivo sensível à carga (detector CCD) com sistema de resfriamento por termoeletricidade através do efeito Peltier. A fonte de excitação foi um laser de íons hélio-neônio (He-Ne) operando na linha de 632,8 nm. O ajuste das fendas foi feito para a obtenção de uma resolução espectral de 2 cm^{-1} (Figura 3.3). A amostra policristalina foi colocada em um tubo de vidro para análise em uma geometria de espalhamento formando 90° entre os feixes incidente e espalhado.

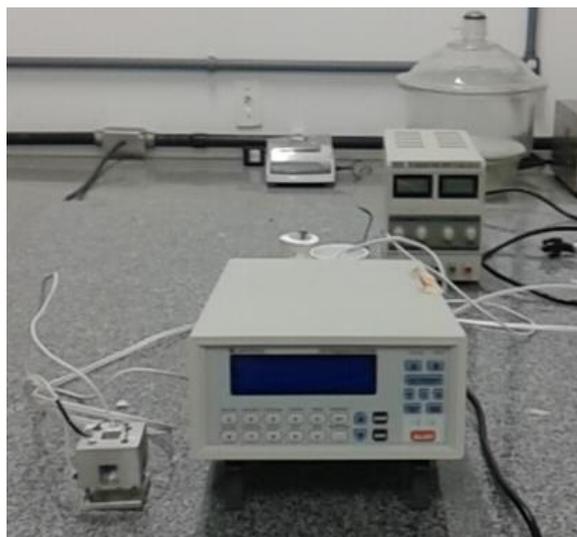
Figura 3.3. Espectrômetro triplo Princeton.



Fonte: Autor, 2023.

Para as medidas em altas temperaturas foi utilizado um forno resistivo de alumínio acoplado ao espectrômetro. A faixa de temperatura utilizada foi de 25 a 170 °C, para o aquecimento das amostras será utilizado um controlador de temperatura da marca *Lake Shore* modelo 355 (Figura 3.4) com precisão estável de 0,1 °C onde usou-se o incremento de 10 °C para cada medida.

Figura 3.4. Forno resistivo de alumínio e controlador de temperatura.



Fonte: Autor, 2023.

3.4 Análise térmica

A Análise térmica diferencial (DTA) e a Termogravimetria (TG) de L-tirosina e seus sais foram realizadas conjuntamente em um analisador termogravimétrico SHIMADZU DTG 60 (Figura 3.5), utilizando um cadinho de alumina. As amostras foram aquecidas a uma taxa de 5°C/min em atmosfera inerte de nitrogênio, com fluxo de gás de 100 mL/min, numa faixa de temperatura de 30° a 500° C (303 a 773 K).

A Calorimetria exploratória diferencial (DSC) dos cristais de L-tirosina e haletos foram realizadas em um equipamento DSC 60 da SHIMADZU (Figura 3.5), calibrado com padrão de índio puro (99%). As amostras foram aquecidas a uma taxa de 5°C/min em atmosfera inerte de nitrogênio, com fluxo de gás de 100 mL/min, numa faixa de temperatura de 30° a 225° C (303 a 498 K).

Figura 3.5 – Equipamentos de DSC (à esquerda) e TG/DTA (à direita).

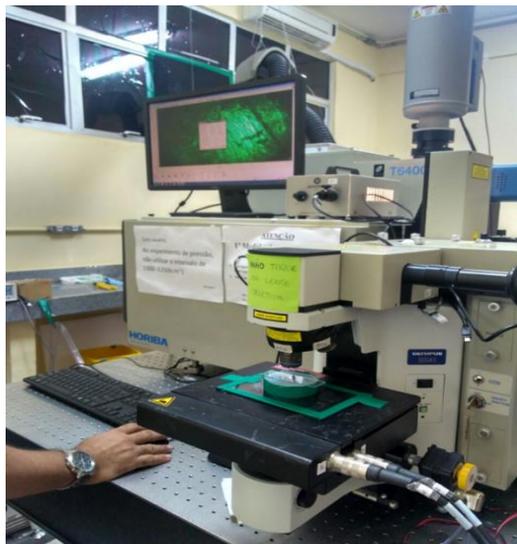


Fonte: Autor, 2023.

3.5 Espectroscopia Raman em alta pressão e cálculos DFT na LTHBr

Espectros Raman de alta pressão foram registrados em geometria de dispersão traseira usando um microscópio ligado a um espectrômetro de grade tripla *Jobin Yvon T64000* (Figura 3.6). Para as medições de Raman, a linha de 514,5 nm de um laser de íon Ar-Kr foi usada como excitação e a resolução espectral foi definida como 2 cm⁻¹. Para alcançar altas pressões, foi utilizada uma célula de bigorna *Diacell*® μ ScopeDAC-RT(G) da *Almax EasyLab* com diamantes culets de 0,4 mm. A amostra foi carregada em um orifício de 100 mm perfurado em uma junta de aço inoxidável com uma espessura de 200 mm usando uma máquina de descarga elétrica *Almax EasyLab*.

Figura 3.6 – Espectrômetro T 64000.



Fonte: Autor, 2023.

3.6 Espectroscopia Raman em alta pressão na LT e cálculos DFT

Para o experimento de espectroscopia de Raman, foi utilizado o espectrômetro Horiba LabRAM (Figura 3.7) equipado com um laser He-Ne com comprimento de onda $\lambda = 633\text{nm}$. Os espectros foram gerados a partir de 2 acúmulos de 80 segundos cada. Para submeter a amostra a condições de alta pressão, utilizou-se uma célula de bigorna de diamante com membrana. Os valores de pressão foram medidos usando a luminescência do rubi. Entre um espectro e outro, esperava-se cerca de 10 minutos para que o sistema entrasse em equilíbrio e garantisse melhor precisão no valor de pressão aplicado.

Figura 3.7 – Espectrômetro LabRAM.



Fonte: Autor, 2023.

Nujol serviu como meio transmissor de pressão (MTP) e o principal objetivo do meio compressor é manter a amostra em condições hidrostáticas, onde este óleo mineral é relativamente hidrostático até 10 GPa [106,107]. As pressões foram medidas com base nas mudanças das linhas de fluorescência de rubi R1.

3.7 Detalhes computacionais na LTHBr

As propriedades estruturais e vibracionais da estrutura monoclinica do cristal de L-tirosina hidrobromídrica foram investigadas com o código QUANTUM-ESPRESSO de plano de onda [108], que usa teoria funcional de densidade (DFT) [109,110]. A estrutura inicial foi baseada nos dados cristalográficos experimentais relatados para o cristal de cloridrato de L-tirosina [94]. Para o potencial de correlação cambial, foi adotada a aproximação de densidade local (LDA) [111] considerando o Perdew-Zunger [112] funcional com $4 \times 4 \times 4$ MonkHorst-Pack [113] K-points e uma onda de plana cortada de 250 Ry. Para a correção de dispersão, foi utilizado o método Grimme-D2 [114]. A estrutura foi completamente relaxada, incluindo os parâmetros celulares, até que as forças se tornaram menos de 1×10^{-4} Ry/Bohr, estresse inferior a 0,01 kbar e o limiar de energia definido para 1×10^{-12} Ry.

As frequências vibracionais foram avaliadas a partir da matriz dinâmica calculada pela teoria da perturbação funcional-densidade (DFPT), também implementada em QUANTUM-ESPRESSO [111]. Levando em conta as condições periódicas de fronteira, este método é capaz de simular espectros vibracionais de diferentes cristais ligados a hidrogênio em boa concordância com dados experimentais [115]. A matriz dinâmica e as frequências dos modos de fônon harmônico foram calculadas utilizando o método de resposta linear DFPT no ponto Gamma (Γ) [116,117]. As atividades de Raman computadas são baseadas na teoria de Placzek do efeito Raman [118,119]. A intensidade teórica de Raman, que simula o espectro raman medido, pode ser calculada de acordo com a Equação 1:

$$I_i^R = \frac{f(v_0 - v_i)^4 \cdot S_i}{v_i [1 - \exp(-hcv_i/kT)]^2} \quad (1)$$

Onde S_i está a atividade de espalhamento Raman do modo normal i th, f é um fator de normalização adequado para todas as intensidades de pico (10^{-13}). As constantes h , k , c e T são as constantes de Plank e Boltzmann, velocidade de luz e temperatura em Kelvin, respectivamente. Os espectros simulados foram traçados usando uma forma de linha *Lorentzian* com largura total a metade do máximo de 10 cm^{-1} .

3.8 Detalhes computacionais na LT

A otimização da geometria molecular e os cálculos vibracionais da molécula isolada de tirosina em estado zwitteriônico e dos dois dímeros foram realizados utilizando o software *Gaussian 09 Computational Chemistry* [120]. A otimização foi realizada utilizando-se a Teoria do Funcional da Densidade (DFT) com o funcional de correlação de troca (*exchange-correlation funcional*) B3LYP [121] e o conjunto de funções de bases *6-31+G(d,p)*. Parâmetros de otimização padrão foram usados. Como as formas zwitteriônicas de aminoácidos não são estáveis no vácuo, um Modelo Contínuo Polarizável com água como solvente foi usado [122]. As geometrias otimizadas estavam em verdadeiros mínimos de energia local, pois não havia números de onda negativos (imaginários). A otimização DFT-B3LYP permitiu obter a estrutura molecular mais precisa possível para o cristal de L-tirosina. Isso incluiu determinar as posições atômicas, as distâncias de ligação e os ângulos de ligação. Essa otimização possibilitou entender e estimar as propriedades químicas da L-tirosina além da obtenção de informações precisas sobre a estrutura molecular, propriedades eletrônicas e vibracionais do cristal.

4. Capítulo 4: ALTAS TEMPERATURAS EM CRISTAIS DE LT, LTHBr E LTHCl

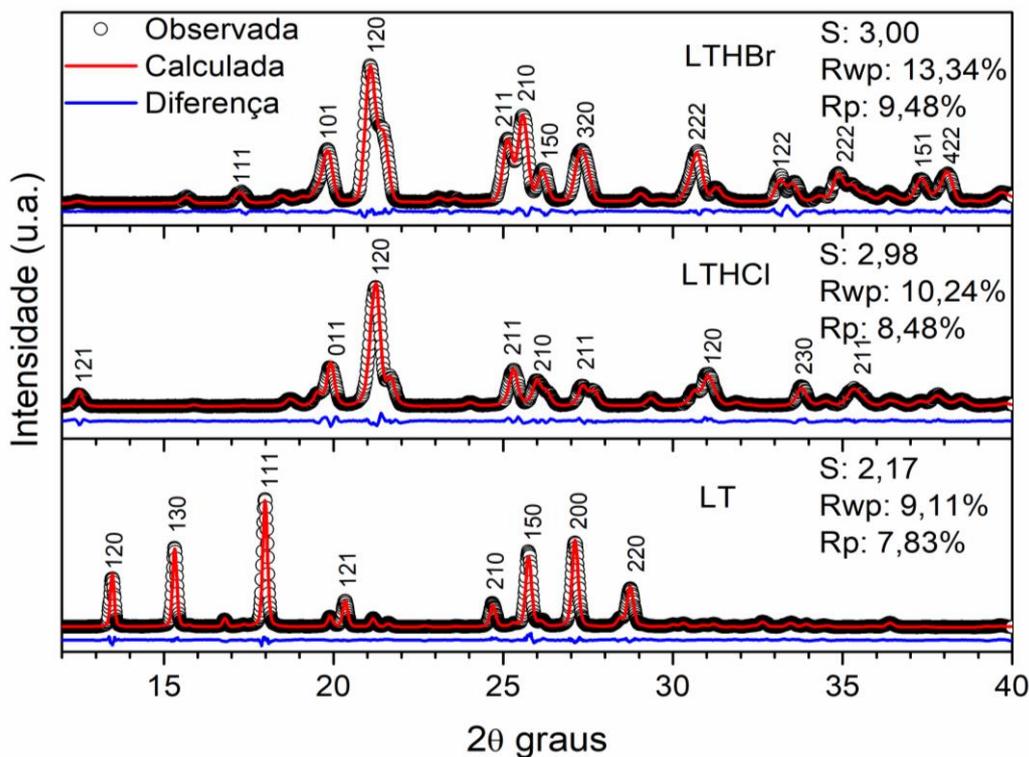
Neste capítulo relatamos um estudo de temperatura de espalhamento Raman de baixo número de ondas de três compostos, LT, LTHCl e LTHBr, com particular ênfase na conexão entre as ligações de hidrogênio (representando a interação intermolecular), a dinâmica dos fônons (fenômeno físico) e decomposição térmica (fenômeno químico).

Este estudo foi publicado durante o doutorado <https://doi.org/10.1016/j.jpics.2019.109129>.

4.1 -DRX à temperatura ambiente

A Figura 4.1 mostra padrões de difração de raios X para cristais de LT, LTHCl e LTHBr com dados de refinamento de Rietveld e índices de Miller. A estrutura cristalina da LT à temperatura ambiente é ortorrômbica e pertence ao grupo espacial $P2_12_12_1$, contendo quatro moléculas por célula unitária. Os parâmetros da célula unitária obtidos a partir do refinamento foram $a = 6,9235 (9) \text{ \AA}$, $b = 21,146 (3) \text{ \AA}$, e $c = 5,8395 (3) \text{ \AA}$ ($R_p = 7,8\%$, $R_{wp} = 9,1\%$ e $S = 2,1$).

Figura 4.1 Padrões de difração de raios X com dados de refinamento de Rietveld para LT, LTHCl e LTHBr à temperatura ambiente.



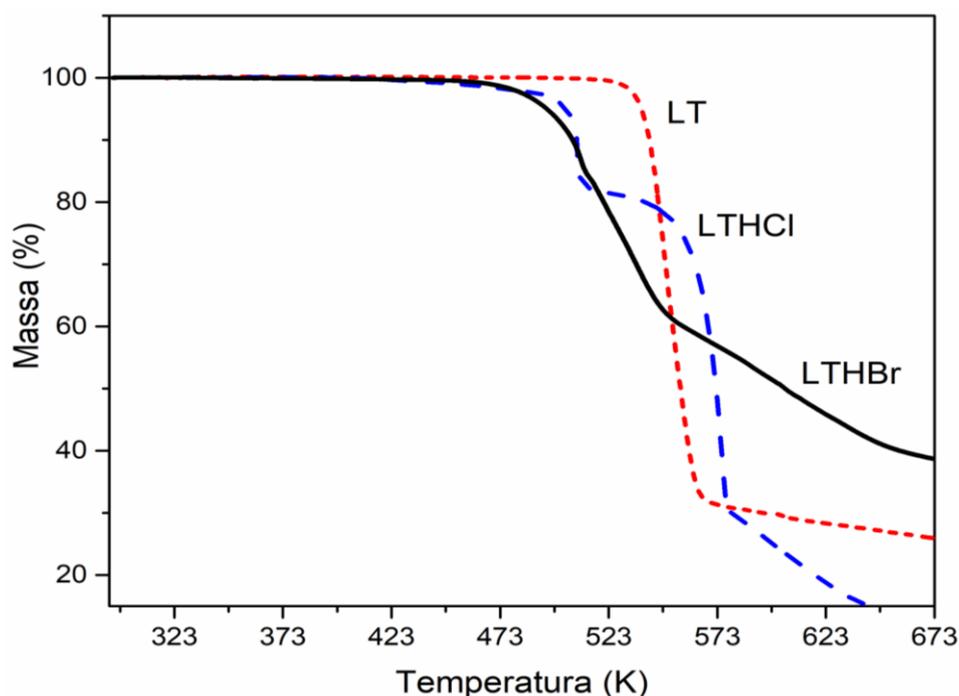
Fonte: Autor, 2023.

Os cristais de LTHCl e LTHBr cristalizam em uma estrutura monoclnica (grupo espacial $P2_1$), contendo duas molculas por clula unitria. Os parmetros de rede LTHCl foram $a = 11,063 (4) \text{ \AA}$, $b = 9,075 (3) \text{ \AA}$, $c = 5,010 (3) \text{ \AA}$, e $\beta = 91,941 (3)^\circ$, e os parmetros de clulas LTHBr foram $a = 11,322 (4) \text{ \AA}$, $b = 9,095 (3) \text{ \AA}$, $c = 5,147 (3) \text{ \AA}$, e $\beta = 91,211 (3)^\circ$ ($R_p = 13\%$, $R_{wp} = 9,8\%$ e $S = 3$). Os parmetros da clula unitria e grupos espaciais esto em concordncia com os dados relatados anteriormente para os cristais na literatura [90,93,94].

4.2 – Anlise trmica

As curvas de anlise termogravimtrica e trmica diferencial registradas para os ps de cristais de LT, LTHCl e LTHBr so mostradas nas Figuras 4.2 e 4.3. A anlise termogravimtrica mostra que o LT  mais estvel do que o LTHCl e o LTHBr; isso pode ser verificado atravs do pico endotrmico nas curvas de anlise trmica diferencial, caracterstica do processo de decomposio.

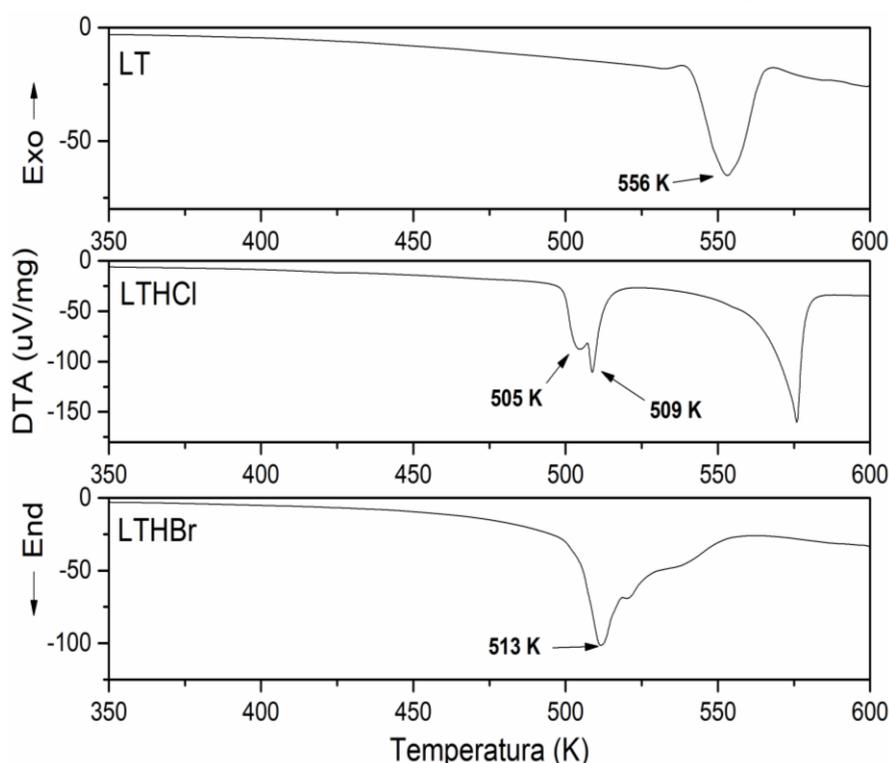
Figura 4.2 Curvas termogravimtricas para L-tirosina (LT), L-tirosina hidroclotridrica (LTHCl) e L-tirosina hidrobromidrica (LTHBr) em p de 293 K a 673 K.



Fonte: Autor, 2023.

Alguns picos endotérmicos aparecem para todos os três materiais, sendo registrados da seguinte forma: em 556 K para LT (ponto de fusão), em 505 K e 509 K para LTHCl (ponto de fusão), e em 513 K para LTHBr (ponto de fusão). Na LTHCl, o primeiro pico endotérmico corresponde à dissociação de tirosina e do cloro, e o segundo pico endotérmico, a 509 K, está relacionado à decomposição da tirosina. O mesmo não ocorre com a LTHBr, havendo apenas um pico, a 513 K, pois o bromo se decompõe junto com a L-tirosina. Comportamento semelhante ao relatado para os compostos de LT ocorreu em outros estudos, como em estudos térmicos anteriores com cristais de LTHCl [50] e LTHBr [123].

Figura 4.3 Análise térmica diferencial (DTA) para L-tirosina (LT), L-tirosina hidrocloreídrica (LTHCl) e L-tirosina hidrobromídrica (LTHBr) em pó de 350 K a 600 K.



Fonte: Autor, 2023.

As diferentes temperaturas de decomposição em fase sólida podem ser interpretadas em termos de diferenças na força da ligação de hidrogênio à temperatura ambiente (Tabela 4.1). LT é o cristal mais estável, com a temperatura de decomposição mais alta, também tendo as ligações de hidrogênio mais curtas à temperatura ambiente como podemos observar nos valores exibidos na Tabela 4.1 para os três materiais.

Este resultado não é geral (isto é, a ligação de hidrogênio não é a causa exclusiva da estabilidade da estrutura cristalina); lembramos que a L-alanina, mesmo com ligações de hidrogênio fortes, tem uma temperatura de decomposição baixa devido aos efeitos anarmônicos [124].

Tabela 4.1 Distâncias e ângulos nas ligações de hidrogênio em LT, LTHCl e LTHBr.

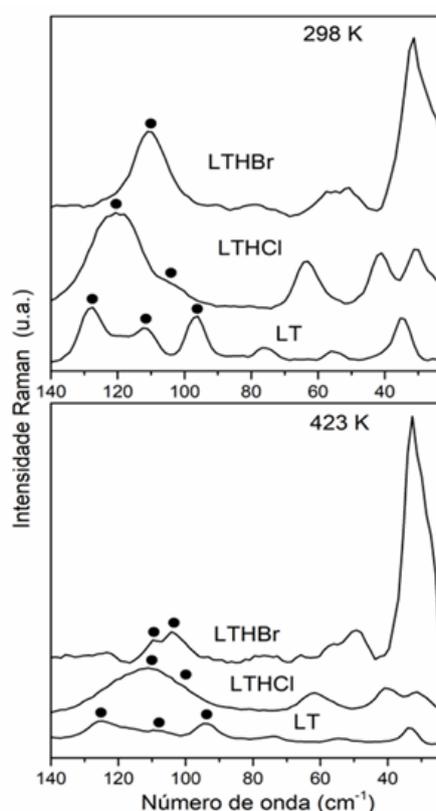
A-H...B-C	A...B (Å)	H...B (Å)	< A-H...B (°)
LT			
N-H ₂ ...O ₁ -C ₄	2,88	2,120	129,8
N-H ₄ ...O ₃ -C ₉	2,83	1,789	169,8
N-H ₃ ...O ₃ -C ₉	2,88	1,853	172,7
O ₁ -H ₁ ...O ₂ -C ₉	2,67	1,689	173,8
LTHCl			
N-H ₁ ...Cl	3,25	2,378	144,5
N-H ₅ ...Cl	3,45	2,471	161,8
N-H ₉ ...Cl	3,33	2,505	137,4
O ₃ -H ₂ ...Cl	3,05	2,078	165,6
O ₂ -H ₆ ...O ₃ -C ₈	2,62	1,609	170,7
N-H ₅ ...O ₁ -C ₁	2,90	2,420	108,0
LTHBr			
N-H ₁ ...Br	3,46	2,436	144,2
N-H ₅ ...Br	3,50	2,493	161,4
N-H ₉ ...Br	3,46	2,531	136,9
O ₃ -H ₂ ...Br	3,23	2,120	165,6
O ₂ -H ₆ ...O ₃ -C ₈	2,65	1,628	170,6
N-H ₅ ...O ₁ -C ₁	2,94	2,464	108,1

4.3– Espectroscopia Raman em alta temperatura

Para investigar a conexão entre propriedades vibracionais e decomposição térmica em mais detalhes, espectros Raman de LT, LTHCl e LTHBr foram adquiridos na região espectral de baixo número de onda, uma vez que a região de baixa energia do espectro, que na maioria dos casos está associada com os modos de rede, é muito sensível a mudanças nas interações intermoleculares. Para cristais de aminoácidos, os modos externos podem ser interpretados como fônons correspondendo a translações ou librações [125].

A Figura 4.4 apresenta os espectros Raman de LT, LTHCl e LTHBr na região do número de onda abaixo de 140 cm^{-1} em duas temperaturas selecionadas: 298 K e 423 K.

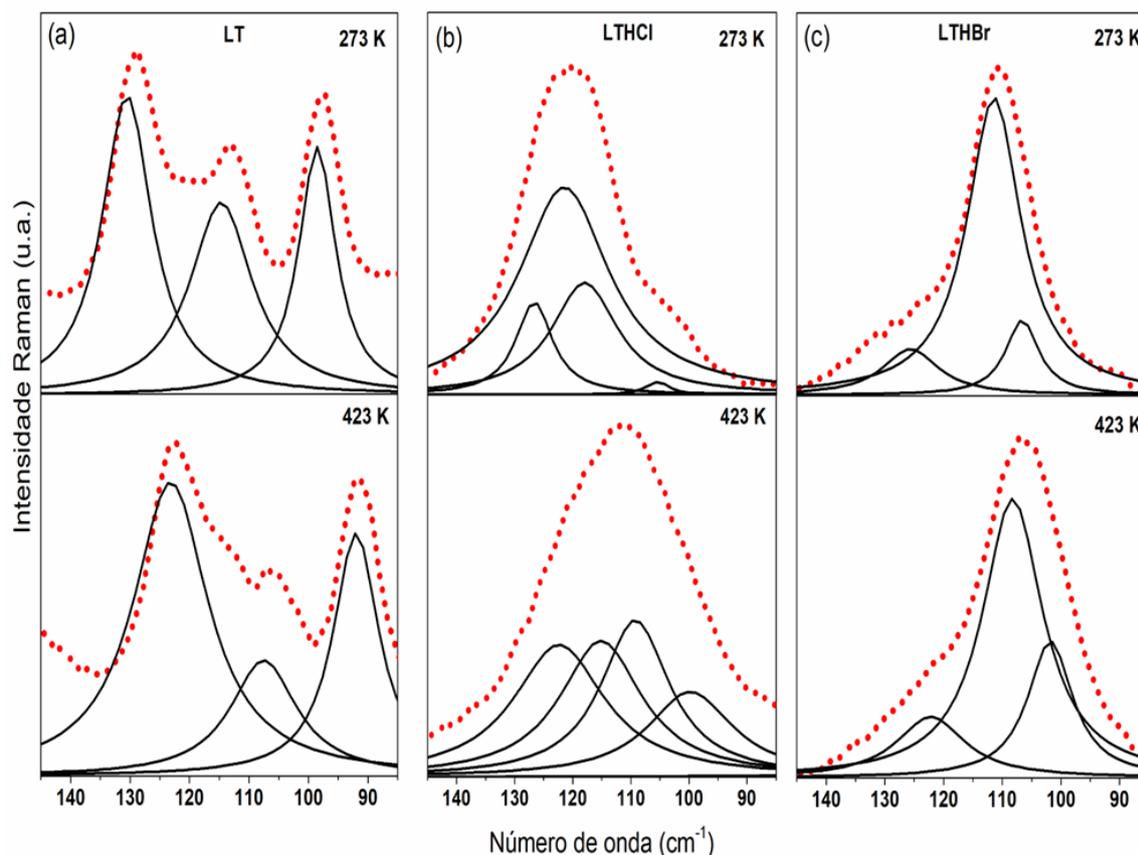
Figura 4.4 Espectros Raman de L-tirosina (LT) L-tirosina hidrocloreídrica (LTHCl) e L-tirosina hidrobromídrica (LTHBr) a 298 K e 423 K na região dos modos de rede.



Fonte: Autor, 2023.

Algumas bandas particulares, com números de onda semelhantes, são destacadas por círculos na Figura 4.4, e estão associados a vibrações semelhantes em todas as estruturas. O ajuste detalhado da curva para essas bandas Raman usando perfis de Lorentzianas é mostrado na Figura 4.5 em cor preta.

Figura. 4.5 Bandas Raman associadas à torção da molécula de (a) L-tirosina (LT), (b) L-tirosina hidrocloreídrica (LTHCl) e (c) L-tirosina hidrobromídrica (LTHBr) (ajuste com curva de Lorentz em preto).

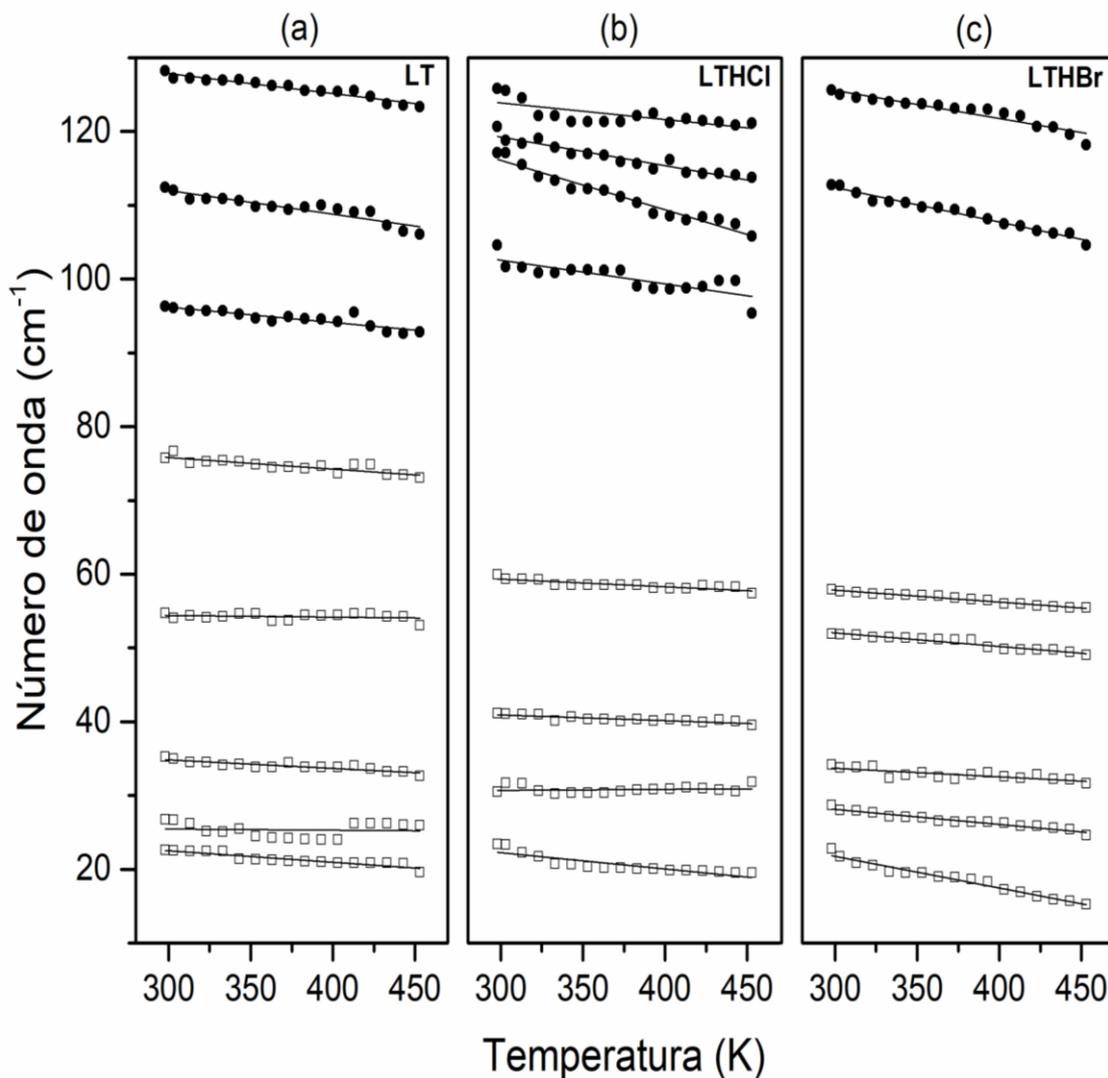


Fonte: Autor, 2023.

A dependência da temperatura dos modos com números de onda menores que 140 cm^{-1} é apresentada na Figura 4.6. As bandas destacadas pelos círculos na Figura 4.4 são representadas por círculos na Figura 4.6; as outras bandas são representadas por quadrados. Ajustamos todas as bandas de números de onda com funções lineares.

A equação linear $\omega = \omega_0 + \alpha T$ foi usada para ajustar a dependência da temperatura na Figura 4.6, onde ω_0 é a posição extrapolada do pico em 0 K, e $\alpha = d\omega/dT$ é o coeficiente de temperatura de primeira ordem. O melhor ajuste linear é plotado na Figura 4.6 como linhas sólidas. Entender equação linear $\omega = \omega_0 + \alpha T$ é importante porque ela permite quantificar a variação da frequência de vibração dos modos vibracionais com a temperatura. Essa variação é conhecida como efeito térmico e é uma propriedade intrínseca dos sistemas moleculares.

Figura 4.6 Dependência da temperatura do modo de rede do número de onda (ajuste linear) para (a) L-tirosina (LT), (b) cloridrato de L-tirosina hidrocloreídrica (LTHCl) e (c) bromidrato de L-tirosina hidrobromídrica (LTHBr).



Fonte: Autor, 2023.

Ao ajustar os dados experimentais utilizando essa equação linear, podemos determinar o valor do coeficiente de temperatura α , que indica a sensibilidade da frequência de vibração em relação à temperatura. Isso é útil para compreender o comportamento dos modos vibracionais e como eles podem ser afetados por mudanças na temperatura.

A Tabela 4.2 apresenta os valores $d\omega/dT$ para as bandas da Figura 4.4. Variações significativas dos valores α foram observadas para as bandas correspondentes a vibrações semelhantes e denotadas por um círculo. Pode-se observar na Tabela 4.2 que os valores de α são maiores para LTHCl e LTHBr. Para bandas denotadas por um quadrado, entre 20 e 80 cm^{-1} , em geral, pouca variação dos valores de α foi observada.

Tabela 4.2. Variação do número de onda em função da temperatura, $d\omega/dT$, para L-tirosina (LT), L-tirosina hidrocloreídrica (LTHCl) e L-tirosina hidrobromídrica (LTHBr).

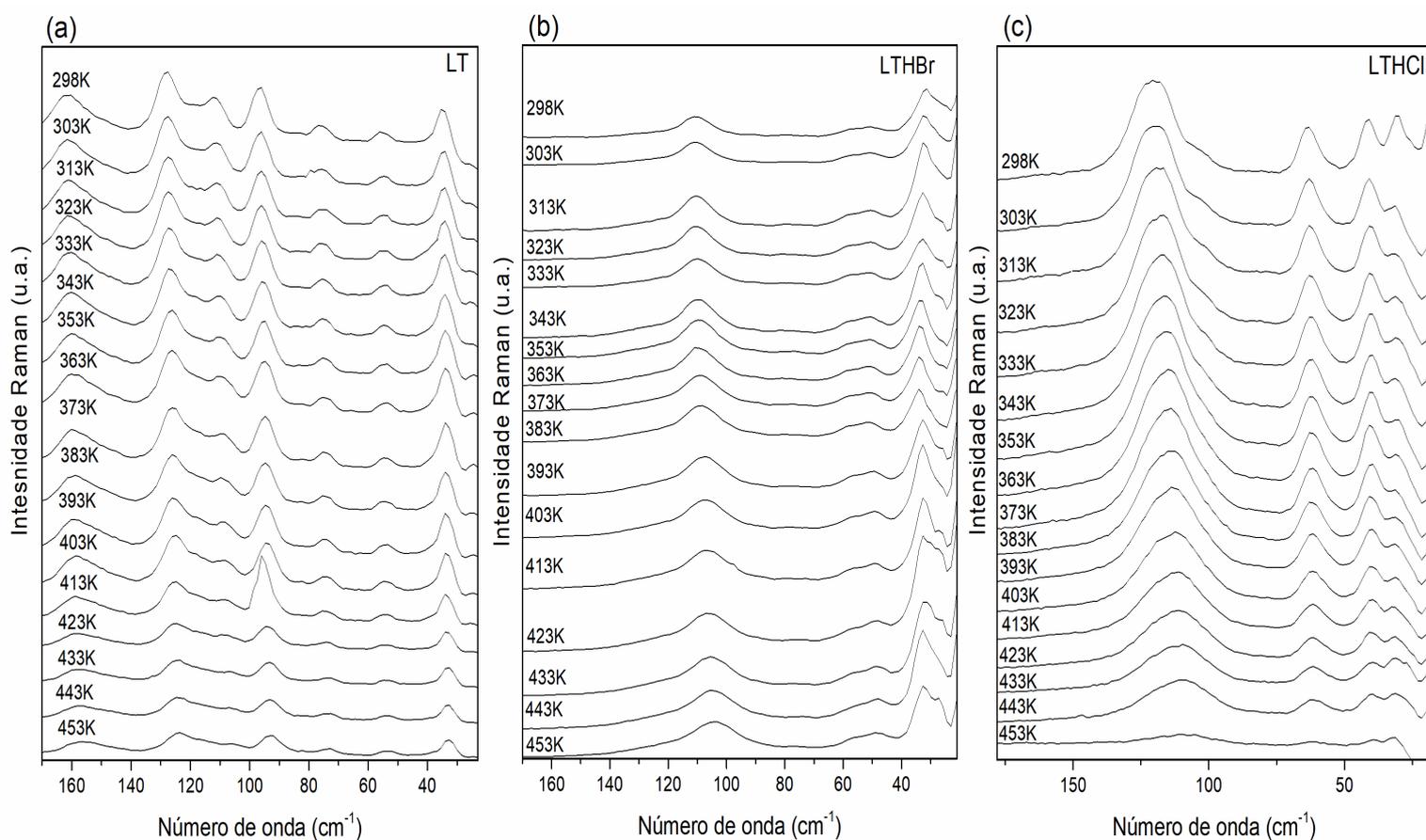
Modo	LT		LTHCl		LTHBr	
	ω (298 K)	$d\omega/dT$ ($\text{cm}^{-1} \text{K}^{-1}$)	ω (298 K)	$d\omega/dT$ ($\text{cm}^{-1} \text{K}^{-1}$)	ω (298 K)	$d\omega/dT$ ($\text{cm}^{-1} \text{K}^{-1}$)
□	23	-0,015	23	-0,03	23	-0,04
□	27	-0,002	30	-0,01	29	-0,02
□	35	-0,012	40	-0,01	34	-0,01
□	55	-0,002			52	-0,02
□	76	-0,02	61	-0,01	58	-0,02
●	96	-0,02	105	-0,03	107	-0,03
●	112	-0,03	117	-0,06	113	-0,05
●	128	-0,03	120	-0,07	125	-0,04
●			125	-0,02		

Discutimos agora um modelo físico simples correlacionando os modos vibracionais observados nos espectros Raman e o comportamento da ligação de hidrogênio. A região do número de onda entre 140 cm^{-1} e 80 cm^{-1} pode ser descrita como modos associados às ligações intermoleculares $\text{N} - \text{H} \cdots \text{X}$, onde $\text{X} = \text{O}$, Cl ou Br .

A dependência da temperatura do número de onda da banda denotada por um círculo sugere alta participação das ligações $\text{N} - \text{H} \cdots \text{X}$. Os valores α para $\text{X} = \text{Cl}$ e $\text{X} = \text{Br}$ (distâncias mais longas das ligações de hidrogênio, Tabela 4.1) variam mais fortemente do que aqueles para $\text{X} = \text{O}$ (distâncias mais curtas das ligações de hidrogênio, Tabela 4.1). Portanto, os valores de “círculo” para essas bandas estão correlacionados com os comprimentos das ligações $\text{N} - \text{H} \cdots \text{X}$ nas estruturas cristalinas (Tabela 4.2). Nesse ponto, notamos que a banda em 23 cm^{-1} tem um valor α semelhante aos valores das bandas registradas entre 140 cm^{-1} e 80 cm^{-1} , sugerindo que também tem uma contribuição de $\text{N} - \text{H} \cdots \text{X}$ ligações de hidrogênio. Por outro lado, as ligações $\text{O} - \text{H} \cdots \text{O}$ são os principais contribuintes para as bandas na região entre 80 cm^{-1} e 20 cm^{-1} ; no entanto, observamos que as mudanças de temperatura têm um pequeno efeito no número de ondas dessas bandas.

A Figura 4.7 mostra os espectros Raman na região de modos externos de LT, LTHCl e LTHBr na faixa de temperatura entre 298 K e 453 K. Isso sugere que a complexação (ou seja, a introdução de Br e Cl nas estruturas LTHCl e LTHBr) faz não modifica substancialmente as ligações O – H ••• O quando comparadas com o cristal LT. Além disso, é importante ressaltar que o número de onda de um modo pertencente ao LT em aproximadamente 25 cm^{-1} apresenta uma evolução da temperatura em forma de degrau. Tal comportamento foi previamente observado para duas bandas de DL-alanina associadas à torção de CH_3 e oscilação de CO_2^- [126].

Figura 4.7 Espectros Raman de (a) L-tirosina (LT), (b) L-tirosina hidrocloreídrica (LTHCl) e (c) L-tirosina hidrobromídrica (LTHBr) para todas as temperaturas na região dos modos de rede.



Fonte: Autor, 2023.

O estudo sobre DL-alanina indicou que o comportamento em degrau deve ser interpretado como uma mudança na conformação molecular devido a mudanças relacionadas às ligações de hidrogênio ao longo de uma direção específica. A investigação realizada no cristal de LT sugere que a evolução descontínua do número de onda de alguns modos (comportamento em degrau) originados do movimento da ligação de hidrogênio é característica não apenas do cristal de DL-alanina, mas pode ser uma propriedade de muitas estruturas de aminoácidos. Porém, mais estudos serão necessários para desvendar e generalizar tal achado.

Resumindo os parágrafos anteriores, os dados adquiridos neste estudo são consistentes com a hipótese de que há uma correlação entre ligações N – H ••• X à temperatura ambiente e bandas Raman específicas registradas entre 140 cm^{-1} e 80 cm^{-1} . As atribuições dos modos para os cristais de LT foram previamente estudadas e, em particular, as bandas Raman localizadas entre 140 cm^{-1} e 80 cm^{-1} foram associadas à torção da molécula de LT [50,94,127-129].

A ocorrência de vibrações torcionais do aminoácido com baixo número de onda confirma a interpretação de que tal região pode apresentar modos externos e internos [130]. Este resultado é consistente com o fato de que as interações de ligações de hidrogênio em cristais moleculares podem dar origem a vários tipos de dinâmica de fônons, como fônons ópticos de vida relativamente longa [131], solitons vibracionais [132] e condutividade térmica anômala [133].

Um estudo anterior afirmou que os modos de torção em LTHCl desempenham um papel importante no polimorfismo em alta pressão. Em um trabalho muito recente, a atribuição dos modos com base nos cálculos da teoria do funcional da densidade foi feita para o LTHCl, aumentando nosso entendimento das mudanças observadas em modos ativos Raman particulares [134]. As bandas de torção do cristal de LT apresentando inversão da intensidade relativa e alteração da inclinação $d\omega/dP$ entre 1,0 GPa e 1,5 GPa foram entendidas como alterações conformacionais das moléculas na célula unitária. O presente trabalho mostrou que os mesmos modos carregam informações fundamentais sobre o comportamento das ligações de hidrogênio e o processo de decomposição que ocorre no LT e seus sais.

Finalmente, discutimos dois pontos adicionais. O primeiro diz respeito à chamada interação hidrofóbica. Características dos aminoácidos aromáticos servem como uma sonda para entender o ambiente das cadeias de peptídeos, que desempenham papéis importantes nos processos bioquímicos relacionados a algumas doenças degenerativas [135]. Hernández

et al. [135] mostraram a existência de um dubleto, em $850/830\text{ cm}^{-1}$, que é característico do equilíbrio hidrofóbico / hidrofílico das interações envolvendo o anel fenol. De acordo com esse estudo, diferentes caracteres hidrofóbicos da tirosina podem ser inferidos a partir da proporção da intensidade do dubleto. Embora o estudo da interação hidrofóbica não tenha sido o objetivo principal do nosso estudo, podemos perceber que a relação entre os dois modos permanece aproximadamente constante em função da temperatura para as três amostras pulverizadas. Isso significa que o caráter hidrofóbico das interações aparentemente não muda durante o aquecimento e não há evidências de quebra de interações hidrofóbicas nos espectros Raman em nossos experimentos. Porém, a partir da razão da intensidade do dubleto a 298 K, o LTHCl e o LTHBr apresentam forte inversão em relação a LT. Assim, a interação hidrofóbica / hidrofílica provavelmente muda com a inserção de cloro e bromo na rede cristalina. Uma comparação da estrutura molecular entre LT e LTHCl, realizada por difração de nêutrons, evidenciou uma ligação de hidrogênio adicional de LTHCl associada ao anel fenol através da ligação C–H [89].

O segundo ponto diz respeito à possibilidade de compreender o caráter doador/aceitador das ligações hidrogênicas através dos dados espectroscópicos Raman. Quando uma ligação de hidrogênio é formada, a vibração de alongamento O–H é desviada para o vermelho (ou seja, a frequência do modo é observada a um valor mais baixo) [136–138]. Além disso, esses estudos anteriores mostraram que os desvios para o vermelho (*redshift*) induzidos nas moléculas doadoras são maiores do que aqueles nos aceitadores por causa da diminuição da força de ligação das ligações O–H do doador. No presente estudo sobre os três compostos LT, não foi possível obter espectros Raman na região espectral onde *stretching* O–H ocorre. Além disso, não conseguimos correlacionar o caráter doador/aceitador da ligação de hidrogênio com as bandas de baixo número de onda, o que deve ser tentado por causa desse aspecto interessante da ligação. Como consequência, embora uma discussão sobre a temperatura de decomposição térmica de compostos LT e sua conexão com o comprimento da ligação N – H \cdots X à temperatura ambiente foi possível, assim, nenhuma informação sobre o caráter doador/aceitador foi claramente obtida.

Este estudo forneceu algumas informações para descobrir uma conexão entre o processo de decomposição e as ligações de hidrogênio na estrutura cristalina da LT e seus sais. O processo de decomposição em LT, LTHCl e LTHBr parece ser dominado pelas ligações N – H \cdots X (X = O, Cl ou Br), enquanto as ligações O – H \cdots O parecem ter pequena participação nesse processo. As temperaturas de decomposição térmica de LT,

LTHCl e LTHBr estão diretamente conectadas ao comprimento das ligações N – H ... X à temperatura ambiente.

O comportamento dos modos vibracionais associados à torção da molécula de LT é consistente com um enfraquecimento dessas conexões favorecendo a quebra das ligações de hidrogênio no processo de decomposição. Quando uma molécula de LT sofre torção, ocorrem alterações na distribuição eletrônica e na geometria molecular. Essas mudanças podem afetar as ligações de hidrogênio presentes na molécula. As ligações de hidrogênio são forças intermoleculares fortes que mantêm as moléculas de LT unidas, essa ligação é de natureza eletrostática, com uma carga parcial positiva no átomo de hidrogênio e uma carga parcial negativa no átomo eletronegativo. Quando a molécula de LT sofre torção, os modos vibracionais associados a essa torção podem levar a um enfraquecimento das ligações de hidrogênio. Isso ocorre porque a torção pode alterar a geometria molecular, afastando os átomos envolvidos na ligação de hidrogênio e reduzindo a força da interação eletrostática entre eles. Consequentemente, o enfraquecimento das ligações de hidrogênio torna mais fácil a quebra dessas ligações no processo de decomposição. A energia necessária para romper as ligações de hidrogênio é reduzida, facilitando a separação das moléculas de LT e contribuindo para a decomposição do composto.

O comportamento dos modos vibracionais associados à torção da molécula de LT pode ser consistente com um enfraquecimento das conexões de hidrogênio, favorecendo a quebra dessas ligações no processo de decomposição. Uma vez que os modos vibracionais associados ao movimento libracional são importantes na análise dos processos de decomposição, um estudo detalhado da dinâmica da rede de materiais deste tipo - aminoácidos dopados e puros - pode ser muito útil para o desenvolvimento de um modelo de baixo - dinâmica de frequência e decomposição térmica de certos materiais com propriedades ópticas não lineares (NLO).

5. Capítulo 5: ALTAS PRESSÕES EM CRISTAIS DE L-TIROSINA HIDROBROMÍDRICA, L-TIROSINA E CÁLCULOS DFT

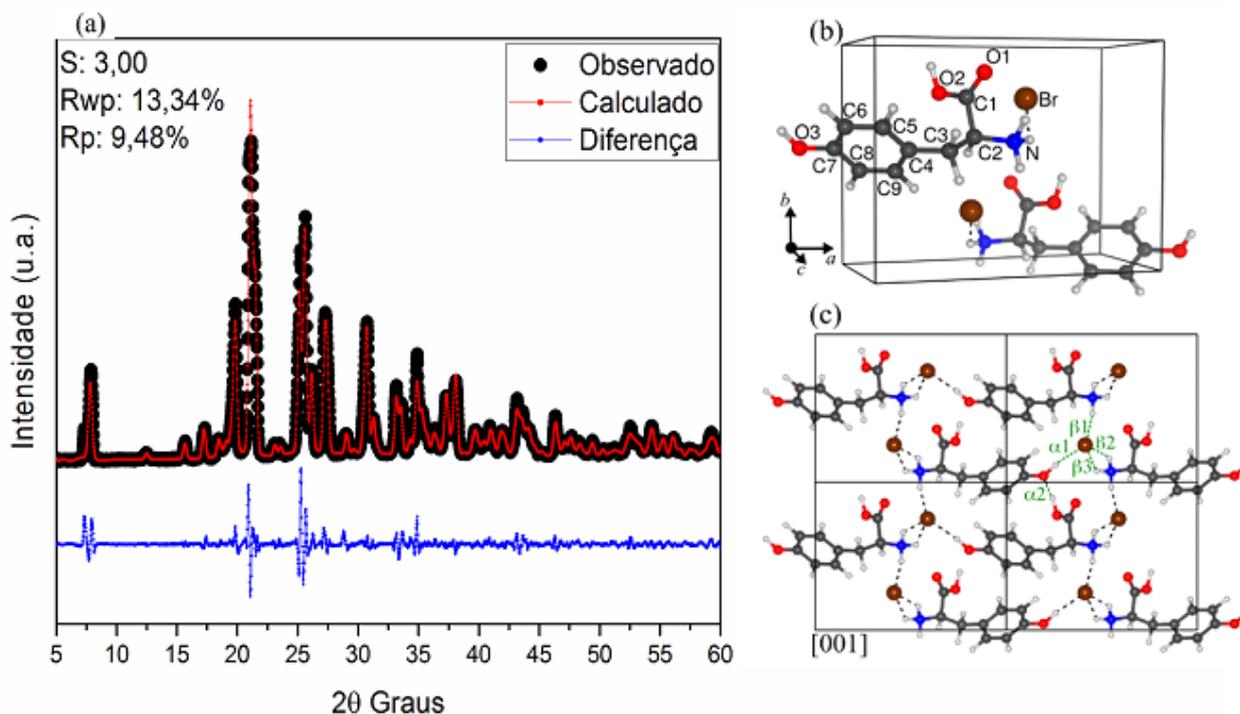
Apresentamos neste capítulo o estudo de altas pressões (0 a 8,1 GPa) e cálculos DFT no cristal de L-tirosina hidrobromídrica (LTHBr) onde as moléculas apresentaram alta flexibilidade na região do modo de rede sob pressão, além, do material apresentar transição de fase estrutural e transição de fase conformacional. Também mostramos um estudo do efeito da pressão hidrostática (0 a 5,9 GPa) nas propriedades vibracionais dos cristais de L-tirosina (LT), dando especial atenção às bandas na faixa espectral abaixo de 200 cm^{-1} , além de apresentarmos cálculos DFT que forneceram uma atribuição precisa dos modos. Além disso, o papel da cadeia lateral de aminoácidos na configuração da rede de ligações de hidrogênio e a estabilidade da estrutura também são discutidos neste capítulo.

Estes trabalhos geraram dois artigos publicados durante o doutorado <https://doi.org/10.1016/j.saa.2021.120142> e <https://doi.org/10.1016/j.jpccs.2023.111234>.

5.1 -DRX à temperatura ambiente na LTHBr

O refinamento pelo método de Rietveld e o difratograma registrado à temperatura ambiente para a amostra de pó de L-tirosina (LTHBr) ea comparação entre os valores observados e calculados de $R_{wp} = 13,34\%$, $R_p = 9,48\%$, e $S=3,00$ são mostrados na Figura 5.1(a). O cristal de LTHBr pertence ao grupo espacial $P2_1$ com duas moléculas por célula unitária de estrutura monoclinica, com parâmetros de rede $a=11,323(4)\text{ \AA}$, $b=9,086(3)\text{ \AA}$, $c=5,167(3)\text{ \AA}$ e $\beta=91,211(3)^\circ$. Na Figura 5.1(b) mostramos a célula unitária monoclinica da LTHBr e na Figura 5.1(c) a apresentamos as seis ligações de hidrogênio ($\delta 1$ a $\delta 6$) que mantém a rede cristalina conectada. De acordo com refinamento Rietveld, os parâmetros da rede e o grupo espacial estão em concordância com os valores encontrados na literatura [123,138].

Figura 5.1 Difratoograma refinado a temperatura ambiente da LTHBr pelo método de Rietveld. (b) célula unitária monoclinica da LTHBr. (c) Super célula 2x2 ao longo do eixo [001] mostrando as seis ligações de hidrogênio ($\delta 1$ a $\delta 6$) que mantém a rede do cristal unida.



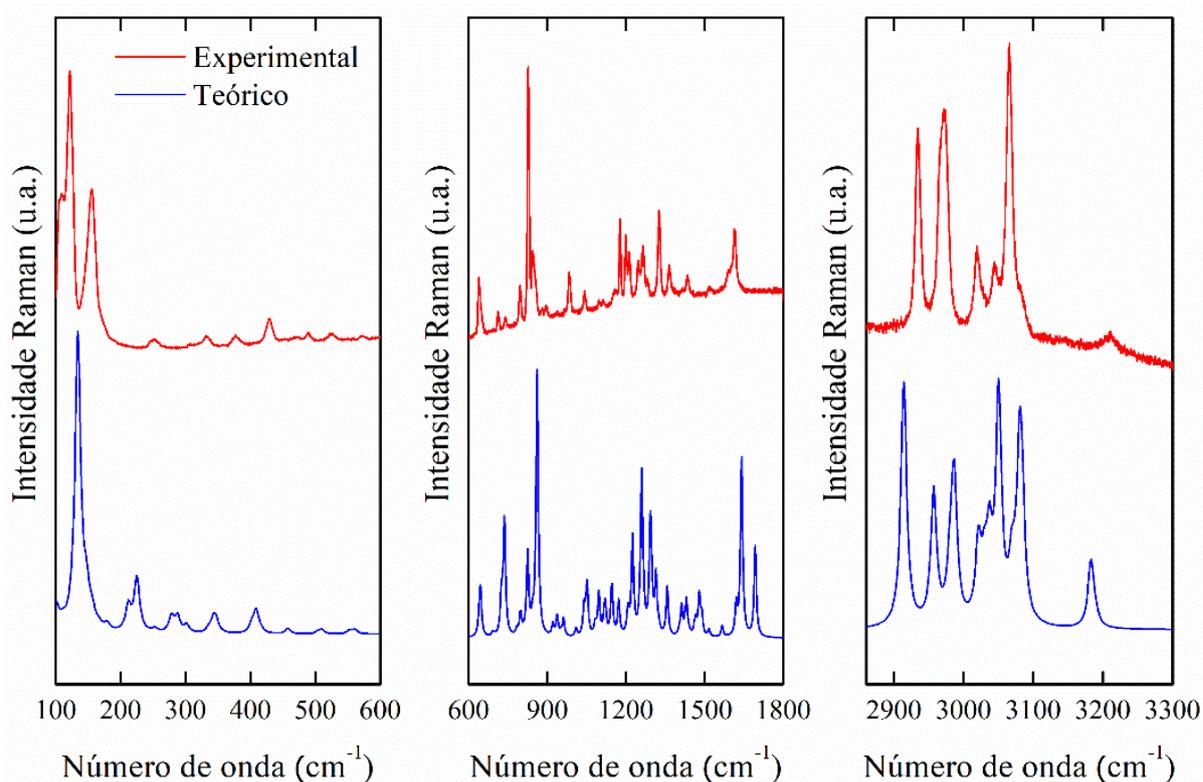
Fonte: Autor, 2023.

Na Figura 5.1(c) temos a super célula 2x2 é mostrado ao longo da direção [001], onde é possível notar as seis ligações de hidrogênio (HB's). Onde as HB's as mais fortes de todas são as ligações convencionais (por exemplo, $\text{OH}\cdots\text{O}$ e $\text{OH}\cdots\text{N}$), assim, as ligações $\text{OH}\cdots\text{X}$ ($\text{X} = \delta, \alpha, \beta$) formadas pela aproximação de um doador de prótons à nuvem de elétrons π acima do sistema aromático sejam um pouco mais fracas, elas representam, no entanto, uma classe importante de interações estabilizadoras.

5.2 Cálculos DFT na LTHBr

Antes de investigar as propriedades vibracionais da LTHBr sob condições de alta pressão, primeiro consideramos as propriedades estruturais obtidas a partir de cálculos DFT. Os parâmetros da rede de equilíbrio e do volume celular estão de acordo com o resultado experimental. A Figura 5.2(a), (b) e (c) mostra os Espectros Raman experimental (linha vermelha) e teórico (linha azul) de L-tirosina hidrobromídrica em temperatura ambiente para faixas espectrais de número de onda (a) 100-600, (b) 600-1800 e (c) 2860-3300 cm^{-1} .

Figura 5.2 Espectros Raman experimental (linha vermelha) e teórico (linha azul) do cristal de L-tirosina hidrobromídrica para as faixas espectrais de número de onda (a) 100-600, (b) 600-1800 e (c) 2860-3300 cm^{-1} .



Fonte: Autor, 2023.

Como pode ser visto na Tabela 5.1, os parâmetros de rede relaxados a, b e c se desviam de 1,5 – 4,4 % dos valores experimentais, enquanto o ângulo β apresentou uma ligeira redução de cerca de 1,3%. Como consequência, o volume relaxado é cerca de 9,6% menor que o experimental. Esse resultado é esperado uma vez que a LDA funcional geralmente superestima as forças interatômicas, reduzindo seus comprimentos de vínculo e, conseqüentemente, seus parâmetros de rede [139,140].

Tabela 5.1 Parâmetros de rede otimizados da LTHBr em nível DFT-LDA, em comparação com os obtidos experimentalmente.

Parâmetros de rede	DFT-LDA	Experimental	Δ (%)
a (Å)	11,154	11,323	-1,49
b (Å)	8,708	9,086	-4,17
c (Å)	4,943	5,167	-4,34
β (°)	90,033	91,211	-1,29
V (Å ³)	480,064	531,466	-9,67

Neste ponto, também é importante comparar os comprimentos de ligação e os ângulos de ligação da LTHBr obtidos a partir do cálculo com os respectivos parâmetros de equilíbrio dos sistemas correlacionados. A Tabela 5.2 mostra uma comparação entre os comprimentos de ligação otimizados e os ângulos de ligação computados na LDA com os relatados para o sistema monoclinico de L-tirosina hidrocloreídrica (LTHCl) no mesmo nível da teoria [134].

Tabela 5.2 Cálculo DFT/LDA para os parâmetros geométricos (comprimentos de ligação em Å, ângulos em °) de LTHBr e LTHCl.

Comprimentos de ligação (Å)	LDA/LTHBr	LDA/LTHCl [138]	Δ (%)
C1-C2	1,50	1,50	0,27
C2-C3	1,52	1,52	-0,15
C3-C4	1,49	1,48	0,09
C4-C5	1,38	1,39	-0,01
C5-C6	1,38	1,38	0,03
C6-C7	1,38	1,38	-0,04
C7-C8	1,38	1,39	-0,01
C8-C9	1,38	1,38	-0,07
C1-O1	1,22	1,23	-0,50
C1-O2	1,30	1,30	0,43
C7-O3	1,36	1,36	0,03
C2-N	1,46	1,46	-0,07
α 1(O3-H...Br)	2,09	1,89	10,48
α 2(O2-H...O3)	1,47	1,45	1,58
β 1(N-H ¹ ...Br)	2,28	2,05	11,54
β 2(N-H ² ...Br)	2,37	2,20	7,84
β 3(N-H ³ ...Br)	2,54	2,86	-11,32
Ângulo de ligação (°)			
C1-C2-C3	109,1	108,4	0,64
C2-C3-C4	113,5	115,4	-1,64
C3-C4-C5	120,7	120,1	0,47
C4-C5-C6	121,4	121,5	-0,07
C5-C6-C7	119,3	119,3	-0,01
C6-C7-C8	120,4	120,3	0,05
C7-C8-C9	119,5	119,6	-0,05

C2-C1-O1	121,7	121,0	0,55
O1-C1-O2	126,2	126,2	0,02
C6-C7-O3	122,1	121,7	0,35
C1-C2-N	108,8	109,6	-0,77
$\alpha 1(O3-H \cdots Br)$	164,0	168,3	-2,55
$\alpha 2(O2-H \cdots O3)$	171,5	172,0	-0,28
$\beta 1(N-H^1 \cdots Br)$	167,5	165,3	1,32
$\beta 2(N-H^2 \cdots Br)$	143,0	143,9	-0,64
$\beta 3(N-H^3 \cdots Br)$	132,4	116,5	13,72

Como pode ser visto, em geral, os desvios no comprimento da ligação são negligíveis. No entanto, uma diferença maior nos comprimentos de ligação carboxílica C-O (~ 0,5 %) é encontrada entre os cristais de LTHBr e LTHCl. Além disso, as distâncias de ligação de hidrogênio na LTHBr são muito maiores (1,5 – 10,5 %) do que as encontradas no cristal de LTHCl, com exceção de $\beta 3(N-H^3 \cdots Br)$, que é 11,32 % menor. Curiosamente, um comportamento semelhante é observado ao longo dos ângulos de ligação. Os desvios notáveis, ou seja, os ângulos estão relacionados ao grupo carboxil C2-C1-O1 (0,55 %) e ângulos de ligação de hidrogênio.

Em particular, no sistema LTHBr, o ângulo de ligação associado com $\beta 3(N-H^3 \cdots Br)$ 132,4°, enquanto o ângulo correspondente em LTHCl é bem menor, em torno de 116,6°. É importante notar que o raio atômico do cloro (0,97Å) é menor que o do bromo (1,12Å) e, conseqüentemente, em nossos cálculos, isso parece afetar profundamente as interações de ligação de hidrogênio entre a L-tirosina e o íon Br em comparação com o sistema LTHCl. Esses resultados indicam que devem ser encontradas propriedades estruturais e vibracionais específicas, como será discutido posteriormente, ou seja, os cristais LTHBr sob condições de alta pressão.

A Tabela 5.3 mostra as atribuições do modo para o cristal LTHBr. As atribuições obtidas pelo espectro teórico estão de acordo com algumas referências relacionadas aos cristais LTHBr [123].

Tabela 5.3 Análise de modo selecionado: posições da banda Raman observadas (ω_{exp}), números de onda vibracionais calculados (ω_{cal}), atribuições para o cristal de L-tirosina hidrobromídrica.

ω_{exp} (cm ⁻¹)	ω_{cal} (cm ⁻¹) ^a	sim ^c	Atribuições ^b	ω_{exp} (cm ⁻¹)	ω_{cal} (cm ⁻¹) ^a	sim ^c	Atribuições ^b
106	111	B	t(O3...HO2C1O1)	1041	1097	B	v(C2N) + δ (C3H2) + δ_{ring} (CH)
123	134	A	δ_{ring} (CC)	1154	1207	A	v(C3C4) + δ (C3H2) + δ_{ring} (CH) + δ (O3H) + δ (O2H)
157	225	A	ρ (NH3)	1178	1225	A	δ (C2H) + δ (C3H2) + δ_{ring} (CH) + δ (O3H) + δ (O2H)
248	278	A	τ (NC2C1O2)	1200	1260	A	δ_{ring} (CH) + v(C7O3) + v(C1O2)
333	347	A	ϕ (NC2C3C4) + δ (NH3)	1213	1265	A	δ (C2H) + δ (C3H2) + v(C7O3) + v(C1O2)
378	409	A	τ_{ring} (CC) + τ (NC2C3C4) + ρ (NH3)	1247	1293	A	δ_{ring} (CH) + δ (O3H) + δ (O2H)
430	458	B	tw _{ring} (CC) + v(O3...HO2)	1264	1314	A	δ_{ring} (CH) + δ (O3H) + δ (O2H)
488	510	B	wag _{ring} (CC) + v(O3...HO2)	1326	1357	B	wag(C3H) + wag(NH3) + δ (O3H) + δ (O2H)
525	553	A	wag _{ring} (CH) + v(O3...HO2)	1364	1412	A	v _{ring} (CC) + sc(C3H)
640	645	A	ρ (C3H2) + δ (O3H) + τ (O1-C1-C2-C3)	1434	1479	B	sc(NH ₃)
713	736	A	wag _{ring} (CC)	1588	1621	A	v _{ring} (CC)
742	797	A	wag _{ring} (CH)	1616	1694	B	sc(NH ₂) + v(O1C1)
797	825	A	wag _{ring} (CH)	2934	2914	A	vs(C3H2) + v(C2H)
828	861	A	wag _{ring} (CC) + sc(O1C2O2)	2971	2957	B	va(C3H2) + v(C2H)
848	863	B	wag _{ring} (CC) + sc(O1C2O2)	3020	2987	B	v(O2H) + v(O3H) + va(NH)
879	921	B	wag _{ring} (CC) + ρ (C3H2) + ρ (NH ₂)	3043	3037	B	v(O3H) + v(C9H)
894	937	A	wag _{ring} (CC) + ρ (C3H2) + ρ (NH ₂)	3066	3050	A	v(O3H) + vs(NH3)
982	1052	B	δ (C2H) + tw(C3H2) + δ (O3H) + δ (O2H)	3209	3183	A	v(NH)

^aCalculado com a abordagem DFT-LDA.

^bNomenclatura: τ = torsion; δ = bending; sc = scissoring; tw = twisting; ϕ = out-of-plane; wag = wagging; v = stretching; ρ = rocking; v_{as} = stretching assimétrico; v_s = stretching simétrico.

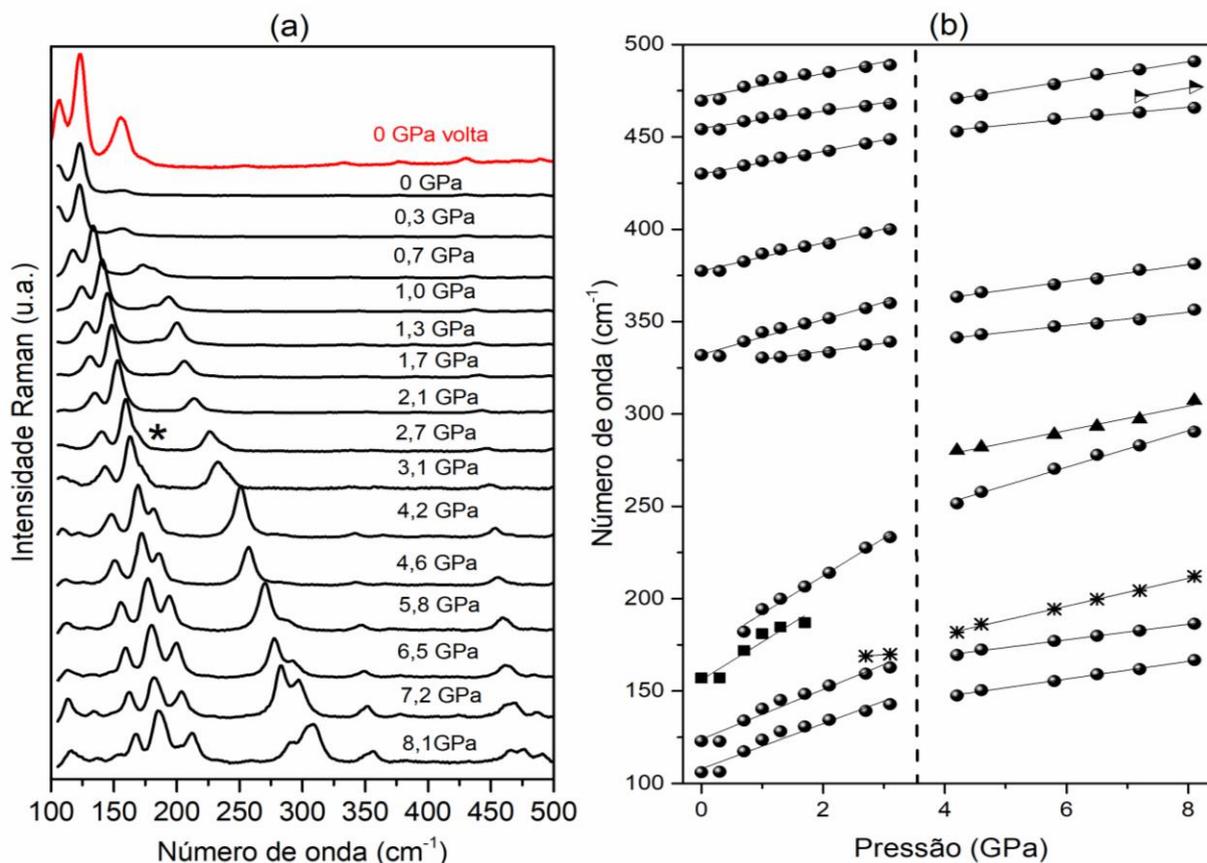
^cOs modos vibracionais pertencentes às representações irredutíveis A e B não são degenerados.

Esses resultados indicam que propriedades estruturais e vibracionais particulares devem ser encontradas, como discutido abaixo, sob condições de alta pressão nos cristais de LTHBr.

5.3 Espectroscopia Raman em alta pressão na LTHbr

Neste tópico, mostramos as medidas espectroscópicas Raman de alta pressão realizadas no cristal LTHBr na faixa de 0,0 a 8,1 GPa. Chamamos de R1 a região que compreende a faixa espectral de 100 cm^{-1} a 500 cm^{-1} . Como mostrado em Figura 5.3(a), a banda mais forte em 123 cm^{-1} (*bending* do anel CC) permanece até a pressão final de 8,1 GPa, diferente do modo correspondente em LTHCl [134], que sofre uma grande perda de intensidade com pressão crescente. Na Figura 5.3(a), também mostramos o espectro de descompressão em vermelho.

Figura 5.3 (a) Espectros Raman do cristal de LTHBr sob pressões para a região espectral: $100\text{-}500\text{ cm}^{-1}$ e (b) Números de onda vs. gráficos de pressão de LTHBr para a região espectral: $100\text{-}500\text{ cm}^{-1}$.



Fonte: Autor, 2023.

Na pressão de 2,7 GPa, uma banda aparece a aproximadamente 169 cm^{-1} , esta banda é indicada por um asterisco nas Figuras 5.3(a) e 5.3(b). À medida que a pressão aumenta, esta banda ganha intensidade considerável quando comparada com a maioria das outras na

região. O modo fraco em 157 cm^{-1} (*rocking* NH_3), cujos números de ondas são indicados por quadrados na Figura 5.3(b), diminui em intensidade até desaparecer a 2,0 GPa. Mas antes disso, outro modo aparece em 181 cm^{-1} quando uma pressão de 0,7 GPa é atingida, e a 1,0 GPa esses dois modos (157 e 182 cm^{-1}) sofrem uma inversão em suas intensidades relativas.

Em 4.2 GPa, o mesmo modo que apareceu em 0,7 (181cm^{-1}) ganha ainda mais intensidade e se torna mais estreito e, em seguida, um ombro aparece em torno de 280 cm^{-1} (a 5,8 GPa), cujos números de formas de onda são indicados por triângulos na Figura 5.3(b). Estes dois modos invertem suas intensidades em 8,1 GPa. Além disso, os altos valores do $d\omega/dP$ (12,2, 13,5, 14,5 e $20,3\text{ cm}^{-1} / \text{GPa}$) dos modos em 106, 123, 157 e 182 cm^{-1} , respectivamente, demonstram alta sensibilidade desses modos ao aumento da pressão.

Outro ponto importante a ser destacado é a mudança na inclinação dessas bandas entre pressões de 3,0 e 4,0 GPa. Esse tipo de comportamento está atualmente associado a transições de fase. Todos esses resultados são mostrados na Figura 5.3(b) e Tabela 5.4; esta tabela mostra os valores para ω_{exp} , ω_0 e α para o ajuste linear $\omega = \omega_0 + \alpha P$ do cristal LTHBr em diferentes faixas de pressão e para todas as regiões espectrais.

Tabela 5.4 Valores para ω_{exp} , ω_0 e α para o ajuste linear $\omega = \omega_0 + \alpha P$ do cristal LTHBr em diferentes faixas de pressão e para todas as regiões.

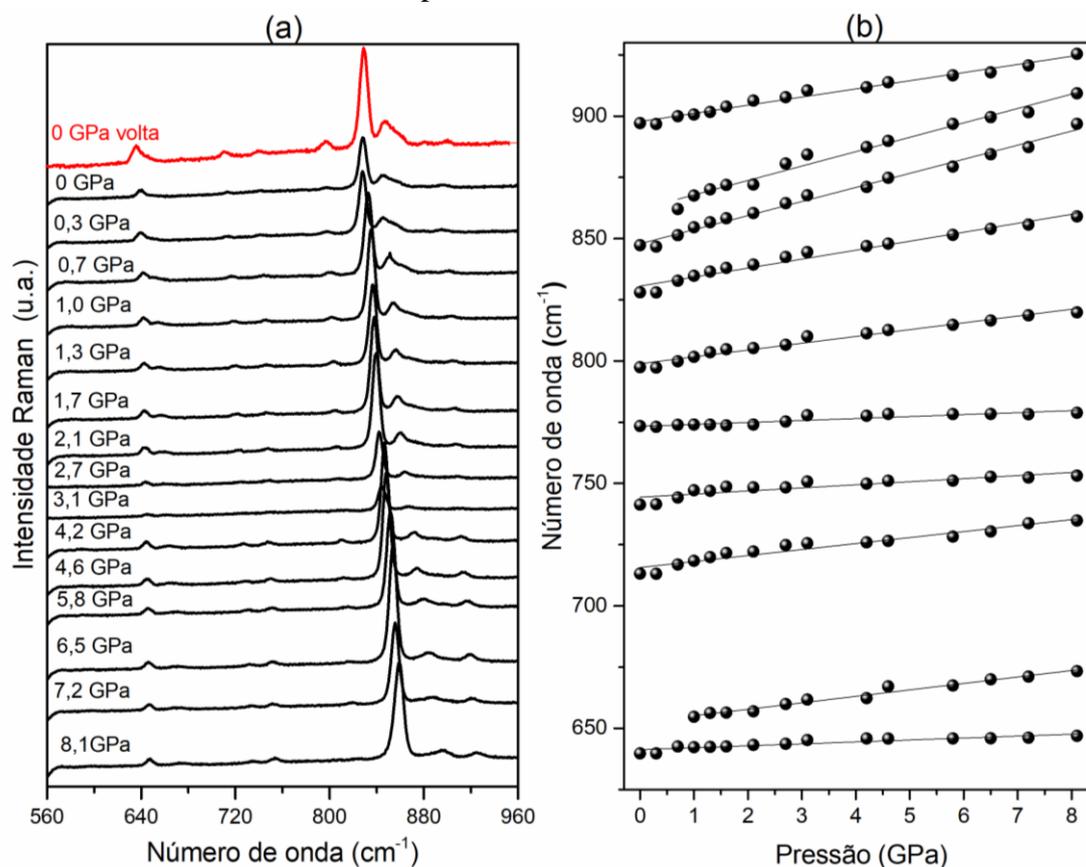
ω_{exp} , (cm^{-1})	ω_0 (cm^{-1})	α ($\text{cm}^{-1}/\text{GPa}$)	Intervalo de pressão (GPa)
106	108	12,2	0,0-3,0
148	127	4,8	4,0-8,1
123	124	13,5	0,0-3,0
170	152	4,2	4,0-8,1
157	160	14,5	0,0-2,1
181	199	-1,14	4,0-8,1
169	162	2,35	2,7-3,0
198	150	7,5	4,0-8,1
182	172	20,3	0,7-3,0
251	211	9,9	4,0-8,1
280	251	6,6	4,0-8,1
248	244	6,0	0,0-8,1
332	336	6,3	0,0-8,1
378	381	6,4	0,0-8,1
430	433	4,5	0,0-8,1
454	457	4,6	0,0-8,1
470	476	5,1	0,0-8,1
489	494	3,6	0,0-8,1
525	531	4,6	0,0-8,1
640	641	0,8	0,0-8,1
655	652	2,6	1,0-8,1

713	716	2,4	0,0-8,1
741	744	1,3	0,0-8,1
773	773	0,8	0,0-8,1
797	798	2,8	0,0-8,1
830	831	3,7	0,0-8,1
847	848	5,7	0,0-8,1
862	862	5,9	0,7-8,1
897	898	3,3	0,0-8,1
983	986	3,2	0,0-8,1
982	986	3,2	0,0-8,1
1041	1049	4,1	0,0-8,1
1071	1080	5,3	0,0-8,1
1155	1148	1,8	0,0-8,1
1178	1180	1,9	0,0-8,1
1200	1202	1,8	0,0-8,1
1213	1214	2,9	0,0-8,1
1247	1251	4,2	0,0-8,1
1265	1269	3,6	0,0-8,1
1290	1292	0,5	0,0-8,1
1417	1416	-0,52	0,7-8,1
1441	1440	3,2	0,0-8,1
1458	1458	4,3	0,0-8,1
1523	1522	2,6	0,7-8,1
1586	1585	1,7	0,0-8,1
1613	1608	2,8	2,1-8,1
1616	1613	2,1	0,0-8,1
2855	2853	12,8	0,0-3,1
2902	2901	-1,83	4,2-,8,1
2934	2935	6,2	0,0-3,1
2953	2941	3,9	4,2-,8,1
2965	2971	5,0	0,0-8,1
3021	3022	5,7	0,0-8,1
3066	3068	6,3	0,0-8,1

Seria instrutivo comparar o comportamento dos espectros Raman das bandas dos cristais de L-tirosina hidrobromídrica (LTHBr) e L-tirosina hidrocloreídica (LTHCl) sob pressão. Destacamos os seguintes pontos: a) para o cristal LTHBr, enquanto a banda mais forte permanece até 8,1 GPa (ainda como a banda mais forte), para o cristal LTHCl a banda correspondente perdeu intensidade rapidamente e por 3,5 GPa esta banda já tem intensidade muito baixa. b) Mudança de inclinação $d\omega/dP$ para LTHBr entre 3,0 e 4,0 GPa, enquanto para LTHCl ocorre entre 1,0 e 1,5 GPa. Enquanto novas bandas são observadas para LTHBr ($P > 3,1$ GPa), nenhuma nova banda foi observada para LTHCl mesmo em toda a faixa de pressão. Com base nas características acima de ambos os cristais, propomos uma transição

de fase estrutural sofrida pelo cristal LTHBr de 3,1 para 4,2 GPa e uma transição conformacional de 5,8 GPa para 8,1 GPa. Tendo em vista a similaridade estrutural desses dois cristais, a alteração dos haletos parece desempenhar um papel importante no comportamento das transições de fase induzidas por pressão para esses tipos de cristais.

Figura 5.4 (a) Espectros Raman do cristal de LTHBr sob pressões para a região espectral: 560-960 cm^{-1} e (b) Números de onda vs. gráficos de pressão de LTHBr para a região espectral: 600-960 cm^{-1} .



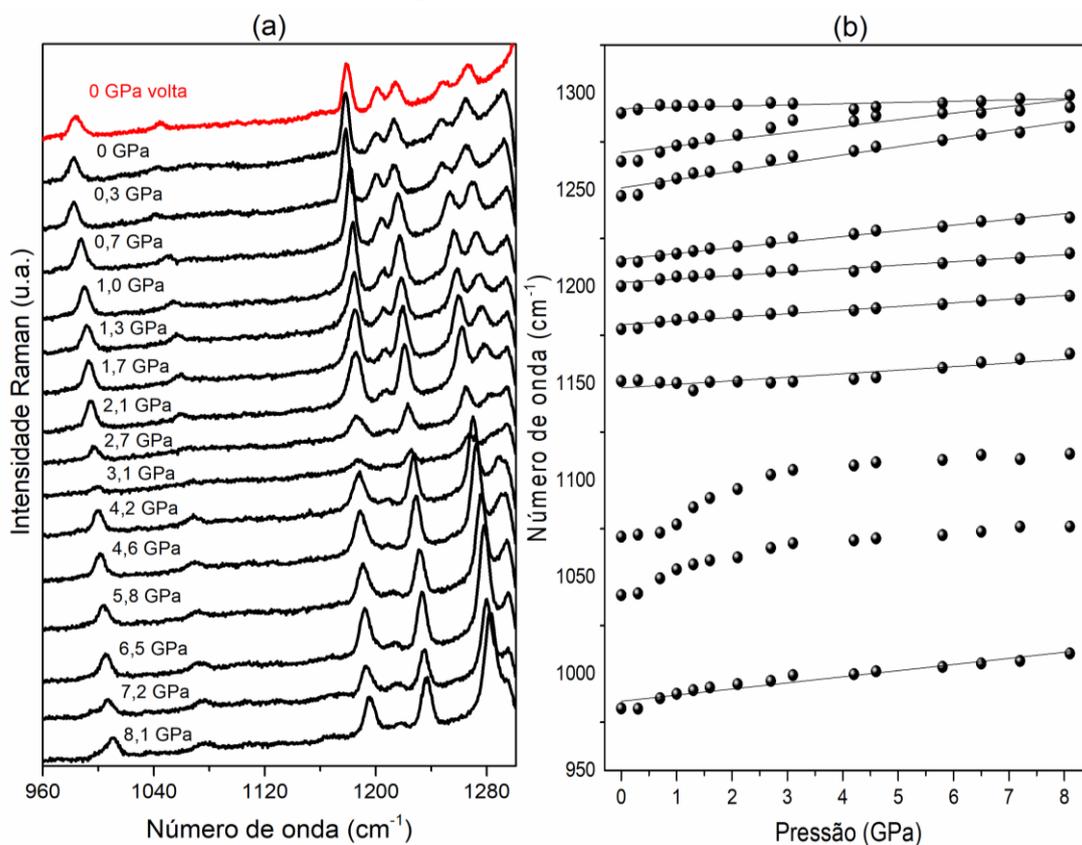
Fonte: Autor, 2023.

A região da faixa espectral de 560 cm^{-1} a 960 cm^{-1} foi chamada de R2. Figura 5.4(a) apresenta o espectro Raman do cristal LTHBr na faixa de pressão de 0,0 a 8,1 GPa e uma faixa espectral de 560 - 960 cm^{-1} . A Figura 5.4(b) mostra o comportamento do número de ondas em função da pressão para a faixa de 600 a 960 cm^{-1} . A região R2 apresenta bandas associadas à combinação de vibrações a 640 cm^{-1} (*rocking* C3H2 + *bending* O3H + torção O1-C1-C2-C3) e para *wagging* do anel CC em 713 cm^{-1} . Além disso, as bandas são observadas a 742 cm^{-1} (*wagging* do anel CH), a 797 cm^{-1} (*wagging* do anel CH), a 828 cm^{-1} (CC *wagging* + *scissoring* O1C2O2) o modo mais intenso da região, a 848 cm^{-1} (CC *wagging* + *scissoring* O1C2O2). Outras bandas são observadas em 879 cm^{-1} (*wagging* do anel CC + *rocking* C3H2 + *rocking* NH2) e 894 cm^{-1} (*wagging* o anel CC + *rocking* C3H2 + *rocking*

NH₂). As bandas para esta região espectral apresentaram baixos valores de $d\omega/dP$ quando comparadas com as bandas nos modos de número de ondas da região R1. Não há mudanças consideráveis associadas a esta faixa espectral. Portanto, poucas mudanças relacionadas aos modos, exceto os ganhos de intensidade da banda mais forte com o aumento da pressão. Por outro lado, a banda equivalente no cristal LTHCl mostrou uma perda de intensidade com pressão crescente. Além disso, os espectros não apresentaram mudanças significativas com o aumento da pressão.

As Figuras 5.5(a) e 5.5(b) mostram a região R3 na faixa de pressão de 1 atm a 8,1 GPa e uma faixa espectral de 960 a 1300 cm^{-1} e o comportamento do número de ondas em função da pressão para a faixa de 950 a 1300 cm^{-1} , respectivamente. Em vermelho o espectro de descompressão.

Figura 5.5 (a) Espectro Raman do cristal de LTHBr sob pressões para a região espectral: 960-1300 cm^{-1} e (b) Número de onda vs. gráficos de pressão de LTHBr para a região espectral: 950-1350 cm^{-1} .



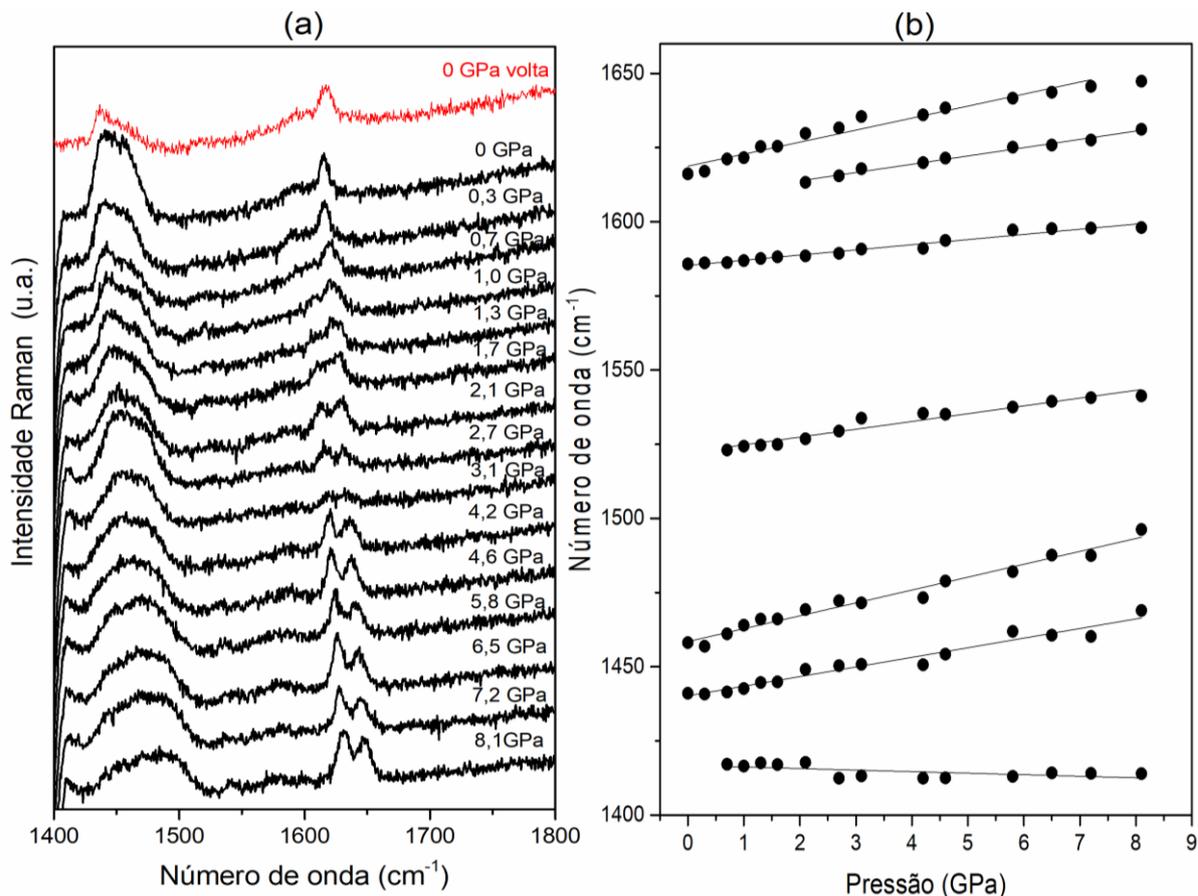
Fonte: Autor, 2023.

Esta região apresenta bandas associadas aos modos a 982 cm^{-1} (*bending* C2N + *twisting* C3H2 + *bending* O3H + *bending* O2H), 1041 cm^{-1} (*stretching* C2N + *bending* C3H2 + *bending* do anel CH), 1154 cm^{-1} (*stretching* C3C4 + *bending* C3H2 + *bending* do anel CH + *bending* O3H + *bending* O2H), e também uma banda intensa a 1178 cm^{-1} (*bending* C2H + *bending* C3H2 + *bending of ring* CH + *bending* O3H + *bending* O2H) que diminui sua intensidade com aumento da pressão. A banda em 1213 cm^{-1} (*bending* C2H + *bending* C3H2 + *stretching* C7O3 + *stretching* C1O2) à pressão ambiente diminui de intensidade até que quase desapareça a 8,1 GPa de pressão. Os dois modos vizinhos em 1247 cm^{-1} (*bending* do anel CH + *bending* O3H + *bending* O2H), 1265 cm^{-1} (*bending* do anel CH + *bending* O3H + *bending* O2H), exibem comportamento que reforça a evidência de transição de fase conformacional, uma vez que essas bandas a 1,0 GPa invertem suas intensidades.

A banda a 1247 cm^{-1} tem uma intensidade fraca no espectro a 1 atm, enquanto este mesmo modo se torna o mais forte a 8,1 GPa. Além dessa banda ganhar intensidade, ela sofre mudanças significativas com aumento de pressão quando comparada com a banda vizinha com o maior número de ondas. A partir da Tabela 3, a banda a 1247 cm^{-1} está associada ao *bending* do anel CH + *bending* O3H + *bending* O2H e, portanto, participa da rede de ligação de hidrogênio. Portanto, alterar a configuração da ligação de hidrogênio pode desencadear anomalias relacionadas a esta banda.

As Figuras 5.6(a) e 5.6(b) mostram a região R4 na faixa de pressão de 1 atm a 8,1 GPa e a faixa espectral $1400 - 1800\text{ cm}^{-1}$ e o comportamento do número de ondas em função da pressão para a faixa espectral de 1400 a 1660 cm^{-1} , respectivamente. Em vermelho o espectro de descompressão na Figura 5.6(a).

Figura 5.6 (a) Espectro Raman do cristal de LTHBr sob pressões para a região espectral: 1400 - 1800 cm^{-1} e (b) Número de onda vs. gráficos de pressão de LTHBr para a região espectral: 1400 a 1660 cm^{-1} .

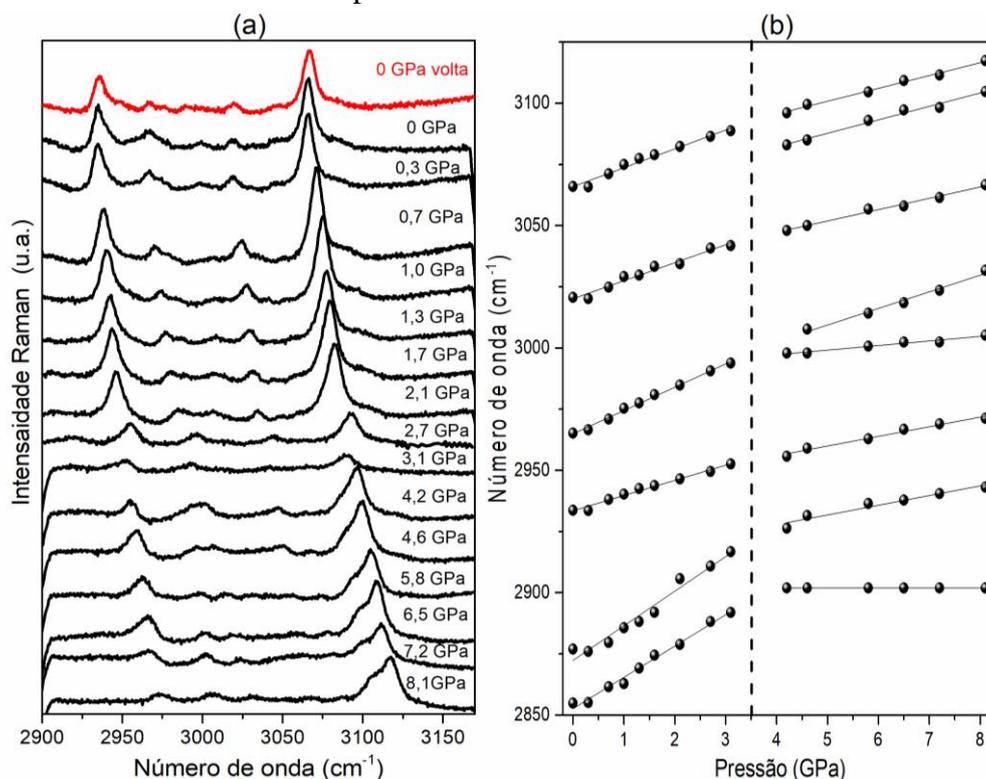


Fonte: Autor, 2023.

Esta região apresenta banda em 1434 cm^{-1} associada ao *scissoring* do NH_3 . Essas duas bandas vizinhas formam a maior banda da região. A banda fraca em 1588 cm^{-1} (*stretching* do anel CC) e a banda em 1616 cm^{-1} (*scissoring* NH_2 + *stretching* O1C1) inicialmente em pressão ambiente, invertem visualmente suas intensidades para $P > 2,7 \text{ GPa}$. Portanto, esses dupletos evidenciaram diferentes comportamentos de modos ativos no Raman associados a uma unidade conectada à rede de ligação de hidrogênio e outra associada ao anel imidazol. Por outro lado, o cristal LTHCl não mostrou uma inversão de intensidades em relação a essas bandas sob pressão. Na verdade, a faixa correspondente em torno de 1588 cm^{-1} perde intensidade de até $7,2 \text{ GPa}$ [134]. Esse comportamento demonstra o papel dos haletos na ligação dos modos de rede aos modos internos envolvidos nas ligações de hidrogênio.

A região R5 mostra o espectro Raman de alta energia na faixa espectral entre 2900 cm^{-1} e 3170 cm^{-1} para o cristal LTHBr. As Figuras 5.7(a) e 5.7(b) mostram esta região na faixa de pressão de 1 atm a 8,1 GPa e o comportamento do número de ondas em função da pressão na faixa de $2850\text{--}3125\text{ cm}^{-1}$.

Figura 5.7 (a) Espectro Raman do cristal de LTHBr sob pressões para a região espectral: $2900\text{--}3200\text{ cm}^{-1}$ e (b) Número de onda vs. gráficos de pressão de LTHBr para a região espectral: $2850\text{--}3150\text{ cm}^{-1}$.



Fonte: Autor, 2023.

A região R5 é caracterizada pela presença de deformações axiais (*stretching* simétrico e antissimétrico). Estes modos vibracionais correspondem às bandas em 2934 cm^{-1} (*stretching* simétrico C3H2 e *stretching* C2H) e 2971 cm^{-1} (*stretching* C2H e *stretching* antissimétrico C3H2). Na pressão ambiente, as bandas podem ser vistas em 3020 cm^{-1} (*stretching* antissimétrico NH + *stretching* O2H + *stretching* O3H) e 3066 cm^{-1} (*stretching* simétrico NH3 + *stretching* O3H).

Duas novas bandas aparecem, inicialmente como ombros, a primeira em cerca de 3085 cm^{-1} em 4,2 GPa e uma banda fraca a 3007 cm^{-1} , a 4,5 GPa. Todas as bandas dessa região mudam para números de ondas mais altas (*blue shift*) perdendo definição e intensidade, fato possivelmente relacionado à mudança conformacional induzida pelo aumento da pressão. Comparando o espectro de compressão e descompressão em todas as regiões espectrais do

cristal LTHBr, notamos que há semelhança entre eles, mostrando que as alterações são reversíveis, o que também foi observado no cristal LTHCl [134]. Testar essa hipótese para a estabilidade da estrutura complexa do aminoácido é importante para apoiar futuras aplicações focadas no íon halogênio – interações orgânicas.

As medidas de espectroscopia de Raman foram realizadas em função da pressão (de 1 atm a 8,1 GPa) no cristal LTHBr em cinco regiões espectrais diferentes: R1 (100-500 cm^{-1}), R2 (5600-960 cm^{-1}), R3 (960-1300 cm^{-1}), R4 (1400-1800 cm^{-1}) e R5 (2900-3170 cm^{-1}). As atribuições dos modos vibracionais mostraram boa concordância com o espectro experimental e foram baseadas em cálculos DFT.

A 2,7 GPa, uma banda aparece em 169 cm^{-1} e com o aumento da pressão ganhou intensidade considerável quando comparada com a maioria das outras naquela região dos modos de rede. A alta flexibilidade das moléculas de L-tirosina é mostrada com o grande deslocamento para números de ondas maiores dos modos em 106, 123, 157 e 182 cm^{-1} . Além disso, a mudança na inclinação ($d\omega/dP$) dessas bandas entre pressões de 3,0 e 4,0 GPa reforçam a ocorrência de uma transição de fase estrutural.

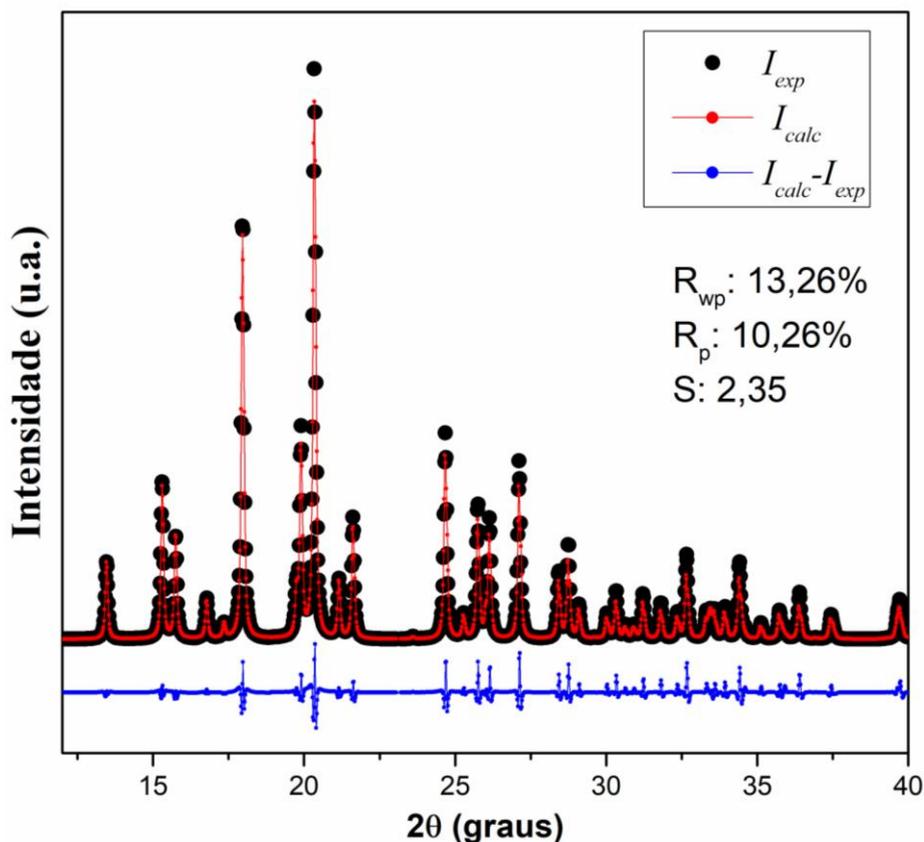
O aparecimento de um ombro a 5,8 GPa (280 cm^{-1}) e a inversão de pressões subsequentes, aponta para uma transição conformacional que se estende a 8,1 GPa. Os espectros na região dos modos internos mostram mudanças que reforçam a transição de fase conformacional, uma vez que as bandas inicialmente em 1247 e 1264 cm^{-1} a 1,0 GPa invertem suas intensidades, e a 3,0 GPa a fusão dos modos registrados em 1264 e 1290 cm^{-1} sob pressão ambiente.

Os espectros de descompressão são semelhantes aos espectros antes da compressão, de modo que essa semelhança reforça as alterações espectrais observadas ao longo da corrida de compressão são de fato reversíveis. Assim, podemos supor que o cristal LTHBr possivelmente passou por uma transição de fase conformacional acompanhada de uma transição de fase estrutural.

5.4 DRX à temperatura ambiente na LT

A Figura 5.8 mostra os padrões de difração de raios X para o cristal LT com dados de refinamento Rietveld, os símbolos em preto representam os dados observados e a linha sólida em vermelho representa as intensidades teóricas.

Figura 5.8 Refinamento Rietveld do padrão de raios X do cristal L-tirosina.



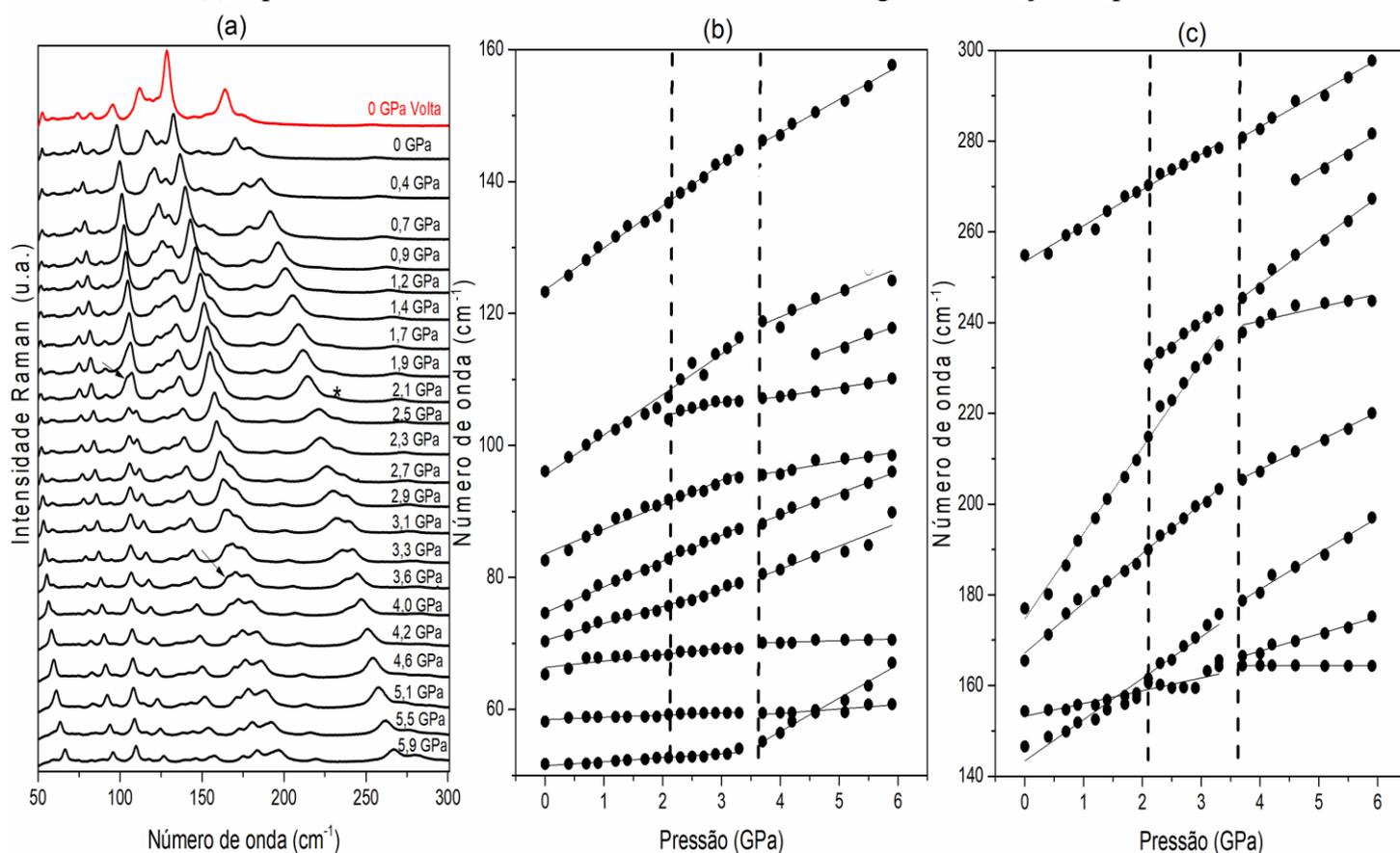
Fonte: Autor, 2023.

A linha azul denota a diferença entre os perfis observados e calculados. A estrutura de cristal LT à temperatura ambiente é ortorrômbica e pertence ao grupo espacial $P2_12_12_1$, contendo quatro moléculas por célula unitária. Os parâmetros de célula unitária obtidos a partir do refinamento foram $a = 6,9235(9) \text{ \AA}$, $b = 21,146(3) \text{ \AA}$ e $c = 5,8395(3) \text{ \AA}$ e a qualidade do refinamento é mostrada pelos fatores de qualidade do refinamento $R_p = 10\%$, $R_{wp} = 13,26\%$ e $S = 2,3$. Os resultados experimentais mostraram boa concordância com a literatura [94].

5.5 Espectroscopia Raman em alta pressão na LT

A Figura 5.9 (a) mostra o espectro Raman do cristal L-tirosina (LT) na faixa espectral de 50 a 300 cm^{-1} para vários valores de pressão, as Figuras 5.9(b) e 5.9(c) mostram o número de ondas dos modos nesta região em função da pressão e na Tabela 1 apresentamos os valores para ω_{exp} , ω_0 e α para o ajuste linear $\omega = \omega_0 + \alpha P$ do cristal LT em diferentes faixas de pressão e para todas as regiões espectrais (R1) em vermelho o espectro de descompressão.

Figura 5.9 (a) Espectros Raman de L-tirosina na faixa espectral 50 – 300 cm^{-1} . (b) e (c) representam o número de ondas dos modos nesta região em função da pressão.



Fonte: Autor, 2023.

Tabela 5.5 Valores para ω_{exp} , ω_0 e α para o ajuste linear $\omega = \omega_0 + \alpha P$ do cristal LT em diferentes faixas de pressão e para todas as regiões.

ω_{exp} , (cm ⁻¹)	ω_0 (cm ⁻¹)	α (cm ⁻¹ /GPa)	Intervalo de pressão (GPa)
52	51	0,7	0,0-3,3
55	36	5,1	3,7-5,9
59	58	0,4	0,0-3,3
60	59	0,6	3,7-5,9
65	66	1,2	0,0-3,3
70	69	0,3	3,7-5,9
71	70	2,5	0,0-3,3
81	67	3,5	3,7-5,9
75	75	3,3	0,0-3,3
88	77	3,7	3,7-5,9
82	83	3,8	0,0-3,3
95	88	1,5	3,3-5,9
96	95	6,2	0,0-3,3
118	105	4,0	3,7-5,9
104	100	2,1	2,1-3,3
107	102	1,3	3,7-5,9
114	99	2,1	4,5-5,9
123	124	6,4	0,0-3,3
146	127	5,0	3,7-5,9
147	143	9,1	0,0-3,3
179	150	7,9	3,7-5,9
154	153	2,8	0,0-3,0
165	166	-0,04	3,7-5,9
164	167	10,9	0,0-3,3
205	182	6,3	3,7-5,9
165	152	3,7	3,3-5,9
177	174	18,8	0,0-3,3
238	230	3,0	3,7-5,9
231	209	10,0	2,1-3,3
245	210	9,6	3,7-5,9
255	253	7,9	0,0-3,3
280	254	7,4	3,7-5,9
271	235	7,7	4,5-5,9
326	325	3,7	0,4-3,3
338	330	2,2	3,7-5,9
336	337	6,1	0,0-3,3
360	344	4,4	3,7-5,9
380	382	4,6	0,0-3,3
396	390	1,5	3,7-5,9
399	384	6,6	2,1-3,3
408	393	3,8	3,7-5,9
428	430	3,4	0,0-3,3
441	434	2,1	3,7-5,9

433	434	4,5	0,0-3,3
449	439	3,2	3,7-5,9
457	456	2,8	0,0-3,3
465	469	-1,1	3,7-5,9
491	492	2,2	0,0-3,3
499	493	1,6	3,7-5,9
527	528	6,3	0,0-3,3
549	538	3,3	3,7-5,9
575	576	2,7	0,0-3,3
584	578	1,9	3,7-5,9
636	633	1,7	2,1-3,3
639	639	0,1	3,7-5,9
641	641	0,6	0,0-3,3
643	642	0,3	3,7-5,9
649	649	3,0	0,0-3,3
659	653	1,6	3,7-5,9
662	655	3,2	2,1-3,3
667	660	1,5	3,7-5,9
714	715	2,4	0,0-3,3
723	718	1,5	3,7-5,9
742	743	1,3	0,0-3,3
747	747	0,4	3,7-5,9
798	799	2,1	0,0-5,9
846	847	5,3	0,0-5,9
896	898	2,6	0,0-5,9
987	988	2,3	0,0-5,9
1045	1049	4,4	0,0-5,9
1100	1101	1,9	0,0-5,9
1156	1160	2,4	0,0-5,9
1115	1115	2,4	0,0-5,9
1201	1201	1,0	0,0-5,9
1214	1213	2,3	0,0-5,9

Observamos, como esperado, que com o aumento da pressão, todas as bandas vão para a região de maior número de ondas. Os modos nesta região têm valores $d\omega/dP$ diferentes e em maior pressão eles são bastante separados. Os diferentes valores $d\omega/dP$ separam as bandas como as observadas originalmente em torno de 120 cm^{-1} . Até $0,7 \text{ GPa}$ todas as bandas observadas em espectro de 1 atm continuam nos espectros, bem como nenhuma nova banda aparece. No entanto, um fato interessante que ocorre em baixa pressão está relacionado com as duas bandas entre 150 e 200 cm^{-1} , que mudam as intensidades entre 1 atm e $0,4 \text{ GPa}$.

A banda originalmente em 112 cm^{-1} apresenta um comportamento impressionante como mostra a Figura 6.2(a). Em 1 atm , ele aparece como uma única banda e permanece desta maneira até cerca de $1,7 \text{ GPa}$. No espectro tomado a $1,9 \text{ GPa}$ a banda começa a se

deformar e a 2,1 GPa aparece no espectro Raman como um dubleto. Uma seta indica a nova banda e a origem do dubleto nesta última pressão. Aumentando ainda mais a pressão, as duas bandas permanecem completamente separadas, de forma que possamos considerar que o cristal apresenta uma nova fase acima de aproximadamente 2 GPa: na primeira fase (1 atm – 2 GPa) há um único modo e na fase de alta pressão ($P > 2$ GPa) há dois modos, apontando para uma simetria diferente.

Na região de baixo número de ondas do espectro, além da divisão da banda em 112 cm^{-1} , outra mudança importante é observada em pressões de cerca de 2 GPa, ou seja, uma banda aparece no espectro gravado a 2,1 GPa a 230 cm^{-1} (marcado por um asterisco). Aumentando a pressão, esta nova banda ganha intensidade e se torna a banda dominante no espectro gravado a 4,2 GPa. Se olharmos cuidadosamente o comportamento $d\omega/dP$ nas Figuras 6.2(b) e 6.2(c), notamos outras alterações relacionadas a diferentes modos neste mesmo valor crítico de pressão. Todas essas modificações observadas na região de baixo número de ondas do espectro, em sua maioria possivelmente associada aos modos de rede, pode ser interpretada como uma transição de fase submetida à L-tirosina com a mudança da simetria da célula unitária do cristal.

De 2 GPa a 3,1 GPa nenhuma outra alteração é observada no espectro Raman de L-tirosina na faixa espectral de $50 - 300\text{ cm}^{-1}$. Isso significa que a estrutura é estável neste intervalo de pressão. No espectro a 3,6 GPa, a divisão de uma banda a $\sim 160\text{ cm}^{-1}$ é observada e o novo pico é marcado por uma seta. Mais uma vez, o aparecimento de um novo pico pode ser entendido como uma nova simetria alcançada pelo cristal de LT.

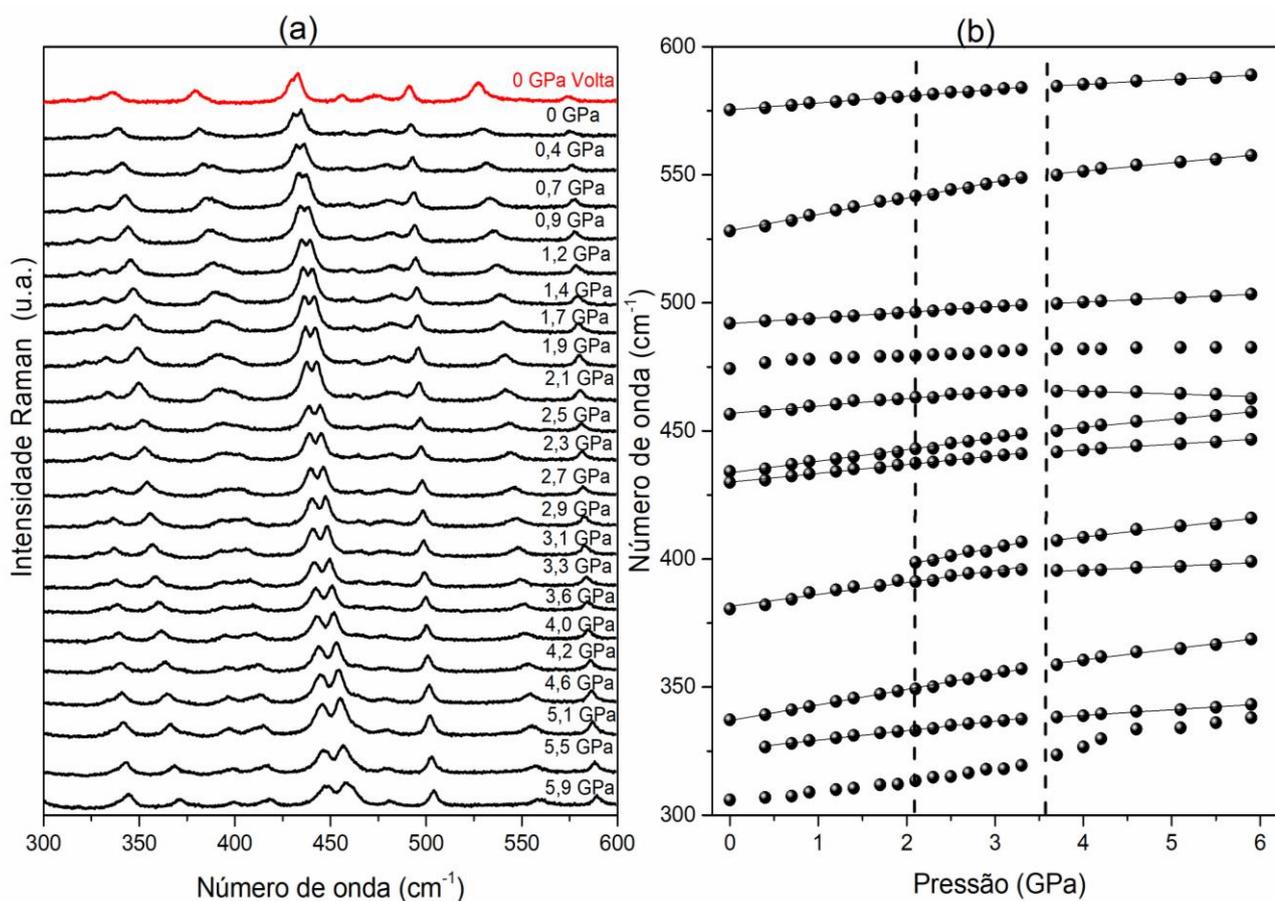
Também é interessante notar que acima de 3,6 GPa, o modo de menor energia apresenta uma evolução de pressão muito diferente quando comparado com sua evolução de número de ondas para pressões abaixo de 3,6 GPa, isso produz um cruzamento de números de ondas entre os dois modos de menor energia a cerca de 4,5 GPa. Em resumo, a partir dessa discussão relacionada ao comportamento dos modos associados aos modos de rede, podemos estabelecer que o cristal LT passa por duas transições de fase, a primeira em 2 GPa e uma segunda transição de fase em 3,6 GPa. Nos próximos parágrafos, tentaremos perceber o efeito das duas transições fases nos modos internos, registrados acima de 300 cm^{-1} .

A Figura 5.10(a) apresenta o espectro Raman do cristal L-tirosina sob várias pressões na faixa espectral de 300 a 600 cm^{-1} chamada de R2, e na cor vermelha, é destacado o espectro de retorno (descompressão) e a Figura 5.10(b) mostra o número de ondas dos modos nesta região em função da pressão. As bandas que aparecem nesta região são o resultado de vários modos vibracionais, incluindo deformação e torção de partes da molécula de LT.

Consideremos a banda observada em 381 cm^{-1} no espectro gravado a 1 atm. Ao aumentar a pressão, a banda aumenta a largura de linha e acima de 0,9 GPa, aparentemente é possível observar duas bandas. Conseguimos encaixar esta banda com dois modos no espectro a 2,1 GPa. Essas duas bandas têm valores $d\omega/dP$ diferentes de tal forma que são bem separados em alta pressão.

O dubleto em 430 e 434 cm^{-1} são bastante próximos no espectro tomado pela pressão atmosférica e separados à medida que a pressão aumenta. Alguns dos modos mudam os valores $d\omega/dP$ acima de 3,6 GPa, indicando que esse valor de pressão é um limite entre duas regiões de comportamento diferente do $d\omega/dP$. Na Figura 5.10(b) este limite é representado por uma linha tracejada a $\sim 3,6$ GPa.

Figura 5.10(a) Espectros Raman de L-tirosina na faixa espectral $300 - 600\text{ cm}^{-1}$. (b) representa o número de onda dos modos nesta região em função da pressão.

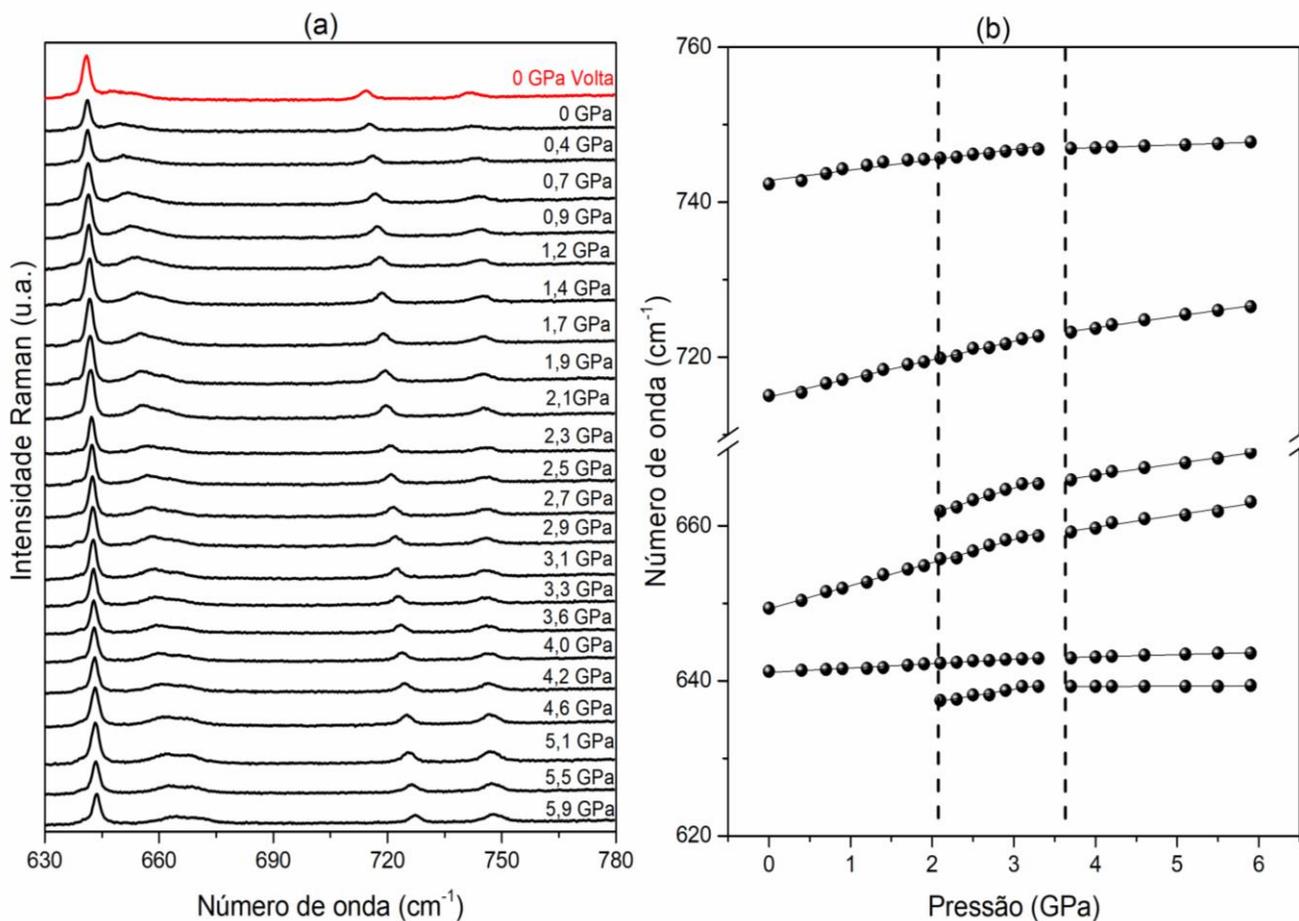


Fonte: Autor, 2023.

As Figuras 5.11(a) e 5.11(b) mostram os espectros Raman do cristal de L-tirosina na região espectral $630 - 780 \text{ cm}^{-1}$ para várias pressões entre 1 atm e 5,9 GPa e comportamento número de onda versus pressão para os modos nessa região. Em vermelho na Figura 5.11(a) o espectro de descompressão. Esta região foi chamada de R3.

À pressão atmosférica é possível observar quatro bandas nesta região. A banda mais intensa, originalmente registrada em 641 cm^{-1} , tem um número de onda que evolui linearmente até a maior pressão obtida nos experimentos. Uma segunda banda, gravada a 649 cm^{-1} a 1 atm, aumenta sua largura de linha e se divide em cerca de 2,1 GPa. Há também duas bandas, registradas em aproximadamente 715 e 743 cm^{-1} , cujo número de onda evolui linearmente com a pressão.

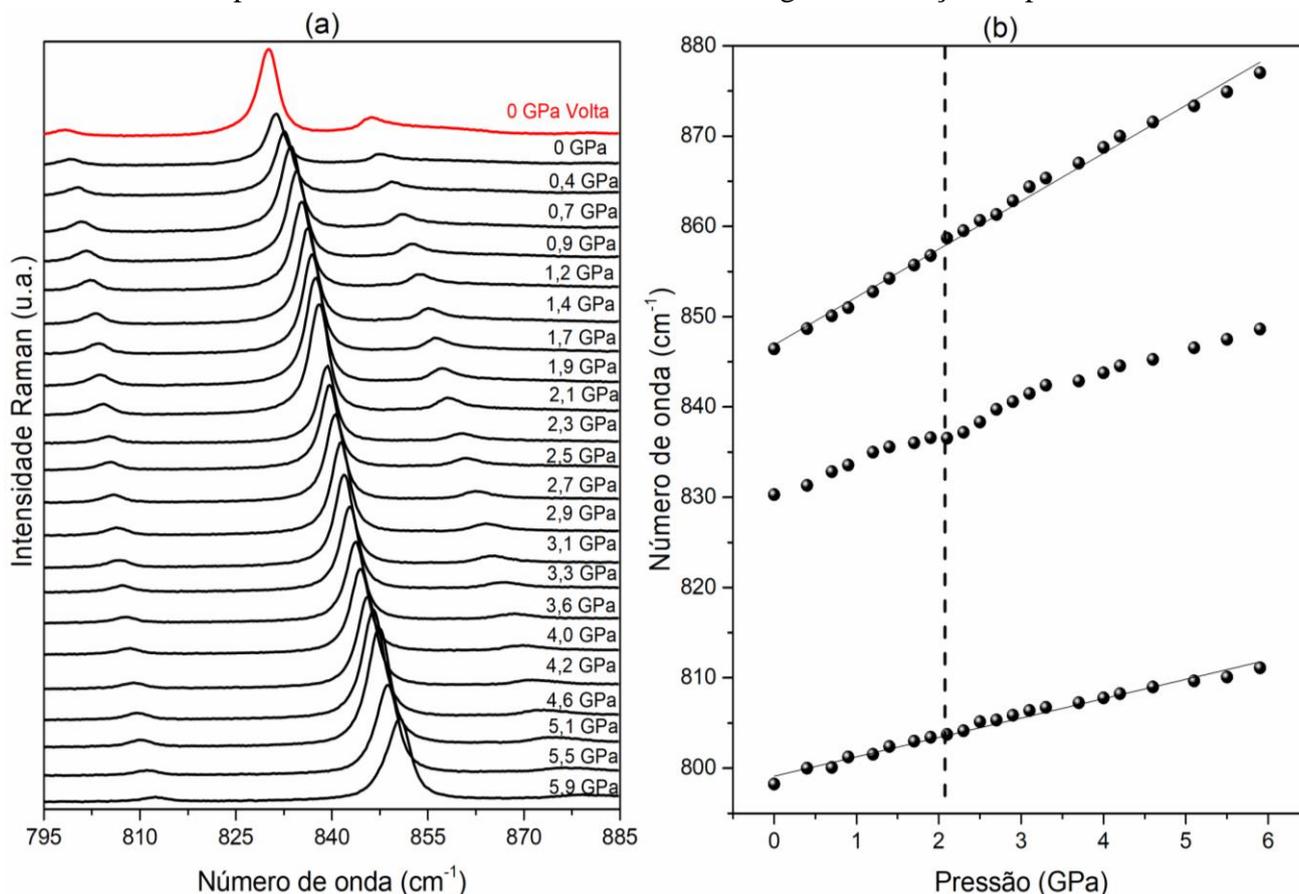
Figura 5.11 (a) Espectros Raman de L-tirosina na faixa espectral $630 - 780 \text{ cm}^{-1}$. (b) representa o número de onda modos nesta região em função da pressão.



Fonte: Autor, 2023.

A Figura 5.12(a) mostra o espectro Raman do cristal L-tirosina na faixa espectral de $795 - 885 \text{ cm}^{-1}$ para pressão no intervalo de 1 atm a 5,9 GPa (denominada R4). Aqui, é possível observar três modos, cuja evolução com pressão é dada em Figura 5.12(b). As transições de fase não aparecem de forma muito clara nesta região, mas é possível inferir alguma pequena mudança no modo registrado em 830 cm^{-1} a $\sim 2,1 \text{ GPa}$ corresponde a *stretching* (C5C4) + *stretching* (C4C3) + *stretching* (O22C4). Em vermelho mostramos o espectro de descompressão.

Figura 5.12 (a) Espectros Raman de L-tirosina na faixa espectral $795 - 885 \text{ cm}^{-1}$. (b) representa o número de onda modos nesta região em função da pressão.



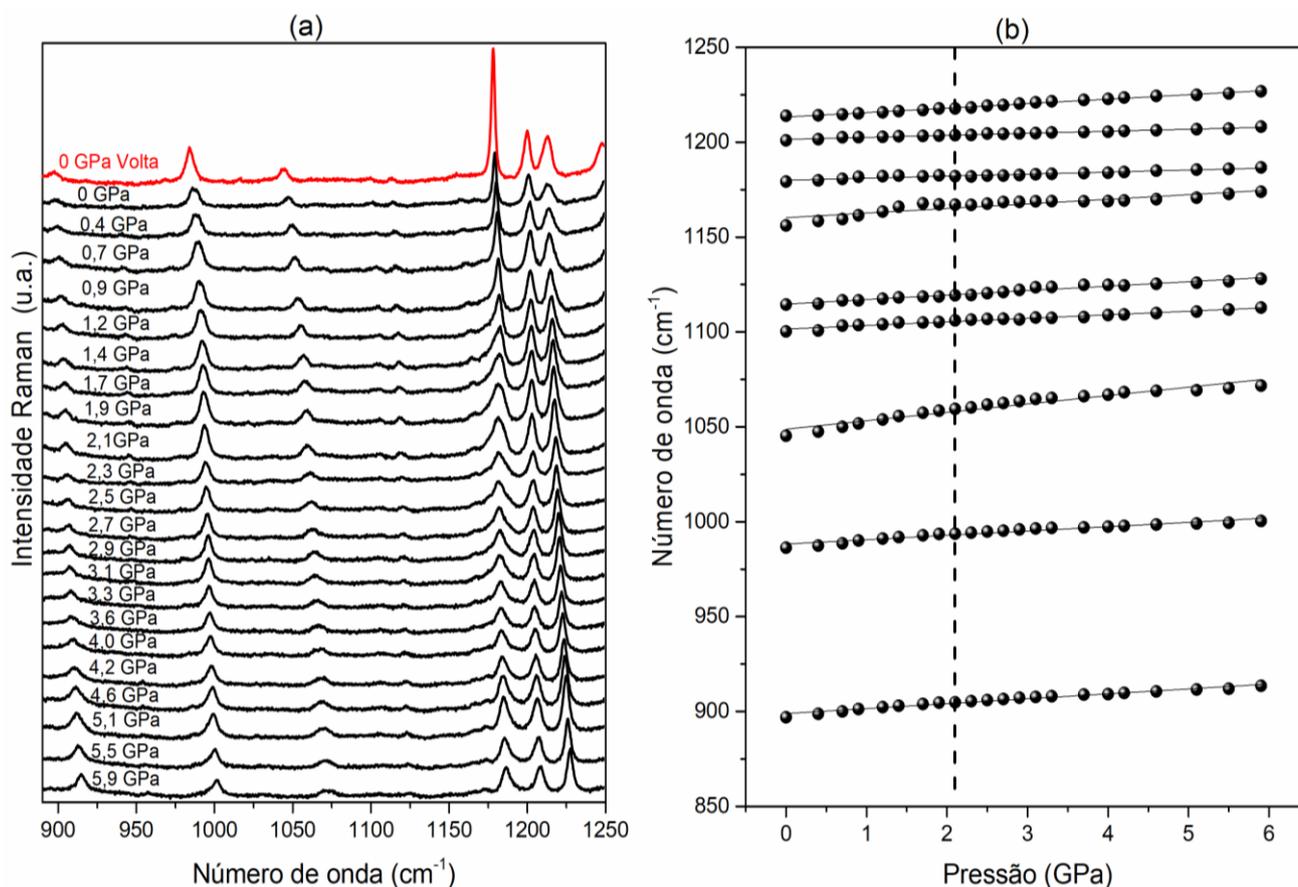
Fonte: Autor, 2023.

A Figura 5.13(a) mostra o espectro Raman do cristal L-tirosina na faixa espectral de $885 - 1250 \text{ cm}^{-1}$ para pressão no intervalo de 1 atm – 5,9 GPa e a Figura 5.13(b) representa o número de onda dos modos nesta região em função da pressão. Em vermelho o espectro de descompressão. Nesta região aparece modos associados a algumas vibrações de dobra (*bending*), bem como, vibrações de *stretching* envolvendo átomos C – C. Esta região foi chamada de R5.

Em relação aos três modos de energia mais elevados, observamos uma inversão de intensidade durante a compressão. O modo em 1214 cm^{-1} tem intensidade relativamente baixa no espectro original e aumenta a intensidade durante o aumento da pressão. Ao contrário das outras regiões espectrais analisadas, o número de ondas de modos na faixa espectral de $885 - 1250\text{ cm}^{-1}$ não mostra evidências de que o cristal passa por uma transição de fase. Assim, podemos considerar que os modos associados ao *stretching* C – C não são afetados pela modificação estrutural que ocorre em 2,1 GPa.

Após a pressão máxima ter sido obtida a 5,9 GPa, a pressão sobre o cristal foi liberada para até a pressão atmosférica. Nesta nova condição, foi obtido o espectro Raman e observou-se que este coincidiu com o espectro inicial, o que significa que a fase inicial foi recuperada. A coincidência entre o espectro Raman obtido após a descompressão e o espectro inicial indica que as vibrações moleculares e as interações entre as moléculas de L-tirosina a se restabelecer e as moléculas de L-tirosina retornam às suas posições originais.

Figura 5.13(a) Espectro de Raman de L-tirosina na faixa espectral $885 - 1250\text{ cm}^{-1}$. (b) representa o número de ondas dos modos nesta região em função da pressão.



Fonte: Autor, 2023.

A primeira transição de fase que ocorre em torno de 2,2 GPa envolve principalmente a modificação de modos de baixo número de onda que foram atribuídos como modos de rede. No entanto, um modo observado a 381 cm^{-1} no espectro registrado a 1 atm, se divide na pressão de transição de fase. Este modo foi atribuído a uma torção de anéis de carbono, uma torção envolvendo NCCC e *rocking* do NH_3 [141]. Essas atribuições estão de acordo com nossos próprios cálculos, que discutiremos com mais profundidade na seção 5.6. Também vale a pena mencionar que a transição de fase envolve uma pequena modificação no anel de carbono, pelo menos no número de onda de uma banda associada a ele. De fato, olhando para a Fig. 5.12(a), há uma ligeira mudança no número de onda da banda originalmente registrada em 830 cm^{-1} ; esta banda foi atribuída a *stretching* de alguns carbonos pertencentes ao anel [141].

Em relação à segunda transição de fase, as principais mudanças ocorrem na região dos modos de rede, além de alguma variação em $d\omega/dP$ para modos observados entre 300 e 450 cm^{-1} . Dentre essas mudanças, é possível observar que a banda dividida associada às vibrações dos átomos NCC apresenta uma pequena mudança em seu número de onda. Em resumo, nossos resultados sugerem que essa transição de fase consiste em uma transição estrutural acompanhada de uma transição conformacional.

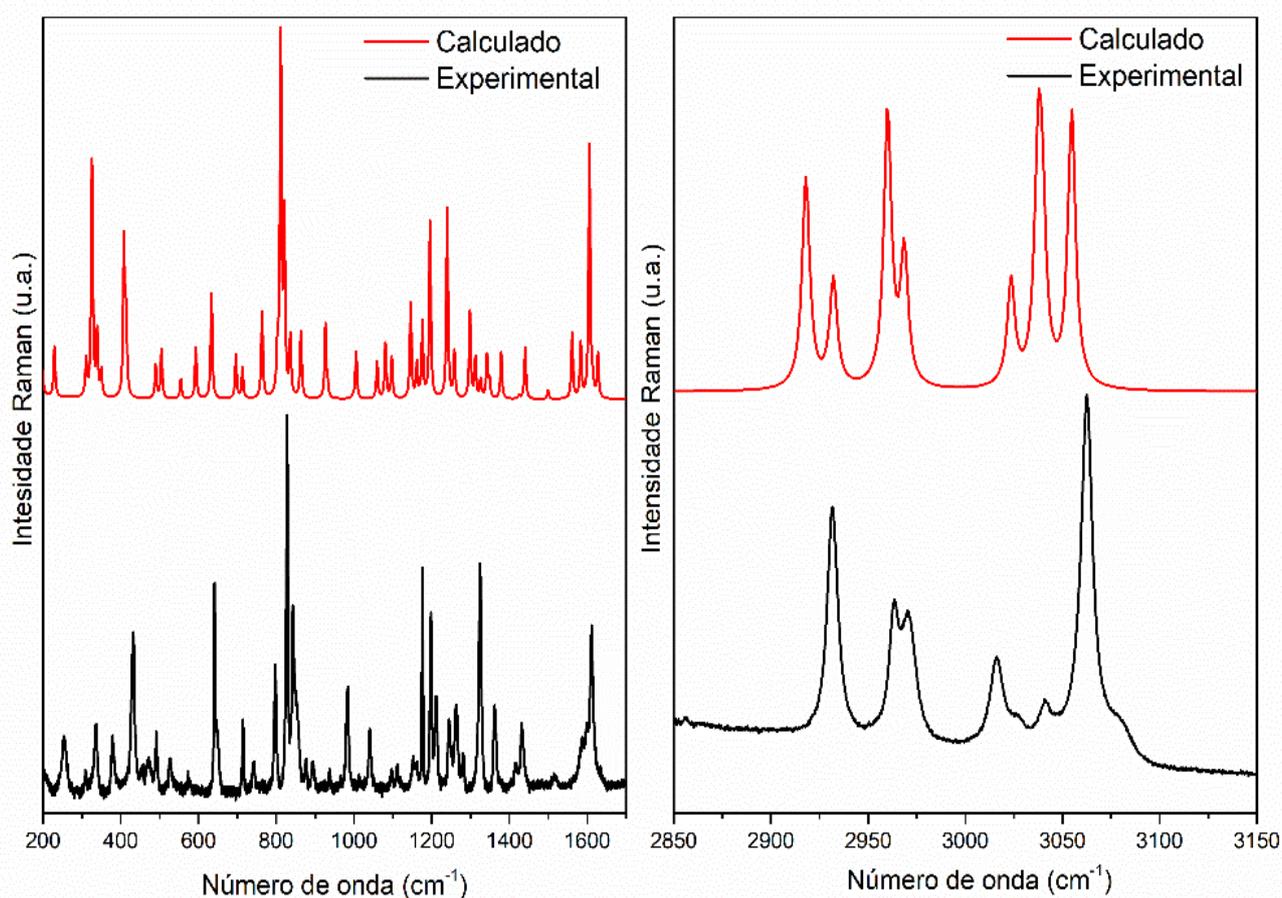
O aumento da pressão pode levar a um deslocamento das bandas espectrais para a região de maior número de ondas, ou seja, para frequências mais altas. Isso ocorre devido a mudanças nas distâncias interatômicas e nas forças intermoleculares no cristal da L-tirosina. Os modos vibracionais na região de maior número de ondas têm valores diferentes de $d\omega/dP$, que representa a variação da frequência com a pressão. Esses diferentes valores de $d\omega/dP$ podem separar as bandas espectrais, como as que foram observadas originalmente em torno de 120 cm^{-1} . Até 0,7 GPa, todas as bandas observadas no espectro a 1 atm continuam presentes nos espectros, e nenhuma nova banda aparece. Isso sugere que as mudanças nas intensidades das bandas entre 150 e 200 cm^{-1} estão relacionadas a outros fatores, como rearranjos moleculares ou variações na polarizabilidade das moléculas de L-tirosina. Essas mudanças nas intensidades podem indicar alterações na interação entre as moléculas de L-tirosina, que podem ser influenciadas pela pressão como visto neste estudo.

Em resumo, o aumento da pressão pode levar ao deslocamento das bandas espectrais para frequências mais altas, devido a mudanças nas distâncias interatômicas e nas forças intermoleculares. As mudanças nas intensidades das bandas podem estar relacionadas a rearranjos moleculares ou variações na interação entre as moléculas de L-tirosina como pode ser observado neste estudo.

5.6 Cálculos DFT na LT

Nesta seção, mostramos uma atribuição tentativa dos modos normais de L-tirosina através da ajuda de cálculos *ab initio* com a distribuição de energia potencial (PED) e distribuição de representações irreduzíveis. As Figuras 5.14 mostra espectros Raman experimentais (linha preta) e teóricos (linha vermelha) para as regiões de (a) 200 a 1700 cm^{-1} e (b) 2850 a 3150 cm^{-1} de L-tirosina à temperatura ambiente. O espectro experimental está em boa concordância com o calculado.

Figura 5.14 Espectros Raman experimentais (linha vermelha) e teóricos (linha azul) de L-tirosina para o (a) 200-1700, (b) 2850-3150 cm^{-1} .



Fonte: Autor, 2023.

A Tabela 5.6 relata os números de onda observados no espectro Raman, em comparação com os números de onda calculados e dimensionados, bem como a atribuição para cada modo normal de vibração com PED. A classificação dos modos de rede é baseada em outros trabalhos da literatura, bem como em simulação de dímeros, discutido mais adiante.

Tabela 5.6 Número de onda calculado (ω_{calc}), número de onda em escala (Ω_{scal}) e números de onda Raman experimentais (ω_{exp}) (em unidades por centímetro) e classificação para modos vibracionais de L-tirosina com PED com dímeros.

ω_{exp} (cm ⁻¹)	ω_{calc} (cm ⁻¹)	Ω_{scal} (cm ⁻¹)	Atribuições
53			Modo de rede
60			Modo de rede
65			Modo de rede
70			Modo de rede
75			Modo de rede
83			Modo de rede
96			Modo de rede
114			Modo de rede
123			Modo de rede
129			Modo de rede
147			Modo de rede
154			Modo de rede
165			Modo de rede
176			Modo de rede
255	236,28	230	$\delta(\text{C9C8N21})$ {14} + $\tau(\text{H13N21C8C7})$ {31} + $\tau(\text{H12N21C8C7})$ {20}
313	320,58	313	$\delta(\text{O23C9C8})$ {20} + $\delta(\text{C7C1C2})$ {15} + $\delta(\text{C9C8N21})$ {29}
337	336,15	328	$\tau(\text{C2C3C4C5})$ {13} + $\gamma(\text{O22C5C3C4})$ {13} + $\gamma(\text{C7C6C2C1})$ {18}
381	360,72	352	$\delta(\text{N21C8C7})$ {29}
430	420,78	410	$\delta(\text{C1C6C5})$ {18} + $\delta(\text{O22C4C3})$ {16} + $\delta(\text{C7C1C2})$ {10}
434	425,9	415	$\delta(\text{O22C4C3})$ {25}
472	475	435	$\delta(\text{CCC})\text{R}$ {46} + $t(\text{CCCC})\text{R}$ {19}
492	505,29	493	$\delta(\text{O23C9C8})$ {10} + $\gamma(\text{O22C5C3C4})$ [21]

528	520,39	507	$v(\text{C9C8}) \{11\} + v(\text{N21C8}) \{11\} + \delta(\text{O24C9O23}) \{14\} + \delta(\text{O23C9C8}) \{12\} + \gamma(\text{O22C5C3C4}) \{12\}$
575	611,49	596	$v(\text{C9C8}) \{21\} + \delta(\text{O24C9O23}) \{10\} + \delta(\text{O23C9C8}) \{21\}$
641	653,03	637	$v(\text{C5C4}) \{11\} + \delta(\text{C2C3C4}) \{18\} + \delta(\text{C6C5C4}) \{28\} + \delta(\text{O22C4C3}) \{10\}$
649	?	?	
715	735,39	717	$v(\text{C7C1}) \{12\} + \delta(\text{C5C4C3}) \{11\} + \gamma(\text{O24C8O23C9}) \{22\}$
743	787,19	768	$v(\text{N21C8}) \{18\} + \delta(\text{O24C9O23}) \{24\}$
798	828,15	807	$\tau(\text{H16C5C6C1}) \{49\} + \tau(\text{H17C6C1C7}) \{23\}$
830	836,62	816	$v(\text{C5C4}) \{11\} + v(\text{C4C3}) \{12\} + v(\text{O22C4}) \{11\}$
846	862,41	841	$v(\text{C9C8}) \{11\} + v(\text{N21C8}) \{11\} + \tau(\text{H15C3C2C1}) \{15\}$
880	890,2	868	$v(\text{N21C8}) \{20\} + \tau(\text{H12N21C8C7}) \{10\} + \gamma(\text{O24C8O23C9}) \{10\}$
897	954,86	931	$v(\text{C8C7}) \{13\} + \tau(\text{H17C6C1C7}) \{17\}$
986	1027,54	1002	$\delta(\text{C2C3C4}) \{42\} + \delta(\text{C5C4C3}) \{16\} + \delta(\text{C6C5C4}) \{19\}$
1045	1092,17	1065	$\delta(\text{H12N21H11}) \{10\} + \tau(\text{H11N21C8C7}) \{15\} + \tau(\text{H12N21C8C7}) \{22\}$ tw
1100	1114,38	1087	$\tau(\text{H11N21C8C7}) \{15\}$
1114	1131,18	1103	$v(\text{C2C3}) \{10\} + \delta(\text{H14C2C3}) \{12\} + \delta(\text{H15C3C2}) \{15\}$
1156	1181,03	1152	$v(\text{C4C3}) \{17\} + \delta(\text{H10O22C4}) \{51\} + \delta(\text{H15C3C2}) \{10\}$
1179	1197,77	1168	$\delta(\text{H14C2C3}) \{12\} + \delta(\text{H15C3C2}) \{16\} + \delta(\text{H16C5C6}) \{26\} + \delta(\text{H17C6C1}) \{17\}$
1201	1212,19	1182	$v(\text{C7C1}) \{12\} + \delta(\text{H18C7C1}) \{20\} + \delta(\text{H20C8C9}) \{11\} + \delta(\text{C1C6C5}) \{11\}$
1214	1232,47	1202	$v(\text{C1C6}) \{12\} + v(\text{C7C1}) \{22\} + \delta(\text{H20C8C9}) \{11\} + \tau(\text{H19C7C1C6}) \{20\}$
1248	1278,01	1246	$v(\text{O22C4}) [50]$
1267	1297,19	1265	$v(\text{C8C7}) \{11\} + \delta(\text{H18C7C1}) \{14\} + \delta(\text{H20C8C9}) \{24\}$

1283	1338,36	1305	$\nu(\text{O23C9}) \{13\} + \delta(\text{H20C8C9}) \{13\}$ tw
1326	1367,3	1333	$\nu(\text{C2C3}) \{11\} + \nu(\text{C6C5}) \{13\} + \delta(\text{H10O22C4}) \{17\} + \delta(\text{H14C2C3}) \{16\} + \delta(\text{H17C6C1}) \{11\}$
1364	1421,24	1386	$\nu(\text{O24C9}) \{14\} + \delta(\text{H13N21H12}) \{40\} + \delta(\text{H12N21H11}) \{19\}$
1419	1469,28	1433	$\nu(\text{C2C3}) \{12\} + \nu(\text{C6C5}) \{10\} + \delta(\text{H15C3C2}) \{10\}$
1435	1484,83	1448	$\delta(\text{H19C7H18}) \{80\}$ sc
1513	1545,65	1507	$\delta(\text{H14C2C3}) \{14\} + \delta(\text{H15C3C2}) \{12\} + \delta(\text{H16C5C6}) \{17\} + \delta(\text{H17C6C1}) \{14\} + \delta(\text{C5C4C3}) \{10\}$
1590	1609,33	1569	$\delta(\text{H11N21H13}) \{61\} + \delta(\text{H13N21H12}) \{18\}$ umb
1601	1632,01	1591	$\nu(\text{C5C4}) \{30\} + \nu(\text{C1C6}) \{11\} + \delta(\text{C1C6C5}) \{14\}$
1614	1655,32	1614	$\nu(\text{C2C3}) [28] + \nu(\text{C6C5}) [11] + \nu(\text{C1C6}) [12] + \nu(\text{C4C3}) \{10\}$
2931	3080,00	2932	$\nu(\text{N21H12}) \{94\}$
2964	3109,28	2960	$\nu(\text{C8H20}) \{97\}$
2971	3118,24	2968	$\nu(\text{C7H18}) \{74\} + \nu(\text{C7H19}) \{26\}$
3016	3176	3024	$\nu(\text{C5H16}) \{39\} + \nu(\text{C6H17}) \{60\}$
3026	3190,72	3037	$\nu(\text{C5H16}) \{58\} + \nu(\text{C6H17}) \{38\}$
3041	3192,95	3039	$\nu(\text{C2H14}) \{73\} + \nu(\text{C3H15}) \{24\}$
3062	3208,76	3054	$\nu(\text{C2H14}) \{24\} + \nu(\text{C3H15}) \{75\}$
3080	?	?	

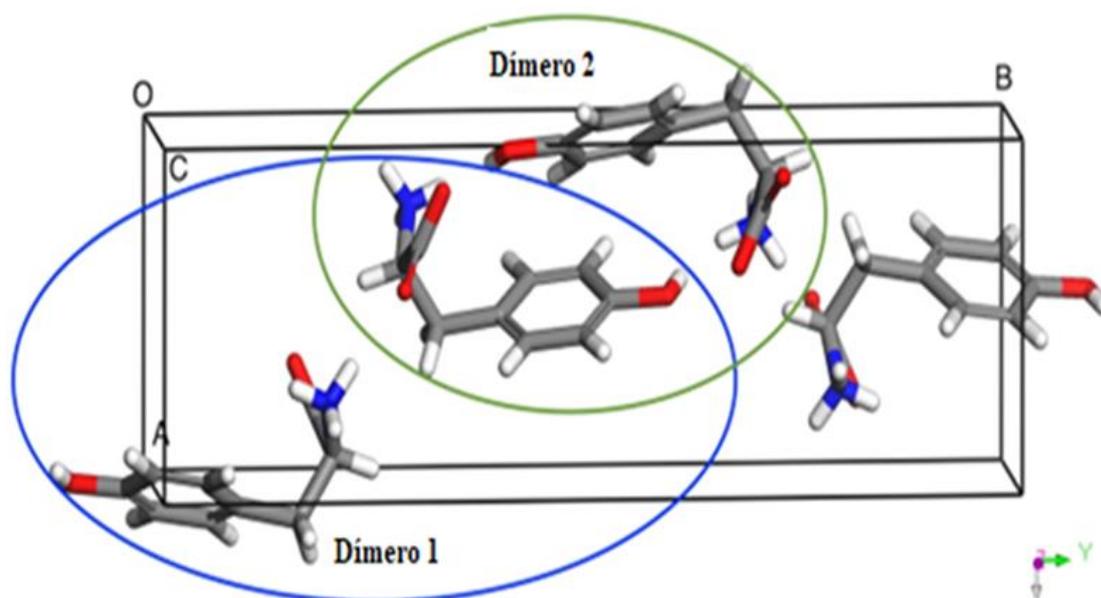
^a Calculado com B3LYP/6-31+G(d,p) scrf, faor de escala: 0,975 (<2000cm⁻¹) & 0,952 (> 2000 cm⁻¹).

^b Nomenclatura: τ =torsion; δ = bending; sc = scissoring; tw=twisting; ϕ = out-of-plane; wag = wagging; ν = stretching; ρ = rocking; vas = stretching assimétrico; vs = symmetric stretching simétrico, umb= modo umbrela.

Ao comparar os números de onda observados com os calculados, é possível verificar se os modos vibracionais previstos teoricamente são realmente observados no espectro Raman. Isso nos fornece informações sobre a estrutura molecular e a simetria do cristal de L-tirosina. Assim, a análise dos números de onda observados, comparados aos números de onda calculados e dimensionados, juntamente com a atribuição para cada modo de vibração com PED, mostra informações valiosas sobre os modos vibracionais no cristal de L-Tirosina e ajudar a compreender seu comportamento e estrutura molecular.

Como visto na seção anterior, foi possível observar várias mudanças na região espectral 50-400 cm^{-1} dos espectros Raman. Com exceção do modo de 381 cm^{-1} , todas as outras mudanças significativas ocorrem abaixo de 200 cm^{-1} , uma região que geralmente contém os modos de rede intermolecular. Assim, para conhecer alguns desses modos, foi necessário realizar simulações de dímeros de tirosina, uma vez que a simulação de apenas uma molécula de L-tirosina não apresentaria modos intermoleculares. No total, foram realizados três cálculos: dois dímeros representativos e um monômero; estes estão representados na Figura 5.15.

Figura 5.15 Célula unitária do cristal com os dímeros simulados 1 (azul) e 2 (verde).

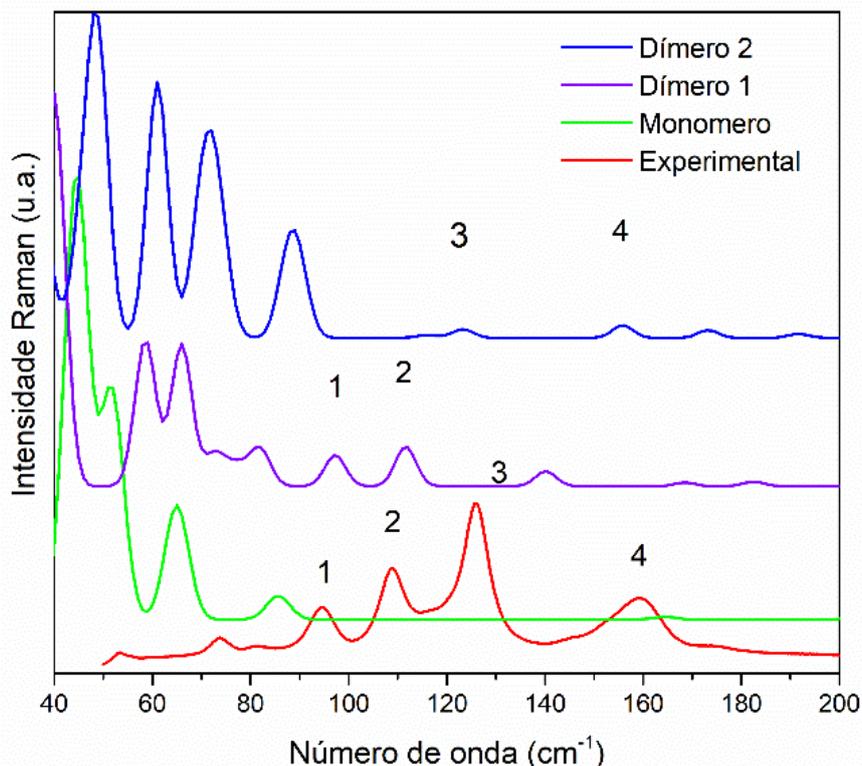


Fonte: Autor, 2023.

A presença de modos intermoleculares nessa região é facilmente observada na Figura 5.16 na faixa espectral de 40–200 cm^{-1} , quatro modos intermoleculares não podem ser explicados apenas simulando a molécula de tirosina.

Estes quatro modos intermoleculares numerados de 1 a 4 não estão presentes no espectro calculado da molécula de tirosina (um monômero), mas são claramente vistos nos espectros dos dímeros.

Figura 5.16 Espectro Raman calculado do monômero e dímeros na faixa de 40-200 cm^{-1} . Os modos intermoleculares não visíveis no monômero são numerados de 1 a 4.

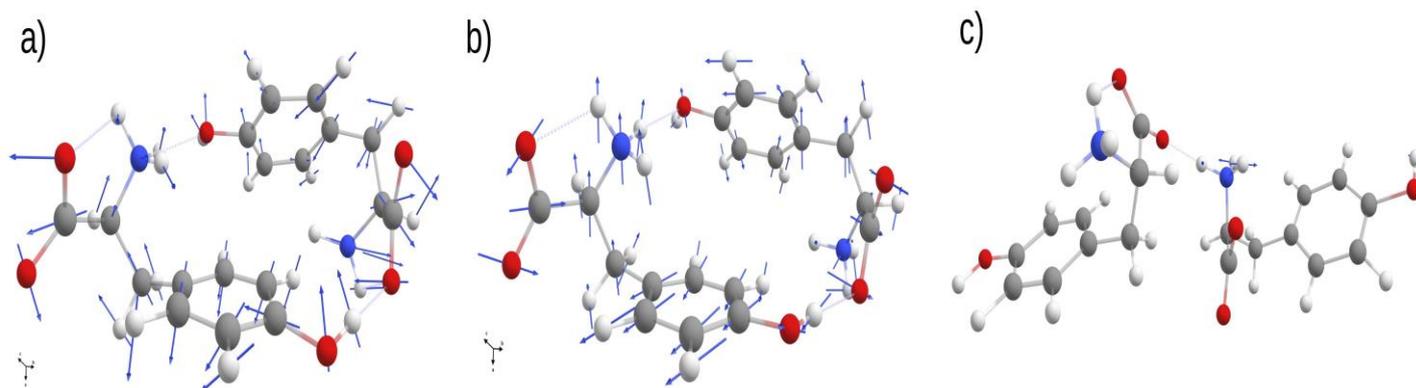


Fonte: Autor, 2023.

As Figuras 5.17 a) mostram representações do modo 160 cm^{-1} do dímero 2, b) representações do modo de dímero 2 de 120 cm^{-1} e a c) representações do modo de dímero 1 de 381 cm^{-1} .

Observemos a banda a 160 cm^{-1} , que aparece como uma única banda à pressão ambiente e, em seguida, como um dubleto a 3,6 GPa. Este modo de rede é representado na Figura 10 a). Este modo muito complexo consiste em um dos anéis do dímero 2 movendo-se em direção e para longe do outro em uma direção que é aproximadamente ao longo do eixo *c*. Por outro lado, no modo intenso em 120 cm^{-1} , o movimento do anel é aproximadamente ao longo do eixo *a* este modo é representado na Figura 5.17 b). O modo a 112 cm^{-1} , que aparece como uma única banda à pressão ambiente e, em seguida, como um dubleto a 2,1 GPa, também é um modo de rede. Ou seja: a transição de fase observada parece afetar os modos de retículo. Assim, parece haver uma redução na simetria que se traduz no aparecimento de novas bandas Raman. Outros cristais moleculares exibem esse comportamento [60].

Figura. 5.17 Representações do modo a) 160 cm^{-1} do dímero 2; b) Modo de dímero 2 de 120 cm^{-1} ; c) Modo de dímero 1 de 381 cm^{-1} .



Fonte: Autor, 2023.

A banda observada a 381 cm^{-1} aumenta a largura da linha e acima de $0,9\text{ GPa}$ divide-se em dois modos no espectro a $2,1\text{ GPa}$. Esta banda está claramente fora da faixa de modo de rede e pode ser associada ao movimento de torção do grupo amina conectado através de uma ligação de hidrogênio a uma carboxila da molécula vizinha, como pode ser visto na Figura 10 c). Se a mudança de fase ocorrer de forma a reposicionar algumas das moléculas na célula unitária sem afetar as outras, veríamos um alargamento dessa banda ou uma divisão, que é o que foi observado.

Também vale a pena mencionar o aparecimento de bandas em torno da faixa de $630\text{--}660\text{ cm}^{-1}$. Os cálculos envolvendo dímeros mostram que uma faixa em torno de 653 cm^{-1} , por exemplo, é um modo de respiração de um dos anéis de uma das moléculas de dímero. Assim, o aparecimento dessas bandas, juntamente com a divisão da banda de 381 cm^{-1} mencionada acima, indicam que há mudanças conformacionais durante a transição de fase $2,1\text{ GPa}$, juntamente com a mudança estrutural mencionada.

As simulações forneceram uma compreensão mais detalhada das mudanças espectrais na faixa de energia de $50\text{--}400\text{ cm}^{-1}$. Ao considerar os modos de rede intermoleculares, foi possível identificar e analisar as alterações específicas nos espectros Raman. Isso contribuiu para o conhecimento e a compreensão dos processos moleculares que ocorrem nessa região espectral, onde foi observado que todas as mudanças significativas nos espectros Raman ocorreram abaixo de 200 cm^{-1} . Essa é uma região onde os modos de rede intermolecular são

mais comuns. Portanto, os cálculos de dímeros de tirosina foram pertinentes para obter informações sobre esses modos intermoleculares.

As vibrações moleculares são fundamentais para a compreensão das propriedades físicas e químicas dos materiais. No caso específico da L-tirosina, as propriedades vibracionais estão relacionadas à sua estrutura tridimensional, estabilidade e reatividade. Além disso, os cálculos DFT puderam ser usados para obter informações sobre os modos de vibração sendo fundamentais para a compreensão do comportamento do cristal, como a estabilidade estrutural e transições de fase. Assim, o uso de cálculos DFT para o estudo vibracional de cristais de L-tirosina é de extrema importância, pois proporcionou *insights* valiosos sobre a estrutura molecular e sua estabilidade, sendo importante para o entendimento da aplicação da L-tirosina em áreas como a biologia estrutural, medicina e desenvolvimento de novos materiais.

Cristais de L-tirosina foram sintetizados a partir de solução aquosa. Após o experimento de difração de raios X e refinamento de Rietveld, a estrutura cristalina foi confirmada, conforme relatado anteriormente na literatura, como pertencente ao grupo espacial $P2_12_12_1$ com quatro moléculas por célula unitária. Em pressão ambiente, foram obtidos os espectros Raman na faixa espectral 50 - 3150 cm^{-1} . Os cálculos DFT foram utilizados para obter a atribuição correta dos modos não apenas de molécula isolada, mas também de dímeros. A estabilidade da estrutura cristalina foi investigada por espectroscopia Raman de alta pressão. A pressão foi aumentada até 5,9 GPa e as mudanças nos espectros mostram evidência de que o cristal sofreu duas transições de fase, a primeira em 2,1 GPa e a segunda em 3,6 GPa.

Em ambas as transições de fase foram observadas mudanças de modos na região de baixo número de onda do espectro, além de outras pequenas modificações em alguns modos internos. Após a descompressão, o espectro Raman original da pressão ambiente foi recuperado, levando-nos a concluir que as mudanças eram reversíveis.

6. Capítulo 6: COMPARATIVO ENTRE OS ESTUDOS E CONSIDERAÇÕES FINAIS

No capítulo final desta Tese, fazemos uma discussão comparativa entre os estudos de altas temperaturas e altas pressões nos cristais de LT, LTHCl e LTHBr abordando a interconexão entre as ligações de hidrogênio, a dinâmica dos fônons, decomposição térmica e efeitos da alta pressão na estabilidade da estrutura da L-tirosina com a presença ou ausência dos haletos.

O estudo em altas temperaturas (298 - 423 K) para os cristais de LT, LTHCl e LTHBr mostraram os espectros Raman desses compostos na região de número de onda abaixo de 140 cm^{-1} (região de baixa energia), geralmente associada aos modos de rede. Uma vibração externa pode ser pensada como o movimento coletivo de moléculas, como moléculas de L-tirosina ($\text{C}_9\text{H}_{11}\text{O}_3\text{H}$) movendo-se coletivamente em todo o cristal. Observou-se a variação do número de onda dos modos de rede em função da temperatura ($d\omega/dT$) para todos os três cristais. A partir desta análise, observou-se que $d\omega/dT$ é ligeiramente maior para os cristais LTHCl e LTHBr, refletindo o enfraquecimento das interações intermoleculares.

De fato, nos cristais LTHCl e LTHBr, as ligações de hidrogênio são muito mais longas do que na LT, que por sua vez é o cristal proveniente do aminoácido puro, e isso pode ser explicado em termos do raio iônico de Cl^- (1,81 Å) e Br^- (1,96 Å). Para todos os cristais, podemos supor, as mudanças de números de onda induzidos pelas variáveis termodinâmicas como temperatura ou pressão, indicam a anarmonicidade das interações relacionadas às constantes de força de restauração. Salientemos que, à medida que a pressão ou a temperatura induzem deformações isotrópicas ou anisotrópicas de moléculas e cristais, a pressão ou a tensão induzida e os deslocamentos dos números de onda induzidos pela temperatura $\Delta\omega/\omega$ são determinados principalmente pela deformação associada $\Delta V/V$ [144]. Assim, existe conexão entre o processo de decomposição e as ligações de hidrogênio na estrutura cristalina da LT e seus sais. Esse processo de decomposição nos cristais de LT, LTHCl e LTHBr é dominado pelas ligações $\text{N} - \text{H} \cdots \text{X}$ ($\text{X} = \text{O}, \text{Cl}$ ou Br), enquanto as ligações $\text{O} - \text{H} \cdots \text{O}$ têm pequena participação. Assim, o comportamento dos modos vibracionais associados à torção da molécula de LT é consistente com um enfraquecimento dessas ligações e favorece a quebra das (ligações de hidrogênio) HB's no processo de decomposição.

Na pressão ambiente, as estruturas derivadas de L-tirosina (LT), que são a L-tirosina hidrobromídrica (LTHBr) e (LTHCl), são estruturalmente semelhantes, ambas são

monoclínicas, possuem duas moléculas por célula unitária, e apresentam o mesmo grupo espacial $P2_1$ [94,123,133,138].

Tanto LTHBr quanto LTHCl têm suas moléculas interligadas por ligações O – H \cdots O e N – H \cdots X (X = Br, Cl). Como observado anteriormente, o processo de decomposição com a temperatura é dominado pela ligação do tipo N – H \cdots X, com pouca contribuição da ligação do tipo O-H \cdots O [138]. A inserção de íons Br⁻ e Cl⁻ na estrutura LT confere alguma semelhança entre as propriedades vibracionais dos cristais LTHBr e LTHCl [134,138]. Para a LTHCl, quase nenhuma alteração na região espectral associada aos modos internos foi observada sob alta pressão; apenas um modo vibracional em $\sim 125\text{ cm}^{-1}$ (modo intenso) na região de baixo número de onda sofreu mudanças perceptíveis [134].

Por outro lado, no estudo de altas pressões (0 - 8,1 GPa) na LTHBr, pudemos observar mudanças tanto na região dos modos internos quanto na região dos modos de rede. Assim, embora haja alguma semelhança nas propriedades vibracionais, a evolução com a pressão é diversificada, bem como as faixas de pressão onde as duas estruturas são estáveis: a fase original é observada até 1,5 GPa para LTHCl e até $\sim 3,0$ GPa para LTHBr. Curiosamente, as distâncias H – Cl variam de 2,378 a 2,505 Å na ligação N – H \cdots Cl para LTHCl, enquanto as distâncias H – Br variam de 2.436 a 2.531 Å na ligação N – H \cdots Br para LTHBr. Aparentemente, as ligações de hidrogênio (HB's) mais longas (de maior comprimento) tornam a estrutura um pouco mais flexível, permitindo assim, que o cristal mantenha sua simetria sem a necessidade de mudar sua estrutura monoclínica.

O estudo de altas pressões (0-5,9 GPa) no cristal de LT, mostrou transições de fase induzidas por pressão. A fase ambiente de baixa pressão, uma estrutura ortorrômbica não centrossimétrica, sofre uma transição de fase para possivelmente uma fase mais simétrica. Um processo similar ocorre com o nitrato de guanidínio, uma arquitetura supramolecular representativa de ligações de hidrogênio N – H \cdots X, onde uma transição de fase estrutural foi observada por espalhamento Raman e difração de raios X em ~ 1 GPa (fase monoclínica para fase ortorrômbica) [142]. Essa tendência é observada no comportamento da L-alanina: a fase ortorrômbica à pressão ambiente sofre uma mudança da célula unitária, sendo aproximadamente metricamente tetragonal entre 2 e 3 GPa [143].

Em trabalhos anteriores de nossa autoria, o deslocamento dos números de onda induzido por pressão para os modos de rede externa foi medido para cristais isomórficos LTHCl (dissertação de mestrado) e LTHBr (Capítulo 5), com sistema monoclínico $P2_1$ [134,141]. Ao comparar os resultados obtidos, ver Tabela 6.1, pode-se concluir que a variação do número de onda dos modos de rede em função da pressão ($d\omega/dP$) para todos os

cristais, $d\omega/dP$ é muito maior para os cristais LTHCl e LTHBr. Este fato reflete novamente o enfraquecimento das interações intermoleculares com a introdução de íons Cl^- e Br^- , tornando-os mais sensíveis aos efeitos de pressão que são determinados principalmente pela deformação associada $\Delta V/V$. Uma correlação com o raio iônico é observada da seguinte forma (incluindo o cristal de L-tirosina): $(d\omega/dP)_{LT} < (d\omega/dP)_{LTHCl} < (d\omega/dP)_{LTHBr}$.

Tabela 6.1 Comparação entre o número de onda e $d\omega/dP$ entre os três cristais de L-, LTHCl [134], LTHBr [141].

Cristal	ω_{obs} (cm^{-1})	$d\omega/dP$ (cm^{-1}/GPa)
LTHCl	108	5,4
	119	18,5
	140	7,1
LTHBr	206	12,2
	112	13,5
LT	104	2,1
	107	1,3
	118	4,0
	123	6,4

Em temperatura ambiente, é possível também comparar o cristal LT com seus sais isoestruturais LTHCl e LTHBr na região das ligações de hidrogênio, pois essas ligações são fundamentais para entender a estabilidade cristalina das moléculas na rede periódica [138]. Na LTHCl e LTHBr as ligações $N - H \cdots X$ são mais longas e, conseqüentemente, mais fracas do que na LT. Podemos atribuir essas diferenças de força de ligação à influência que o raio iônico de Cl^- e Br^- , com valores de 1,81 Å e 1,96 Å respectivamente, tem sobre estruturas complexadas. Lembramos que LTHCl e LTHBr possuem estruturas monoclinicas com duas moléculas por célula unitária, cristalizando no mesmo grupo espacial $P2_1$, enquanto em LT o material cristaliza em simetria ortorrômbica no grupo espacial $P2_12_12_1$, com quatro moléculas por célula unitária [138]. Em relação à alta pressão, observamos também que a introdução de íons Cl^- e Br^- na LT pode apresentar alguma semelhança entre as propriedades vibracionais dos cristais LTHCl e LTHBr, de acordo com estudos recentes [134,141]

No estudo de alta pressão da LT, observamos mudanças não apenas na região de baixo número de onda do espectro, mas também na região associada aos modos internos. Outro estudo de altas pressões em LTHCl deste mesmo autor mostrou que não houve mudança na região associada aos modos internos, apenas uma mudança perceptível que foi uma grande diminuição da intensidade de um modo vibracional em baixo número de onda até a pressão final do experimento (7,0 GPa) [134]. Em relação ao estudo de alta pressão na LTHBr (Capítulo 5) foram observadas mudanças tanto na região dos modos externos quanto na região dos modos internos [141]. A partir dessas comparações, podemos supor que as ligações de hidrogênio de maior comprimento tornam a estrutura mais flexível, permitindo que a simetria do cristal seja mantida sem alterar sua estrutura. Se compararmos os espectros de compressão e descompressão individualmente em todas as regiões espectrais para cada um dos três materiais LT, LTHCl [134] e LTHBr [141], notamos que as mudanças são reversíveis, devido à semelhança entre os espectros antes e após a compressão.

Em termos gerais, a presença de diferentes íons pode alterar a estrutura cristalina e, conseqüentemente, afetar a distribuição dos átomos e a dinâmica molecular do cristal. Por exemplo, íons maiores podem perturbar a estrutura cristalina de forma mais significativa do que íons menores, enquanto íons carregados podem influenciar a polaridade do cristal e a distribuição de cargas elétricas. Além disso, diferentes íons podem interagir de forma diferente com os átomos do cristal, levando a diferentes modos vibracionais e frequências.

Em relação aos parâmetros termodinâmicos de altas temperaturas e altas pressões, esses fatores também podem afetar a estrutura e os modos vibracionais de um cristal como observados nesta tese. Em altas temperaturas, os átomos tendem a vibrar com mais intensidade, o que pode levar a uma redistribuição da energia vibracional e a alterações nas frequências de vibração. Já em altas pressões, a estrutura cristalina pode ser comprimida, levando a mudanças na distância interatômica e na dinâmica molecular. Em resumo, a influência de cada íon e dos parâmetros termodinâmicos na estrutura e nos modos vibracionais de um cristal de aminoácido semiorgânico de L-tirosina complexado com HX ($X = \text{Cl}, \text{Br}, \text{F}, \text{I}$) depende de fatores, tais como, o tamanho e a carga do íon, a temperatura e a pressão. Assim, existem fortes indícios que a presença ou a ausência dos haletos influenciam no comportamento, estrutural, e térmico e vibracional da L-tirosina de acordo com as mudanças observadas em temperatura ambiente e quando submetido a altas pressões e altas temperaturas.

PERSPECTIVAS FUTURAS

A presente tese tem como perspectiva ampliar este estudo sintetizando e caracterizando de forma estrutural, térmica e vibracional, os outros haletos de L-tirosina, os com ácido iodídrico (HI) e fluorídrico (HF) e fazer um estudo comparativo entre todos os haletos. Estudar os compostos metilados de L-tirosina e suas particularidades usando espectroscopia Raman como sonda. Fazer um comparativo entre todos os haletos de L-tirosina em baixas temperaturas e comparar os achados com os estudos da alta pressão e cálculos teóricos.

REFERÊNCIAS

- [1] Soares, R. A., Lima, R. J. C., Façanha Filho, P. F., Freire, P. T. C., Lima Jr, J. A., & da Silva Filho, J. G. (2017). High-pressure Raman study of mono-L-alaninium nitrate crystals. *Physica B: Condensed Matter*, 521, 317-322. doi.org/10.1016/j.physb.2017.07.007.
- [2] Kar, T. (2012). Amino acids-precursors for synthesizing nonlinear optical materials. *Progress in crystal growth and characterization of materials*, 58(2-3), 74-83. doi.org/10.1016/j.pcrysgrow.2012.03.002.
- [3] Cavaignac, A. L. D. O., Soares, R. A., Lima, R. J. C., Facanha Filhoo, P. D. F., & Freire, P. D. T. C. (2018). The Behavior of the Deformation Vibration of NH₃ in Semi-Organic Crystals under High Pressure Studied by Raman Spectroscopy. *Crystals*, 8(6), 245. doi.org/10.3390/cryst8060245.
- [4] Natarajan, S., Shanmugam, G., & Martin Britto Dhas, S. A. (2008). Growth and characterization of a new semi organic NLO material: L-tyrosine hydrochloride. *Crystal Research and Technology: Journal of Experimental and Industrial Crystallography*, 43(5), 561-564. doi.org/10.1002/crat.200711048.
- [5] Carvalho, J. O., Moura, G. M., Dos Santos, A. O., Lima, R. J. C., Freire, P. T. C., & Façanha Filho, P. F. (2016). High pressure Raman spectra of monoglycine nitrate single crystal. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 161, 109-114. doi.org/10.1016/j.saa.2016.02.031.
- [6] Montis, R., Fusaro, L., Falqui, A., Hursthouse, M. B., Tumanov, N., Coles, S. J., ... & Rae, A. D. (2021). Complex structures arising from the self-assembly of a simple organic salt. *Nature*, 590(7845), 275-278. doi.org/10.1038/s41586-021-03194-y.
- [7] Sobczak, S., Ratajczyk, P., & Katrusiak, A. (2021). High-pressure Nucleation of Low-Density Polymorphs. *Chemistry—A European Journal*, 27(24), 7069-7073. doi.org/10.1002/chem.202005121.
- [8] Rychkov, D. A., Stare, J., & Boldyreva, E. V. (2017). Pressure-driven phase transition mechanisms revealed by quantum chemistry: L-serine

- polymorphs. *Physical Chemistry Chemical Physics*, 19(9), 6671-6676. [10.1039/C6CP07721H](https://doi.org/10.1039/C6CP07721H).
- [9] Ghosh, S., Mondal, A., Kiran, M. S. R. N., Ramamurty, U., & Reddy, C. M. (2013). The role of weak interactions in the phase transition and distinct mechanical behavior of two structurally similar caffeine co-crystal polymorphs studied by nanoindentation. *Crystal growth & design*, 13(10), 4435-4441. doi.org/10.1021/cg400928v.
- [10] Korabel'nikov, D. V., & Zhuravlev, Y. N. (2020). Semi-empirical and ab initio calculations for crystals under pressure at fixed temperatures: the case of guanidinium perchlorate. *RSC advances*, 10(69), 42204-42211. [10.1039/D0RA08588J](https://doi.org/10.1039/D0RA08588J).
- [11] Fedorov, A. Y., & Rychkov, D. A. (2020). Comparison of different computational approaches for unveiling the high-pressure behavior of organic crystals at a molecular level. Case study of tolazamide polymorphs. *Journal of Structural Chemistry*, 61(9), 1356-1366. doi.org/10.1134/S0022476620090024.
- [12] Rychkov, D. A. (2020). A Short Review of Current Computational Concepts for High-Pressure Phase Transition Studies in Molecular Crystals. *Crystals*, 10(2), 81. doi.org/10.3390/cryst10020081.
- [13] Errandonea, D. (2020). Pressure-Induced Phase Transformations. *Crystals*, 10(7), 595. doi.org/10.3390/cryst10070595.
- [14] Casati, N., Macchi, P., & Sironi, A. (2009). Molecular crystals under high pressure: theoretical and experimental investigations of the solid–solid phase transitions in [Co₂ (CO)₆ (XPh₃)₂](X= P, As). *Chemistry–A European Journal*, 15(17), 4446-4457. doi.org/10.1002/chem.200801528.
- [15] Zakharov, B. A., & Boldyreva, E. V. (2019). High pressure: a complementary tool for probing solid-state processes. *CrystEngComm*, 21(1), 10-22. [10.1039/C8CE01391H](https://doi.org/10.1039/C8CE01391H).
- [16] Mazurek, A. H., Szeleszczuk, Ł., & Pisklak, D. M. (2020). Periodic DFT Calculations—Review of Applications in the Pharmaceutical Sciences. *Pharmaceutics*, 12(5), 415. doi.org/10.3390/pharmaceutics12050415.
- [17] McGregor, L., Rychkov, D. A., Coster, P. L., Day, S., Drebushchak, V. A., Achkasov, A. F., ... & Boldyreva, E. V. (2015). A new polymorph of

- metacetamol. *CrystEngComm*, 17(32), 6183-6192.
doi.org/10.1039/C5CE00910C.
- [18] Bauer, J., Spanton, S., Henry, R., Quick, J., Dziki, W., Porter, W., & Morris, J. (2001). Ritonavir: an extraordinary example of conformational polymorphism. *Pharmaceutical research*, 18(6), 859-866.
[10.1023/a:1011052932607](https://doi.org/10.1023/a:1011052932607).
- [19] Zhang, G. G., Law, D., Schmitt, E. A., & Qiu, Y. (2004). Phase transformation considerations during process development and manufacture of solid oral dosage forms. *Advanced drug delivery reviews*, 56(3), 371-390.
doi.org/10.1016/j.addr.2003.10.009.
- [20] Llinàs, A., & Goodman, J. M. (2008). Polymorph control: past, present and future. *Drug Discovery Today*, 13(5-6), 198-210.
doi.org/10.1016/j.drudis.2007.11.006.
- [21] Chen, Y., Chen, C., Rehman, H. U., Zheng, X., Li, H., Liu, H., & Hedenqvist, M. S. (2020). Shape-memory polymeric artificial muscles: Mechanisms, applications and challenges. *Molecules*, 25(18), 4246.
doi.org/10.3390/molecules25184246.
- [22] Liu, H., Lu, Z., Tang, B., Qu, C., Zhang, Z., & Zhang, H. (2020). A Flexible Organic Single Crystal with Plastic-Twisting and Elastic-Bending Capabilities and Polarization-Rotation Function. *Angewandte Chemie*, 132(31), 13044-13050. doi.org/10.1002/ange.202002492.
- [23] Liu, H., Bian, Z., Cheng, Q., Lan, L., Wang, Y., & Zhang, H. (2019). Controllably realizing elastic/plastic bending based on a room-temperature phosphorescent waveguiding organic crystal. *Chemical science*, 10(1), 227-232. [10.1039/C8SC03135E](https://doi.org/10.1039/C8SC03135E).
- [24] Ghosh, S., & Reddy, C. M. (2012). Elastic and bendable caffeine cocrystals: implications for the design of flexible organic materials. *Angewandte Chemie International Edition*, 51(41), 10319-10323. doi.org/10.1002/anie.201204604.
- [25] Gupta, P., Karothu, D. P., Ahmed, E., Naumov, P., & Nath, N. K. (2018). Thermally twistable, photobendable, elastically deformable, and self-healable soft crystals. *Angewandte Chemie*, 130(28), 8634-8638.
doi.org/10.1002/ange.201802785.

- [26] Commins, P., Desta, I. T., Karothu, D. P., Panda, M. K., & Naumov, P. (2016). Crystals on the move: mechanical effects in dynamic solids. *Chemical Communications*, 52(97), 13941-13954. doi.org/10.1039/C6CC06235K.
- [27] Kakkar, S., Bhattacharya, B., Reddy, C. M., & Ghosh, S. (2018). Tuning mechanical behaviour by controlling the structure of a series of theophylline co-crystals. *CrystEngComm*, 20(8), 1101-1109. doi.org/10.1039/C7CE01915G.
- [28] Colmenero, F. (2019). Mechanical properties of anhydrous oxalic acid and oxalic acid dihydrate. *Physical Chemistry Chemical Physics*, 21(5), 2673-2690. doi.org/10.1039/C8CP07188H.
- [29] Mishra, M. K., Mishra, K., Narayan, A., Reddy, C. M., & Vangala, V. R. (2020). Structural Basis for Mechanical Anisotropy in Polymorphs of a Caffeine–Glutaric Acid Cocrystal. *Crystal Growth & Design*, 20(10), 6306-6315. doi.org/10.1021/acs.cgd.0c01033.
- [30] Bhattacharya, B., Roy, D., Dey, S., Puthuvakkal, A., Bhunia, S., Mondal, S., ... & Reddy, C. M. (2020). Mechanical-Bending-Induced Fluorescence Enhancement in Plastically Flexible Crystals of a GFP Chromophore Analogue. *Angewandte Chemie*, 132(45), 20050-20055. doi.org/10.1002/ange.202007760.
- [31] Colmenero, F. (2021). Negative linear compressibility in nanoporous metal–organic frameworks rationalized by the empty channel structural mechanism. *Physical Chemistry Chemical Physics*, 23(14), 8508-8524. doi.org/10.1039/D1CP00214G.
- [32] Masunov, A. E., Wiratmo, M., Dyakov, A. A., Matveychuk, Y. V., & Bartashevich, E. V. (2020). Virtual Tensile Test for Brittle, Plastic, and Elastic Polymorphs of 4-Bromophenyl 4-Bromobenzoate. *Crystal Growth & Design*, 20(9), 6093-6100. doi.org/10.1021/acs.cgd.0c00798.
- [33] Thomas, S. P., Shi, M. W., Koutsantonis, G. A., Jayatilaka, D., Edwards, A. J., & Spackman, M. A. (2017). The Elusive Structural Origin of Plastic Bending in Dimethyl Sulfone Crystals with Quasi-isotropic Crystal Packing. *Angewandte Chemie International Edition*, 56(29), 8468-8472. doi.org/10.1002/anie.201701972.
- [34] Chen, Y., Guan, Z., Liu, J., Yang, W., & Wang, H. (2022). Anomalous layer-dependent lubrication on graphene-covered-substrate: Competition between

- adhesion and plasticity. *Applied Surface Science*, 153762. doi.org/10.1016/j.apsusc.2022.153762.
- [35] Reddy, C. M., Gundakaram, R. C., Basavoju, S., Kirchner, M. T., Padmanabhan, K. A., & Desiraju, G. R. (2005). Structural basis for bending of organic crystals. *Chemical communications*, (31), 3945-3947. doi.org/10.1039/B505103G.
- [36] Reddy, C. M., Padmanabhan, K. A., & Desiraju, G. R. (2006). Structure–property correlations in bending and brittle organic crystals. *Crystal growth & design*, 6(12), 2720-2731. doi.org/10.1021/cg060398w.
- [37] Worthy, A., Grosjean, A., Pfrunder, M. C., Xu, Y., Yan, C., Edwards, G., ... & McMurtrie, J. C. (2018). Atomic resolution of structural changes in elastic crystals of copper (II) acetylacetonate. *Nature chemistry*, 10(1), 65-69. [doi:10.1038/nchem.2848](https://doi.org/10.1038/nchem.2848).
- [38] Bag, P. P., Chen, M., Sun, C. C., & Reddy, C. M. (2012). Direct correlation among crystal structure, mechanical behaviour and tabletability in a trimorphic molecular compound. *CrystEngComm*, 14(11), 3865-3867. doi.org/10.1039/C2CE25100K.
- [39] Colmenero, F. (2020). Organic acids under pressure: elastic properties, negative mechanical phenomena and pressure induced phase transitions in the lactic, maleic, succinic and citric acids. *Materials Advances*, 1(5), 1399-1426. [10.1039/D0MA00019A](https://doi.org/10.1039/D0MA00019A).
- [40] Schettino, V., Bini, R., Ceppatelli, M., Ciabini, L., & Citroni, M. (2005). Chemical reactions at very high pressure. *Advances in Chemical Physics*, 131, 105-242. [doi:10.1002/0471739464](https://doi.org/10.1002/0471739464).
- [41] Mao, W. L., Lin, Y., Liu, Y., & Liu, J. (2019). Applications for nanoscale x-ray imaging at high pressure. *Engineering*, 5(3), 479-489. [10.1016/j.eng.2019.01.006](https://doi.org/10.1016/j.eng.2019.01.006)
- [42] Branco, P. D., Yablonsky, G., Marin, G. B., & Constales, D. (2019). The switching point between kinetic and thermodynamic control. *Computers & Chemical Engineering*, 125, 606-611. [10.1016/j.compchemeng.2016.06.022](https://doi.org/10.1016/j.compchemeng.2016.06.022).
- [43] Ashcroft, N. W. (2009). Pressure for change in metals. *Nature*, 458(7235), 158-159. [doi:10.1038/458158a](https://doi.org/10.1038/458158a).
- [44] Cazorla, C., Errandonea, D., & Sola, E. (2009). High-pressure phases, vibrational properties, and electronic structure of Ne (He) 2 and Ar (He) 2: A

- first-principles study. *Physical Review B*, 80(6), 064105. doi.org/10.1103/PhysRevB.80.064105.
- [45] Palosz, B., Stel'makh, S., Grzanka, E., Gierlotka, S., Pielaszek, R., Bismayer, U., ... & Palosz, W. (2004). High pressure x-ray diffraction studies on nanocrystalline materials. *Journal of Physics: Condensed Matter*, 16(5), S353. [10.1088/0953-8984/16/5/003](https://doi.org/10.1088/0953-8984/16/5/003).
- [46] Zhang, L., Wang, Y., Lv, J., & Ma, Y. (2017). Materials discovery at high pressures. *Nature Reviews Materials*, 2(4), 1-16. [doi:10.1038/natrevmats.2017.5](https://doi.org/10.1038/natrevmats.2017.5).
- [47] Fleck, M., & Petrosyan, A. M. (2014). Salts of amino acids. *Crystallization, Structure and Properties*. Cham, Switzerland: Springer International Publishing. [10.1007/978-3-319-06299-0](https://doi.org/10.1007/978-3-319-06299-0).
- [48] Nugrahani, I., & Jessica, M. A. (2021). Amino acids as the potential co-former for co-crystal development: a review. *Molecules*, 26(11), 3279. doi.org/10.3390/molecules26113279.
- [49] Kar, T. (2012). Amino acids-precursors for synthesizing nonlinear optical materials. *Progress in crystal growth and characterization of materials*, 58(2-3), 74-83. doi.org/10.1016/j.pcrysgrow.2012.03.002.
- [50] Natarajan, S., Shanmugam, G., & Martin Britto Dhas, S. A. (2008). Growth and characterization of a new semi organic NLO material: L-tyrosine hydrochloride. *Crystal Research and Technology: Journal of Experimental and Industrial Crystallography*, 43(5), 561-564. doi.org/10.1002/crat.200711048.
- [51] Görbitz, C. H. (2015). Crystal structures of amino acids: from bond lengths in glycine to metal complexes and high-pressure polymorphs. *Crystallography Reviews*, 21(3), 160-212. doi.org/10.1002/crat.200711048.
- [52] Görbitz, C. H. (1989). Hydrogen-bond distances and angles in the structures of amino acids and peptides. *Acta Crystallographica Section B: Structural Science*, 45(4), 390-395. doi.org/10.1107/S0108768189003666
- [53] Boldyreva, E. (2021). Glycine: The gift that keeps on giving. *Israel Journal of Chemistry*, 61(11-12), 828-850. doi.org/10.1002/ijch.202100103.
- [54] Allen, F. H., & Motherwell, W. S. (2002). Applications of the Cambridge Structural Database in organic chemistry and crystal chemistry. *Acta*

Crystallographica Section B: Structural Science, 58(3), 407-422.
doi.org/10.1107/S0108768102004895.

- [55] Power, L. F., Turner, K. E., & Moore, F. H. (1976). The crystal and molecular structure of α -glycine by neutron diffraction—a comparison. *Acta Crystallographica Section B: Structural Crystallography and Crystal Chemistry*, 32(1), 11-16. doi.org/10.1021/ja00885a037.
- [56] Simpson, H. J., & Marsh, R. E. (1966). The crystal structure of L-alanine. *Acta Crystallographica*, 20(4), 550-555.
doi.org/10.1107/S0365110X66001221.
- [57] Coll, M., Solans, X., Font-Altaba, M., & Subirana, J. A. (1986). Structure of L-leucine: a redetermination. *Acta Crystallographica Section C: Crystal Structure Communications*, 42(5), 599-601.
doi.org/10.1107/S0108270186095240.
- [58] Torii, K. A. Z. U. O., & Iitaka, Y. (1970). The crystal structure of L-valine. *Acta Crystallographica Section B: Structural Crystallography and Crystal Chemistry*, 26(9), 1317-1326. doi.org/10.1107/S0567740870004065.
- [59] Lehmann, M. S., Koetzle, T. F., & Hamilton, W. C. (1972). Precision neutron diffraction structure determination of protein and nucleic acid components. I. Crystal and molecular structure of the amino acid L-alanine. *Journal of the American Chemical Society*, 94(8), 2657-2660.
doi.org/10.1107/S0567740873002256.
- [60] Narayanan, P., & Venkataraman, S. (1975). Crystal and molecular structure of monoglycine nitrate. *Journal of Crystal and Molecular Structure*, 5(1), 15-26. doi.org/10.1007/BF01202548.
- [61] Němec, I., Císařová, I., & Mička, Z. (1999). The crystal structure, vibrational spectra and DSC measurement of mono-L-alaninium nitrate. *Journal of molecular structure*, 476(1-3), 243-253. [doi.org/10.1016/S0022-2860\(98\)00539-0](https://doi.org/10.1016/S0022-2860(98)00539-0).
- [62] Sequeira, A., Rajagopal, H., & Chidambaram, R. (1972). A neutron diffraction study of the structure of L-glutamic acid. HCl. *Acta Crystallographica Section B: Structural Crystallography and Crystal Chemistry*, 28(8), 2514-2519. doi.org/10.1107/S0567740872006399.

- [63] Scheiner, S., Kar, T., & Gu, Y. (2001). Strength of the CαH··O hydrogen bond of amino acid residues. *Journal of Biological Chemistry*, 276(13), 9832-9837. doi.org/10.1074/jbc.M010770200.
- [64] Iitaka, Y. (1960). The crystal structure of β-glycine. *Acta Crystallographica*, 13(1), 35-45. doi.org/10.1107/S0365110X60000066.
- [65] Iitaka, Y. (1961). The crystal structure of γ-glycine. *Acta Crystallographica*, 14(1), 1-10. doi.org/10.1107/S0365110X61000012.
- [66] Osipov, A. A. (2019). High-temperature Raman spectroscopy. *Pure and Applied Chemistry*, 91(11), 1749-1756. doi.org/10.1515/pac-2019-0115.
- [67] Raman, C. V., & Krishnan, K. S. (1928). A new type of secondary radiation. *Nature*, 121(3048), 501-502. doi.org/10.1038/121501c0.
- [68] Du, K., Calautit, J., Wang, Z., Wu, Y., & Liu, H. (2018). A review of the applications of phase change materials in cooling, heating and power generation in different temperature ranges. *Applied energy*, 220, 242-273. doi.org/10.1016/j.apenergy.2018.03.005.
- [69] Haddad, W. M. (2017). Thermodynamics: The unique universal science. *Entropy*, 19(11), 621. doi.org/10.3390/e19110621.
- [70] Kalnæs, S. E., & Jelle, B. P. (2015). Phase change materials and products for building applications: A state-of-the-art review and future research opportunities. *Energy and Buildings*, 94, 150-176. doi.org/10.1016/j.enbuild.2015.02.023.
- [71] Barboza, F. M., da Silva Filho, J. G., Freire, P. T. C., Façanha Filho, P. F., Lima Jr, J. A., Melo, F. E. A., ... & Barba-Ortega, J. (2017). High-pressure Raman spectra of thymidine crystals. *Vibrational Spectroscopy*, 89, 62-68. <https://doi.org/10.1016/j.vibspec.2016.12.013>
- [72] Freire, P. T., Barboza, F. M., Lima, J. A., Melo, F. E., & Mendes Filho, J. (2017). Raman spectroscopy of amino acid crystals. *Raman Spectroscopy and Applications*, 201. doi.org/10.5772/65480.
- [73] Luz-Lima, C., De Sousa, G. P., Lima Jr, J. A., Melo, F. E. A., Mendes Filho, J., Polian, A., & Freire, P. T. C. (2012). High pressure Raman spectra of β-form of l-glutamic acid. *Vibrational Spectroscopy*, 58, 181-187. doi.org/10.1016/j.vibspec.2011.12.005.
- [74] Holanda, R. O., Lima Jr, J. A., Freire, P. T. C., Melo, F. E. A., Mendes Filho, J., & Polian, A. (2015). New pressure-induced phase transitions of L-threonine

- crystal: A Raman spectroscopic study. *Journal of Molecular Structure*, 1092, 160-165. doi.org/10.1016/j.molstruc.2015.03.024.
- [75] Facanha Filho, P. F., Freire, P. T. C., Melo, F. E. A., Lemos, V., Mendes Filho, J., Pizani, P. S., & Rossatto, D. Z. (2009). Pressure-induced phase transitions in L-leucine crystal. *Journal of Raman Spectroscopy*, 40(1), 46-51. doi.org/10.1002/jrs.2071.
- [76] Dawson, A., Allan, D. R., Belmonte, S. A., Clark, S. J., David, W. I., McGregor, P. A., ... & Sawyer, L. (2005). Effect of high pressure on the crystal structures of polymorphs of glycine. *Crystal growth & design*, 5(4), 1415-1427. doi.org/10.1021/cg049716m.
- [77] Murli, C., Sharma, S. M., Karmakar, S. I. K. K. A., & Sikka, S. K. (2003). α -Glycine under high pressures: a Raman scattering study. *Physica B: Condensed Matter*, 339(1), 23-30. [doi.org/10.1016/S0921-4526\(03\)00446-0](https://doi.org/10.1016/S0921-4526(03)00446-0).
- [78] Goryainov, S. V., Boldyreva, E. V., & Kolesnik, E. N. (2006). Raman observation of a new (ζ) polymorph of glycine?. *Chemical Physics Letters*, 419(4-6), 496-500. doi.org/10.1016/j.cplett.2005.11.123.
- [79] Ivashevskaya, S. N., Boldyreva, E. V., Sowa, H., Ahsbahs, H., & Weber, H. P. (2004). Effect of high pressure on the crystalline glycine: a new high-pressure polymorph formation. *Acta Crystallographica Section A: Foundations of Crystallography*, 60(a1), s250-s250. doi.org/10.1023/B:DOPC.0000029166.57397.2d.
- [80] Goryainov, S. V., Kolesnik, E. N., & Boldyreva, E. V. (2005). A reversible pressure-induced phase transition in β -glycine at 0.76 GPa. *Physica B: Condensed Matter*, 357(3-4), 340-347. doi.org/10.1016/j.physb.2004.11.089.
- [81] Boldyreva, E. V., Ivashevskaya, S. N., Sowa, H., Ahsbahs, H., & Weber, H. P. (2005). Effect of hydrostatic pressure on the γ -polymorph of glycine. 1. A polymorphic transition into a new δ -form. *Zeitschrift für Kristallographie-Crystalline Materials*, 220(1), 50-57. doi.org/10.1524/zkri.220.1.50.58886.
- [82] Surovtsev, N. V., Adichtchev, S. V., Malinovsky, V. K., Ogienko, A. G., Drebuschak, V. A., Manakov, A. Y., ... & Boldyreva, E. V. (2012). Glycine phases formed from frozen aqueous solutions: Revisited. *The Journal of chemical physics*, 137(6), 065103. doi.org/10.1063/1.4739532.

- [83] Little, M. A., & Cooper, A. I. (2020). The chemistry of porous organic molecular materials. *Advanced Functional Materials*, 30(41), 1909842. doi.org/10.1002/adfm.201909842.
- [84] Silva, C. B., da Silva Filho, J. G., Pinheiro, G. S., Teixeira, A. M. R., de Sousa, F. F., & Freire, P. T. C. (2020). High-pressure studies on l, l-dileucine crystals by Raman spectroscopy and synchrotron X-ray diffraction combined with DFT calculations. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 229, 117899. doi.org/10.1016/j.saa.2019.117899.
- [85] Funnell, N. P., Marshall, W. G., & Parsons, S. (2011). Alanine at 13.6 GPa and its pressure-induced amorphisation at 15 GPa. *CrystEngComm*, 13(19), 5841-5848. doi.org/10.1039/C1CE05487B.
- [86] Li, P., & Wu, G. (2022). Important roles of amino acids in immune responses. *British Journal of Nutrition*, 127(3), 398-402. doi.org/10.1017/S0007114521004566.
- [87] He, W., & Wu, G. (2020). Metabolism of amino acids in the brain and their roles in regulating food intake. *Amino Acids in Nutrition and Health*, 167-185. [10.1007/978-3-030-45328-2_10](https://doi.org/10.1007/978-3-030-45328-2_10).
- [88] Baldrick, P., Richardson, D., & Wheeler, A. W. (2002). Review of L-tyrosine confirming its safe human use as an adjuvant. *Journal of Applied Toxicology: An International Journal*, 22(5), 333-344. doi.org/10.1002/jat.869.
- [89] Mostad, A., & HM, N. (1972). Crystal structure of L-tyrosine. doi.org/10.3891/acta.chem.scand.26-3819.
- [90] Boggs, B., & J. Donohue, J. (1971) The unit cell and space group of L-tyrosine. *Acta Crystallographica Section B Structural Crystallography and Crystal Chemistry* (27), 247. [10.1107/S0567740871002000](https://doi.org/10.1107/S0567740871002000).
- [91] Srinivasan, R., (1956). Unit cell and space group of some amino acids. *Acta Crystallogrica* 9, 1039–1040. [10.1107/S0365110X5600303X](https://doi.org/10.1107/S0365110X5600303X).
- [92] Seely Jr, O. (1966). The Crystal Structure Analysis of L-Arginine Dihydriodide and L-Tyrosine Hydriodide (Doctoral dissertation, University of Illinois at Urbana-Champaign) 183 p.
- [93] Srinivasan, R. (1959). The crystal structure of L-tyrosine hydrohalides. In *Proceedings of the Indian Academy of Sciences-Section A* (Vol. 50, No. 1, pp. 19-50). Springer India.
- [94] Frey, M. N., Koetzle, T. F., Lehmann, M. S., & Hamilton, W. C. (1973).

- Precision neutron diffraction structure determination of protein and nucleic acid components. X. A comparison between the crystal and molecular structures of L-tyrosine and L-tyrosine hydrochloride. *The Journal of Chemical Physics*, 58(6), 2547-2556. doi.org/10.1063/1.1679537.
- [95] Görbitz, C. H. (2015). Crystal structures of amino acids: from bond lengths in glycine to metal complexes and high-pressure polymorphs. *Crystallography Reviews*, 21(3), 160-212. doi.org/10.1080/0889311X.2014.964229.
- [96] Vasdev, N., Chirakal R., Chen, J. J., Wilson, A. A., Houle S, & Lough, A.J. (2008). 3-Hydroxyphenylalanine. *Private communication to the Cambridge Structural Database*; CCDC 678111.
- [97] Mostad, A. Rømming, C. & Tressum, L. (1975). The crystal and molecular structure of (2-hydroxyphenyl) alanine (o-tyrosine). *Acta Chem. Scand. B*, 29, 171-176. doi.org/10.3891/acta.chem.scand.29b-0171.
- [98] Loudon, R. (2001). The Raman effect in crystals. *Advances in Physics*, 50(7), 813–864. doi.org/10.1080/00018730110101395.
- [99] Krylov, A. (2020). Raman Spectroscopy of Crystals. *Crystals*, 10(11), 981. doi.org/10.3390/cryst10110981.
- [100] Orlando, A., Franceschini, F., Muscas, C., Pidkova, S., Bartoli, M., Rovere, M., & Tagliaferro, A. (2021). A comprehensive review on Raman spectroscopy applications. *Chemosensors*, 9(9), 262. doi.org/10.3390/chemosensors9090262.
- [101] Engel, E., & Dreizler, R. M. (2011). Density functional theory. *Theoretical and Mathematical Physics*, 351-399. DOI 10.1007/978-3-642-14090-7 1
- [102] Eschrig, H. (2003). *The fundamentals of density functional theory* (Vol. 2). Leipzig: Edition am Gutenbergplatz. DOI 10.1007/978-3-322-97620-8
- [103] Jones, R. O. (2015). Density functional theory: Its origins, rise to prominence, and future. *Reviews of modern physics*, 87(3), 897. doi.org/10.1103/RevModPhys.87.897.
- [104] Van Mourik, T., Bühl, M., & Gaigeot, M. P. (2014). Density functional theory across chemistry, physics and biology. *Philosophical Transactions of the Royal Society A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences*, 372(2011), 20120488. doi.org/10.1098/rsta.2012.0488.
- [105] Larson, A. C., & Von Dreele, R. B. (1994). General structure analysis system (GSAS), LANSCE, MS-H805.

- [106] Klotz, S., Chervin, J. C., Munsch, P., & Le Marchand, G. (2009). Hydrostatic limits of 11 pressure transmitting media. *Journal of Physics D: Applied Physics*, 42(7), 075413. doi.org/10.1088/0022-3727/42/7/075413 075413.
- [107] Otto, J. W., Vassiliou, J. K., & Frommeyer, G. (1998). Nonhydrostatic compression of elastically anisotropic polycrystals. I. Hydrostatic limits of 4: 1 methanol-ethanol and paraffin oil. *Physical Review B*, 57(6), 3253. [doi:10.1103/PhysRevB.57.3253](https://doi.org/10.1103/PhysRevB.57.3253).
- [108] Giannozzi, P., Baroni, S., Bonini, N., Calandra, M., Car, R., Cavazzoni, C., ... & Wentzcovitch, R. M. (2009). QUANTUM ESPRESSO: a modular and open-source software project for quantum simulations of materials. *Journal of physics: Condensed matter*, 21(39), 395502. [doi:10.1088/0953-8984/21/39/395502](https://doi.org/10.1088/0953-8984/21/39/395502).
- [109] Hohenberg, P., & Kohn, W. (1964). Inhomogeneous electron gas. *Physical review*, 136(3B), B864. doi.org/10.1103/PhysRev.136.B864
- [110] Kohn, W., & Sham, L. J. (1965). Self-consistent equations including exchange and correlation effects. *Physical review*, 140(4A), A1133. [doi:10.1103/PhysRev.140.A1133](https://doi.org/10.1103/PhysRev.140.A1133).
- [111] Baroni, S., De Gironcoli, S., Dal Corso, A., & Giannozzi, P. (2001). Phonons and related crystal properties from density-functional perturbation theory. *Reviews of modern Physics*, 73(2), 515. [doi:10.1103/RevModPhys.73.515](https://doi.org/10.1103/RevModPhys.73.515).
- [112] Perdew, J. P., & Zunger, A. (1981). Self-interaction correction to density-functional approximations for many-electron systems. *Physical Review B*, 23(10), 5048. [doi:10.1103/PhysRevB.23.5048](https://doi.org/10.1103/PhysRevB.23.5048).
- [113] Monkhorst, H. J., & Pack, J. D. (1976). Special points for Brillouin-zone integrations. *Physical review B*, 13(12), 5188. [doi:10.1103/PhysRevB.13.5188](https://doi.org/10.1103/PhysRevB.13.5188).
- [114] Grimme, S. (2006). Semiempirical GGA-type density functional constructed with a long-range dispersion correction. *Journal of computational chemistry*, 27(15), 1787-1799. [doi:10.1002/jcc.20495](https://doi.org/10.1002/jcc.20495).
- [115] Lejaeghere, K., Bihlmayer, G., Björkman, T., Blaha, P., Blügel, S., Blum, V., ... & Cottenier, S. (2016). Reproducibility in density functional theory calculations of solids. *Science*, 351(6280), aad3000. [doi:10.1126/science.aad3000](https://doi.org/10.1126/science.aad3000).

- [116] Johnson, B. G., & Fisch, M. J. (1994). An implementation of analytic second derivatives of the gradient-corrected density functional energy. *The Journal of chemical physics*, 100(10), 7429-7442. [doi:10.1063/1.466887](https://doi.org/10.1063/1.466887).
- [117] Tang, J., & Albrecht, A. C. (1968). Studies in Raman intensity theory. *The Journal of Chemical Physics*, 49(3), 1144-1154. [doi:10.1063/1.1670202](https://doi.org/10.1063/1.1670202).
- [118] Long, D. A., & Long, D. A. (2002). *The Raman effect: a unified treatment of the theory of Raman scattering by molecules* (Vol. 8, pp. 31-48). Chichester: Wiley. [doi:10.1002/0470845767](https://doi.org/10.1002/0470845767).
- [119] Ferraro, J. R. (2003). *Introductory raman spectroscopy*. Elsevier. [doi:10.1016/B978-0-12-254105-6.X5000-8](https://doi.org/10.1016/B978-0-12-254105-6.X5000-8).
- [120] Gaussian, R. A., Frisch, M. J., Trucks, G. W., Schlegel, H. B., Scuseria, G. E., Robb, M. A., ... & Mennucci, B. (2016). Gaussian 09, Revision A.02. *Gaussian Inc*.
- [121] Kohn, W., & Sham, L. J. (1965). Self-consistent equations including exchange and correlation effects. *Physical review*, 140(4A), A1133. doi.org/10.1103/PhysRev.140.A1133.
- [122] Stephens, P. J., Devlin, F. J., Chabalowski, C. F., & Frisch, M. J. (1994). Ab initio calculation of vibrational absorption and circular dichroism spectra using density functional force fields. *The Journal of physical chemistry*, 98(45), 11623-11627. doi.org/10.1021/j100096a001.
- [123] Anandan, P., Vetrivel, S., Jayavel, R., Vedhi, C., Ravi, G., & Bhagavannarayana, G. (2012). Crystal growth, structural and photoluminescence studies of L-tyrosine hydrobromide semi organic single crystal. *Journal of Physics and Chemistry of Solids*, 73(11), 1296-1301. doi.org/10.1016/j.jpcs.2012.06.015
- [124] Cavaignac, A. L. O., Lima, R. J. C., Façanha Filho, P. F., Moreno, A. J. D., & Freire, P. T. C. (2016). High-temperature Raman study of L-alanine, L-threonine and taurine crystals related to thermal decomposition. *Physica B: Condensed Matter*, 484, 22-26. doi.org/10.1016/j.physb.2015.12.044.
- [125] Crowell, R. A., & Chronister, E. L. (1993). Dynamics of the low-frequency optical phonons of l-alanine. *Physical Review B*, 48(1), 172. doi.org/10.1103/PhysRevB.48.172.
- [126] Lima Jr, J. A., Freire, P. T. C., Melo, F. E. A., Filho, J. M., De Sousa, G. P., Lima, R. J. C., ... & Bordallo, H. N. (2010). Low-temperature Raman spectra of

- racemate dl-Alanine crystals. *Journal of Raman Spectroscopy*, 41(7), 808-813. doi.org/10.1002/jrs.2507
- [127] Ilayabarathi, P., Chandrasekaran, J., & Maadeswaran, P. (2013). Synthesis, growth and characterization of L-tyrosine hydrochloride a semi-organic nonlinear optical crystal. *Optik*, 124(12), 1125-1127. doi.org/10.1016/j.ijleo.2012.03.021.
- [128] Smits, D. W., & Wiebenga, E. H. (1953). The crystal structure of glycyl-L-tyrosine hydrochloride. *Acta Crystallographica*, 6(6), 531-539. doi.org/10.1107/S0365110X53001447.
- [129] Moolya, B. N., & Dharmaprakash, S. M. (2005). X-Ray Diffraction, Vibration Spectra and Thermal Studies of Nonlinear Optical L-Tyrosine Hydrochloride Single Crystal. *Indian Journal of Physics*.
- [130] Kosic, T. J., Cline Jr, R. E., & Dlott, D. D. (1984). Picosecond coherent Raman investigation of the relaxation of low frequency vibrational modes in amino acids and peptides. *The Journal of chemical physics*, 81(11), 4932-4949. doi.org/10.1063/1.447477.
- [131] Kosic, T. J., Cline Jr, R. E., & Dlott, D. D. (1983). Long-lived vibrational modes in amino acid crystals probed by picosecond CARS spectroscopy. *Chemical physics letters*, 103(2), 109-114. [doi.org/10.1016/0009-2614\(83\)87475-2](https://doi.org/10.1016/0009-2614(83)87475-2)
- [132] Careri, G., Buontempo, U., Galluzzi, F., Scott, A. C., Gratton, E., & Shyamsunder, E. (1984). Spectroscopic evidence for Davydov-like solitons in acetanilide. *Physical Review B*, 30(8), 4689. doi.org/10.1103/PhysRevB.30.4689
- [133] Kwok, R. S., Maxton, P., & Migliori, A. (1990). Thermal conductivity of single crystal L-alanine. *Solid state communications*, 74(11), 1193-1195. [doi.org/10.1016/0038-1098\(90\)90304-T](https://doi.org/10.1016/0038-1098(90)90304-T).
- [134] dos Santos, C. A. A. S. S., Carvalho, J. O., da Silva Filho, J. G., Rodrigues, J. L., Lima, R. J. C., Pinheiro, G. S., & Façanha Filho, P. F. (2018). High-pressure Raman spectra and DFT calculations of L-tyrosine hydrochloride crystal. *Physica B: Condensed Matter*, 531, 35-44. doi.org/10.1016/j.physb.2017.11.090.
- [135] Hernández, B., Coïc, Y. M., Pflüger, F., Kruglik, S. G., & Ghomi, M. (2016). All characteristic Raman markers of tyrosine and tyrosinate originate from

- phenol ring fundamental vibrations. *Journal of Raman Spectroscopy*, 47(2), 210-220. doi.org/10.1002/jrs.4776.
- [136] Scharge, T., Emmeluth, C., Häber, T., & Suhm, M. A. (2006). Competing hydrogen bond topologies in 2-fluoroethanol dimer. *Journal of molecular structure*, 786(2-3), 86-95. doi.org/10.1016/j.molstruc.2005.09.022.
- [137] Heger, M., Scharge, T., & Suhm, M. A. (2013). From hydrogen bond donor to acceptor: the effect of ethanol fluorination on the first solvating water molecule. *Physical Chemistry Chemical Physics*, 15(38), 16065-16073. doi.org/10.1039/C3CP53115E.
- [138] Santos, C. A. A. S., Lima, R. J. C., Facanha Filho, P. F., dos Santos, A. O., Lima Jr, J. A., & Freire, P. T. C. (2020). Low-wavenumber Raman spectra of L-tyrosine, L-tyrosine hydrochloride, and L-tyrosine hydrobromide crystals at high temperatures. *Journal of Physics and Chemistry of Solids*, 136, 109129. doi.org/10.1016/j.jpcs.2019.109129.
- [139] von Barth, U. (2004). Basic density-functional theory—an overview. *Physica Scripta*, 2004(T109), 9 doi.org/10.1238/Physica.Topical.109a00009.
- [140] Tang, J., & Albrecht, A. C. (1968). Studies in Raman intensity theory. *The Journal of Chemical Physics*, 49(3), 1144-1154. doi.org/10.1063/1.1670202.
- [141] Santos, C. A. A. S., Lima, R. J. C., Paraguassu, W., da Silva Filho, J. G., Dos Santos, A. O., Lima Jr, J. A., ... & Façanha Filho, P. F. (2021). High-pressures study by Raman spectroscopy and DFT calculations of L-tyrosine hydrobromide crystal. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 263, 120142. doi.org/10.1016/j.saa.2021.120142.
- [142] Wang, R., Li, S., Wang, K., Duan, D., Tang, L., Cui, T., ... & Zou, G. (2010). Pressure-induced phase transition in hydrogen-bonded supramolecular structure: guanidinium nitrate. *The Journal of Physical Chemistry B*, 114(20), 6765-6769. doi.org/10.1021/jp908656m.
- [143] Funnell, N. P., Dawson, A., Francis, D., Lennie, A. R., Marshall, W. G., Moggach, S. A., & Parsons, S. (2010). The effect of pressure on the crystal structure of L-alanine. *CrystEngComm*, 12(9), 2573-2583. doi.org/10.1039/c001296c.
- [144] Lucazeau, G. (2003). Effect of pressure and temperature on Raman spectra of solids: anharmonicity. *Journal of Raman Spectroscopy*, 34(7-8), 478-496. doi.org/10.1002/jrs.1027.

- [145] Saraiva, G. D., Maia, J. R., Lima Jr, J. A., Nogueira, C. E. S., Freire, P. T. C., de Sousa, F. F., & Mendes Filho, J. (2017). Pressure induced transformations in sorbic acid. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, *184*, 327-334. doi.org/10.1016/j.saa.2017.05.019.