



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

JORGE DANILO RODRIGUES MOREIRA

**SÍNTESE E ESTUDO TEÓRICO-EXPERIMENTAL DAS PROPRIEDADES
ESTRUTURAIS E VIBRACIONAIS DO COCRISTAL DE L-VALINA E ÁCIDO
FUMÁRICO**

Imperatriz – MA
2021

JORGE DANILO RODRIGUES MOREIRA

**SÍNTESE E ESTUDO TEÓRICO-EXPERIMENTAL DAS PROPRIEDADES
ESTRUTURAIS E VIBRACIONAIS DO COCRISTAL L-VALINA E ÁCIDO
FUMÁRICO**

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

Área de concentração: Ciências Exatas e da Terra

Orientador: Prof. Dr. Pedro de Freitas Façanha Filho

Ficha de identificação da obra elaborada pela Biblioteca

Moreira, Jorge Danilo Rodrigues.
Síntese e Estudo Teórico-Experimental das
Propriedades
Estruturais e Vibracionais do Cocrystal de L-valina e
Ácido Fumárico / Jorge Danilo Rodrigues Moreira. - 2021.
128 f.

Orientador(a): Pedro de Freitas Façanha Filho.
Dissertação (Mestrado) - Programa de Pós-graduação em
Ciência dos Materiais/ccsst, Universidade Federal do
Maranhão, Imperatriz-MA, 2021.

1. Ácido Fumárico. 2. Espectroscopia Raman. 3. Lvalina.
4. Teoria do Funcional da Densidade. I. Filho,
Pedro de Freitas Façanha. II. Título.

JORGE DANILO RODRIGUES MOREIRA

**SÍNTESE E ESTUDO TEÓRICO-EXPERIMENTAL DAS PROPRIEDADES
ESTRUTURAIS E VIBRACIONAIS DO COCRISTAL DE L-VALINA E ÁCIDO
FUMÁRICO**

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

Área de concentração: Ciências Exatas e da Terra.

Avaliado em: ____ / ____ / ____

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Pedro de Freitas Façanha Filho (Orientador)
Universidade Federal do Maranhão – UFMA/PPGCM

Prof. Dr. Adenilson Oliveira dos Santos
Universidade Federal do Maranhão – UFMA/PPGCM

Prof. Dr. José Alves de Lima Júnior
Universidade Federal do Ceara – UFC/PPGFIS

A meu Pai, José Jaldo Alves Moreira (*in memoriam*) que fez dessa vida um sonho. À
minha Mãe, Iracema Rodrigues do Carmo Moreira, a única fonte de exemplos que
tenho nessa vida.

“Nada a fazer”
(frase inicial de Esperando Godot – Samuel Beckett)

AGRADECIMENTOS

Ao Ser comum a todos os povos e épocas que, como bem observou Pessoa, “Deus é o existirmos e isso não ser tudo.”

À minha família, por toda a confiança em mim sempre depositada, em especial à minha Mãe e minha irmã, Aline Cristina do Rodrigues do Carmo.

À minha esposa, Nyanne Fernanda e meus filhos, Januário e Joaquim, pelo companheirismo e apoio durante toda essa caminhada. Vocês compõem a motivação e fundamento da busca que carrego, nessa epopeia de sonhos que é a vida.

À Universidade Federal do Maranhão (UFMA) e ao Programa de Pós-Graduação em Ciência dos Materiais (PPGCM) por fornecerem os recursos e materiais que viabilizaram o desenvolvimento deste trabalho.

Ao professor Dr. Pedro de Freitas Façanha Filho, pelo companheirismo, igualdade de trato, exemplo de polidez e entusiasmo inspirador demonstrado pela pesquisa e, em especial, pela Espectroscopia Raman. Suas sugestões e conselhos vão além da relação dicotômica professor-aluno, obrigado.

Ao professor Dr. José Gadelha da Silva Filho, por toda disponibilidade e ajuda prestada na realização da modelagem computacional e sugestões enriquecedoras. Sou extremamente grato pela forma direta, simples e sincera com que sempre trata e se põe disposto a ajudar.

A todos os demais professores do PPGCM, responsáveis pelas disciplinas de Ciências de Materiais, Metodologia da Pesquisa Científica, Química de Materiais, Introdução ao Crescimento de Cristais e Técnicas de Preparação e Caracterização de Materiais, indispensáveis à pavimentação e fundamentação da jornada de pesquisa.

Aos meus amigos e colegas Ronaldo Silva, Alexandre Saraiva, João Oliveira, Jhonatam Oliveira, Shelton, Leonardo, Alana Câmara, Cristian Neres, Gleison Lopes, Brenda, Henrique Queiroz, Raychimán, Kamila de Abreu e Gilson Cortez, pela amizade, companheirismo e apoio. Sem vocês essa pesquisa não seria possível. A todos os demais colegas que comigo cursaram disciplinas e que, em conjunto passamos por diversos desafios. Meu muito obrigado por tudo.

Ao Laboratório de Espectroscopia Raman (LER) onde foi realizado o processo de síntese dos materiais e caracterização vibracional por Espectroscopia Raman.

Obrigado por tudo que lá aprendi e levarei desse universo que é a Espectroscopia Raman.

Ao Laboratório de Espectroscopia Ótica e Fototérmica II (LEOF II) pela realização das medidas de Espectroscopia FTIR a temperatura ambiente.

Ao Laboratório de Análise Térmica (LAT) onde foram realizadas todas as caracterizações térmicas (TG/DTA e DSC) e a aferição de pH.

Ao Laboratório de Difração de Raios X (LDRX), pela análise estrutural à temperatura ambiente e altas temperaturas, bem como pela verificação da fase cristalina do material sintetizado.

Por fim, agradeço à Fundação de Amparo à Pesquisa e ao Desenvolvimento Tecnológico do Maranhão – FAPEMA, pela assistência financeira e apoio em um momento tão difícil e delicado no cenário científico brasileiro. Ao Centro Nacional de Processamento de Alto Desempenho (CENAPAD-SP), pelo suporte computacional na realização das simulações teóricas.

RESUMO

Sólidos moleculares multicomponentes (cocristais, sais, solvatos e hidratos) ocupam grande parte dos trabalhos de síntese e de estudos de transição de fase no estágio corrente de desenvolvimento da Ciência de Materiais. No presente trabalho, objetivou-se a síntese e caracterização teórico-experimental, em termos estruturais e vibracionais, do cocrystal de *L*-valina com ácido fumárico na proporção estequiométrica de 2:1, por meio da técnica de evaporação lenta do solvente. O cocrystal de *L*-valina com ácido fumárico (LVAF), à temperatura ambiente, assume simetria monoclinica de grupo espacial C2, com oito moléculas por célula unitária e os seguintes parâmetros estruturais: $a = 22,224(2) \text{ \AA}$, $b = 7.268(5) \text{ \AA}$ e $c = 5.344(5) \text{ \AA}$; $\beta = 91.78(4)^\circ$ e volume celular de $862.921(1) \text{ \AA}^3$, confirmados pelos dados de difração de raios X (método do pó) e devidamente refinados pelo método de Rietveld. A geometria otimizada do cristal LVAF foi descrita em termos da Teoria do Funcional da Densidade (DFT-B3LYP) utilizando-se o funcional de troca e correlação LDA, via *software* ORCA 4.2.2, assim como os modos normais de vibração para do espectro Raman. O comparativo entre os dados teóricos e experimentais mostrou que grupos moleculares que participam das ligações de hidrogênio apresentaram maiores diferenças percentuais em comprimento e ângulos de ligações. O espectro Raman comparativo (teórico e experimental), à temperatura ambiente, é caracterizado por modos vibracionais associados à molécula de *L*-valina, com fortes diferenças nas relações de intensidade. As análises TG-DTA, revelaram que o cristal não apresenta nenhum evento térmico significativo antes de 100°C , seguindo-se da fusão e decomposição a partir 230°C . Em consonância às análises TG-DTA, a curva DSC confirmou a fusão do cristal de LVAF em 238°C , mas, com uma possível transição de fase conformacional antes da fusão em aproximadamente 198°C . A análise DRX em função da temperatura de 27 a 240°C reafirmou a possível transição de fase conformacional observada na análise DSC, bem como a fusão e amorfização em aproximadamente 240°C .

Palavras-chave: *L*-valina. Ácido Fumárico. Teoria do Funcional da Densidade. Espectroscopia Raman.

ABSTRACT

Molecular solids, as multicomponent crystals, have received proper attention in the last decades, mainly, by their given potential to develop a new class of materials or improve a myriad of other properties of those already know. In this present work, a cocrystal of l-valine and fumaric acid was obtained in 2:1 stoichiometry by a slow evaporation method, and their vibrational properties are analyzed by experimental and theory, in terms of Density Functional Theory (DFT-B3LYP). X-ray diffraction revealed that LVAF crystal, at this ratio, crystallizes in a monoclinic system of C2 space group, with eight molecules on the unit cell. The structural parameters are: $a = 22,224(2) \text{ \AA}$, $b = 7.268(5) \text{ \AA}$ e $c = 5.344(5) \text{ \AA}$; $\beta = 91.78(4)^\circ$ and unit cell volume of $862.921(1) \text{ \AA}^3$, confirmed by powder x-ray diffraction and Rietveld's refinement. The calculated optimized geometry shown a very close similarity to the experimental reported data and here recorded, acquired using free license software from Max Planck Institute ORCA, version 4.2.2. The simulated bond lengths and angles compared with experimental, has shown approximately 16% difference, mostly on groups associated with intermolecular bonds. Theoretical Raman bands are very close to the experimental one, with agreement to the structural geometry, where wavenumbers shift occurs on hydrogen-bonds groups. Room temperature Raman spectra are remarkable by zwitterion bands of L-valine molecule and different behavior on intensity relations of fumaric acid and valine modes. TG-DTA and DSC analysis, confirmed the fusion of the compound around 230°C , followed by decomposition. The thermal analysis X-ray Diffraction and DSC curves suggested that crystals go to a phase transition (may conformational) before fusion point at 448 K (198°C).

Keywords: Raman Spectroscopy. Multicomponent Crystals. Functional Density Theory. Fumaric Acid.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Representação esquemática da estrutura genérica dos aminoácidos do tipo alfa.....	5
Figura 2 – Representação dos vinte aminoácidos mais comuns. Em vermelhos os aminoácidos que são considerados apolares e, em azul, os aminoácidos polares. Os aminoácidos aqui apresentados encontram-se no estado neutro.. ..	6
Figura 3 – Representação estrutural da forma de neutra e de zwitterion apresentada pelos aminoácidos tanto no estado líquido como sólido... ..	7
Figura 4 – Estrutura molecular dos três aminoácidos de cadeia ramificada constituintes do grupo BCAAs.....	8
Figura 5 – Representação dos três possíveis estados conformacionais apresentados pela molécula de L-valina no estado sólido.....	9
Figura 6 – Representação esquemática da estrutura genérica comum a todos os ácidos dicarboxílicos.	10
Figura 7 – Representação da estrutura molecular de alguns ácidos dicarboxílicos comuns.....	11
Figura 8 – Representação da estrutura molecular do ácido fumárico, com destaque para a posição trans dos hidrogênios que o caracterizam.....	12
Figura 9 – Representação das células unitárias das formas alfa e beta do ácido fumárico.....	13
Figura 10 – Representação de alguns sólidos moleculares formados com ácido fumárico.....	14
Figura 11 – Estrutura molecular do cocrystal de L-valina com ácido fumárico. Nessa estrutura o a molécula de L-valina encontra-se na forma de zwitteron enquanto o ácido fumárico em um estado não ionizado.....	15
Figura 12 – Representação da célula unitária do cocrystal de LVAF.. ..	16
Figura 13 – Representação do processo de cristalização espontâneo a partir de solução aquosa e sua relação com a temperatura.....	18
Figura 14 – Representação das regiões existentes em uma curva de cristalização.	19
Figura 15 – Representação esquemática do ΔG^* (energia livre de Gibbs crítica) e o raio dos núcleos de cristalização.....	23

Figura 16 – Representação esquemática de Tubo de Raios X comumente utilizados em experimentos de difração.....	26
Figura 17 – Representação da Difração de Raios X por um conjunto de planos cristalográficos.....	27
Figura 18 – Representação esquemática do espalhamento Raman de primeira ordem em termos da transferência de energia envolvida. a) Radiação com frequência única incidindo sobre a amostra cristalina. b) Espalhamento Stokes, onde há absorção de energia pelo centro de espalhamento. c) Espalhamento Rayleigh onde não há transferência de energia da radiação incidente para o sistema de espalhamento e d) Espalhamento anti-Stokes.....	31
Figura 19 – Representação de um termograma característicos do composto $\text{CaC}_2\text{O}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ em atmosfera inerte. Pela figura, percebe-se nitidamente os estágios pelo qual a decomposição passa desde a desidratação, oxidação e desprendimento de gases típicos de uma curva termogravimétrica..	37
Figura 20 – Representação de curva característica de uma análise DTA, mostrando as principais mudanças possíveis de serem observadas com o aumento da temperatura e o comportamento da curva.....	39
Figura 21 – Representação de curva característica de uma análise DSC.	40
Figura 22 – Diagrama representação o desenvolvimento história da Teoria do Funcional da Densidade (DFT).....	45
Figura 23 – Cristal de LVAF sintetizado.	47
Figura 24 – Representação da dinâmica de síntese realizada pelos compostos de partida do Cristal de LVAF.	49
Figura 25 – Padrão de difração à temperatura ambiente do cristal de LVAF refinado pelo método de Rietveld	50
Figura 26 – Representação da unidade assimétrica e posição das ligações de hidrogênio no cristal de LVAF.	51
Figura 27 – Representação estrutural dos grupos moleculares envolvidos nas ligações de hidrogênio do cristal de LVAF.	52
Figura 28 – Representação em duas dimensões da rede de ligações de hidrogênios vista ao longo do eixo c, formadas entre as células unitárias do cristal de LVAF e mediadas pelas moléculas de ácido fumárico nas arestas a, b e c.....	54

Figura 29 – Estrutura de ligações de hidrogênio na célula unitária do cocrystal de LVAF, vista ao longo do eixo <i>c</i> . Em amarelo, detalhe da subestrutura de adutos entre as moléculas de ácido fumárico e L-valina. Fonte: Imagem gerada a partir do software <i>Mercury</i> 2020.2.0 (Build 290188) integrante do pacote <i>CSD Materials</i>	56
Figura 30 – Estrutura molecular otimizada para o cristal de LVAF na fase gás.....	57
Figura 31 – Espectros teórico e experimental na região de 25 a 500 cm^{-1}	62
Figura 32 – Espectros teórico e experimental na região de 500 a 1000 cm^{-1}	63
Figura 33 – Espectros teórico e experimental na região de 970 a 1570 cm^{-1}	64
Figura 34 – Espectros teórico e experimental na região de 1450 a 1900 cm^{-1}	65
Figura 35 – Comparativo espectros teórico e experimental na região de alta frequência, 2800 a 3400 cm^{-1}	67
Figura 36 – Numeração utilizada para determinação dos modos normais de vibração teóricos (B3LYP/PCM).....	68
Figura 37 – Curva TG-DTA do cocrystal de LVAF. Em amarelo, destaque para as perdas de massa estimadas que envolvem grupos funcionais característicos dos constituintes.....	70
Figura 38 – Curva DSC do cocrystal de LVAF.....	72
Figura 39 – Curva DSC comparativa entre o cocrystal de LVAF e seus constituintes.....	73
Figura 40 – Padrão de difração de Raios X em função da temperatura (27 a 240 °C) cristal LVAF, no intervalo de 5 – 37, 2 θ	75
Figura 41 – a) Padrão de difração de Raios X em função da temperatura (27 a 185 °C) cristal LVAF, com destaque para o desaparecimento de pico (*) em 27° (2 θ) a partir de 185 °C. b) Padrão de difração de Raios X em função da temperatura (27 a 220 °C) cristal LVAF, com as diferenças de intensidade relativa entre os picos e o aumento da temperatura.....	77
Figura 42 – Mapa de calor com as intensidades dos planos cristalográficos no intervalo de 20 a 25 2 θ . Em destaque para os planos de maior intensidade, (420) e (51 $\bar{1}$).....	78
Figura 43 – Representação do procedimento de síntese do cristal de LVAF.....	85
Figura 44 – Representação funcionamento do Espectrômetro TriVista 557 – Princeton Instruments.....	86

Figura 45 – Diagrama simplificado do procedimento para realização da simulação computacional.....	88
Figura 46 – Comparativo entre dos espectros dos reagentes de partida e o cristal de LVAF. Região dos modos de rede (40 – 250 cm^{-1}).....	102
Figura 47 – Comparativo entre os espectros cristal LVAF e constituintes. (a) Região de 250 a 450 cm^{-1} e (b) Região de 450 a 650 cm^{-1}	103
Figura 48 – Figura 48 – Comparativo entre os espectros cristal LVAF e constituintes no intervalo 650 a 1000 cm^{-1}	104
Figura 49 – Comparativo entre os espectros cristal LVAF e constituintes no intervalo 970 a 1250 cm^{-1}	104
Figura 50 – Comparativo entre os espectros LVAF e constituintes no intervalo 1250 a 1500 cm^{-1}	105
Figura 51 – Comparativo entre os espectros LVAF e constituintes no intervalo 1500 a 1800 cm^{-1}	105
Figura 52 – Comparativo entre os espectros LVAF e constituintes no intervalo 2800 a 3200 cm^{-1}	106
Figura 53 – Script (Instruções arquivo de entrada) com as coordenadas atômicas e funcionais empregados na simulação teórica empregada no cristal de LVAF.....	108
Figura 54 – Estados de ionização dos grupos funcionais da molécula de L-valina em função do pH. Fonte: próprio autor.....	109
Figura 55 – Estados de ionização dos grupos funcionais da molécula de ácido fumárico em função do pH. Fonte: próprio autor.....	110

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Comparativo entre os dados cristalográficos (obtidos e reportados) para o cristal de LFAV.....	36
Tabela 2 – Comprimentos das ligações de hidrogênio cristal LVAF.....	54
Tabela 3 – Atribuição dos modos vibracionais em comparativo (cristal x constituintes).....	67
Tabela 4 – Comparativo parâmetros geométricos cristal LVAF: comprimento de ligação (Å) e ângulo de ligação (°), calculados (DFT) e experimentais (DRX).....	69
Tabela 5 – Atribuição dos modos vibracionais do cristal LVAF a partir da análise PED ¹	79

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	2
2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	5
2.1 Aminoácidos	5
2.1.1 O estado sólido do aminoácido <i>L</i> -valina	8
2.2 Ácidos Dicarboxílicos	10
2.2.1 Ácido Fumárico: Um olhar sobre alguns de seus sólidos moleculares.....	12
2.3 O Sólido Molecular de <i>L</i> -Valina com Ácido Fumárico: Aspectos estruturais	14
2.4 Crescimento de Cristais e Nucleação	18
2.4.1 Nucleação: Abordagem Clássica	20
2.5 Técnicas de Caracterização e de Simulação Teórica.....	24
2.5.1 Raios X: Histórico, Difração e Refinamento <i>Rietveld</i>	24
2.5.2 Espectroscopia Raman: Fenômeno e Teoria Clássica do Espalhamento Raman	30
2.5.3 Análise Térmica	36
2.5.4 Simulação Computacional: Teoria do Funcional de Densidade (DFT).....	41
3. RESULTADOS E DISCUSSÃO	47
3.1 Síntese do Cocrystal de L ₂ Valina	47
3.2 Estrutura Cristalina, Difração de Raios X e Refinamento de Rietveld à Temperatura Ambiente	50
3.2.1 Ligações de Hidrogênio no cristal de L ₂ Valina	52
3.3 Otimização de Geometria (B3LYP) e Análise Vibracional.	57
3.3.1 Análise Estrutural (B3LYP/PCM): Comprimentos, Ângulos de Ligação e Diedros.....	57
3.3.2 Análise Vibracional: Espectroscopia Raman Teórico e Experimental	61
3.4 Análises Térmicas (TG-DTA e DSC).....	70
3.5 Difração de Raios X em Função da Temperatura	74
4 CONCLUSÕES	81
4.1 Perspectivas	82
5 PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS	84
5.1 Generalidades	84
5.2 Síntese do Cristal de <i>L</i> -valina com Ácido Fumárico (L ₂ Valina).....	84
5.3 Difração de Raios X pelo Método do Pó (DRXP): Ambiente e à Altas Temperaturas.	85
5.4 Espectroscopia Raman.....	86
5.5 Análises Térmicas	87
5.6 Simulação Teórica (DFT).....	87

REFERÊNCIAS	89
APÊNDICE A.....	102
APÊNDICE B.....	108

1. INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

Nas últimas décadas, é crescente o interesse no estudo de novos materiais de importância tecnológica e farmacêutica. Fomentados em sua maioria pela indústria farmacêutica, tal interesse centra-se na modelagem, predição e síntese de novos ingredientes farmacêuticos no estado sólido que possam atuar no melhoramento das propriedades dos já existentes ou em novos tipos. No âmbito tecnológico, essa demanda está relacionada a sua capacidade intrínsecas de tais materiais atuarem em dispositivos de óptica não-linear, fotônica entre outras [1,2].

A síntese de tais compostos se configura num dos grandes desafios da Ciência de Materiais na atualidade e, portanto, os cristais orgânicos (simples ou multicomponentes) têm apresentado alguns dos requisitos para suprimir tal demanda aliados a uma grande gama de aplicações de caráter diversificado [3]. Muitas dessas propriedades e aplicações se devem às características intrínsecas das moléculas que os compõem, como é o caso de cristais de aminoácidos onde as ligações de hidrogênio desempenham papel fundamental.

Os aminoácidos são as substâncias fundamentais na constituição das proteínas, enzimas e peptídeos compondo as estruturas moleculares essenciais para a existência dos seres vivos, além de atuarem em uma ampla variedade de reações em praticamente todos os organismos conhecidos [4,5]. Essa versatilidade se deve às suas estruturas moleculares (como a presença de dois grupos funcionais distintos na mesma molécula, grupos amina e carboxila) que, entre outros fatores, são responsáveis por muitas de suas propriedades no estado sólido, tornando-os candidatos para aplicações de diferentes naturezas, sejam tecnológicas ou farmacêuticas [6].

Assim, entre os vinte aminoácidos mais comuns, a *L*-valina é considerada um aminoácido essencial apolar, devido ao caráter hidrofóbico apresentado pela sua cadeia lateral. Estruturalmente, o aminoácido *L*-valina pode ser entendido como uma consequência natural da adição de mais um grupamento metil a cadeia da molécula do mais simples aminoácido quiral, a alanina [4]. A determinação estrutural dos cristais de *L*-valina data da década de 70, culminando com o primeiro depósito de informações cristalográficas. Posteriormente, cálculos e refinamentos dos dados já conhecidos,

fomentaram a determinação estrutural de sua da forma isomérica “D”. Em tais pesquisas, demonstrou-se que o sólido molecular assume estrutura de simetria monoclinica com duas moléculas por célula unitária e uma rede de empacotamento alternada entre camadas hidrofílicas e hidrofóbicas [7,8].

Paralelo ao cenário de determinação estrutural de aminoácidos isoladamente, a criação, *design* e estudo das propriedades de cristais multicomponentes (seja na forma de sais, cocrystal ou solvatos) têm favorecido a nossa compreensão sobre o estado sólido dos aminoácidos quando ligados em moléculas mais complexas e importância biológica, como as proteínas e enzimas [9]. Os estudos de cristais multicomponentes, em geral, envolvem a combinação entre aminoácidos e ácidos orgânicos (geralmente moléculas não quirais tais como os ácidos dicarboxílicos), como também com outros ácidos e até mesmo substâncias inorgânicas.

Portanto, é crescente a quantidade de trabalhos reportados com diferentes aminoácidos em combinação com outras moléculas orgânicas. A título de exemplo, pode-se citar *L*-histidina com ácido fumárico [10], *L*-asparagina ácido oxálico [11] entre outros. Mais especificamente à *L*-valina, é reportada a obtenção de cristais com ácidos orgânicos tais como fumarato de *L*-valina [12], bis-*L*-valina ácido maleico [13], como também para as misturas racêmicas, *DL*-valina ácido succínico [14], *DL*-valina ácido fumárico [15]. Mesmo com esse volume de pesquisas e relevância, muitos dos trabalhos restringem suas análises a possíveis aplicações tecnológicas deixando ausente uma compreensão mais aprofundada sobre a estabilidade e comportamento de tais materiais quando submetidos à variadas condições de temperatura e pressão aliada às técnicas computacionais atualmente disponíveis para estudos de modelagem teórica em termos da teoria do funcional de densidade.

Ante ao exposto e aliado à relevância apresentada por sólidos moleculares regidos por ligações de hidrogênio sob diferentes condições de pressão e temperatura [16], espera-se neste trabalho realizar um estudo teórico-experimental das propriedades estruturais e vibracionais do sistema *L*-valina e ácido fumárico, investigando seu comportamento tanto à temperatura ambiente como sob variação de temperatura.

2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1 Aminoácidos

Os aminoácidos são considerados a classe de moléculas mais importantes dentre os compostos orgânicos. Muito dessa importância deve-se a sua presença na composição de diferentes moléculas orgânicas essenciais e por serem os constituintes básicos das proteínas e enzimas. Esses últimos, presentes em praticamente todos os seres vivos conhecidos que, em sua estrutura molecular, fazem uso de uma combinação do mesmo grupo de vinte α -aminoácidos conhecidos.

Estruturalmente, os aminoácidos apresentam dois grupos funcionais distintos na mesma cadeia molecular (grupo amina e carboxila) e, em praticamente todos os aminoácidos com exceção da glicina, apresentam um carbono alfa como centro de assimetria, diferenciando-se entre si pela variabilidade de grupos substituintes que podem ser encontrados na cadeia lateral, enriquecendo assim suas características de acidez, solubilidade e agregação no estado sólido [4,17]. Uma representação estrutural genérica é dada na Figura 1.

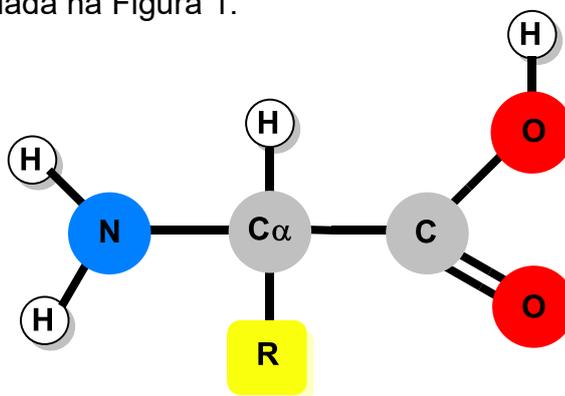


Figura 1 – Representação esquemática da estrutura genérica dos aminoácidos do tipo alfa. Fonte: próprio autor.

O carbono alfa, origem do centro de assimetria de alguns aminoácidos, desempenha papel importante também nas interações entre tais moléculas com a radiação eletromagnética. Conforme o plano da luz polarizada é desviado pelos aminoácidos, os mesmos podem ser classificados em duas formas isoméricas: *D* ou *L*, dextrogiro (desvia o plano da luz polarizada para direita) e ou levogiro (desvia o plano da luz polarizada para esquerda) respectivamente, dando origem a um par de moléculas quirais e, com isso, possibilitando sua aplicação em óptica não-linear (ONL).

Os aminoácidos podem ainda ser classificados em essenciais e não-essenciais (vide Figura 2 com os vinte α -aminoácidos mais comuns). Em linhas gerais, os aminoácidos não-essenciais são produzidos pelo metabolismo humano, ao passo que os essenciais, devem ser ingeridos na dieta alimentar por serem produzidos em plantas e outros organismos vivos [18].

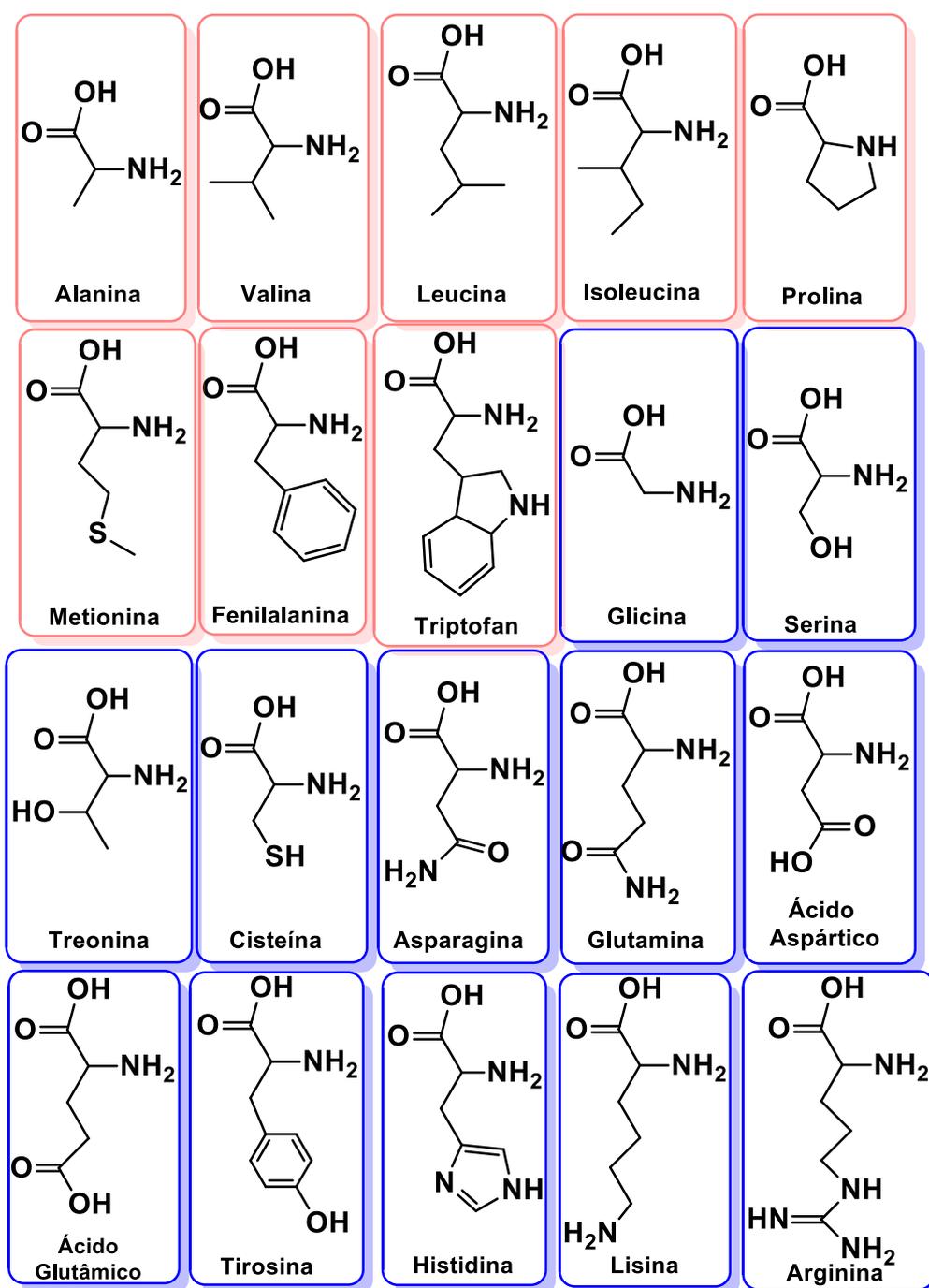


Figura 2 – Representação dos vinte aminoácidos mais comuns. Em vermelhos os aminoácidos que são considerados apolares e, em azul, os aminoácidos polares. Os aminoácidos aqui apresentados encontram-se no estado neutro. Fonte: adaptado Fleck e Petrosyan (2014)[4].

Grande parte da diversidade e importância dos aminoácidos devem-se primeiramente à sua capacidade de se ligar uns aos outros, em uma reação de condensação, por um tipo de ligação intermolecular com comprimento característico, chamada de ligação peptídica. Tal característica é responsável por vasto número de compostos conhecidos como peptídeos, dipeptídeos e polipeptídeos, além de serem as moléculas bases na constituição das proteínas [4,18].

Em um outro sentido, o comportamento anfótero dos aminoácidos (funcionar quimicamente como ácidos ou base, dependendo do pH e do meio) e sua capacidade de formar sólidos moleculares por ligações de hidrogênio na forma de *zwitterions* (representado genericamente na Figura 3) tem impulsionado um número cada vez maior de estudos acerca de suas propriedades estruturais e vibracionais, dentre os quais podem ser citados a *L*-leucina [19], *L*-valina [20], *DL*-isoleucina [21] e ácido o *DL*-glutâmico [22].

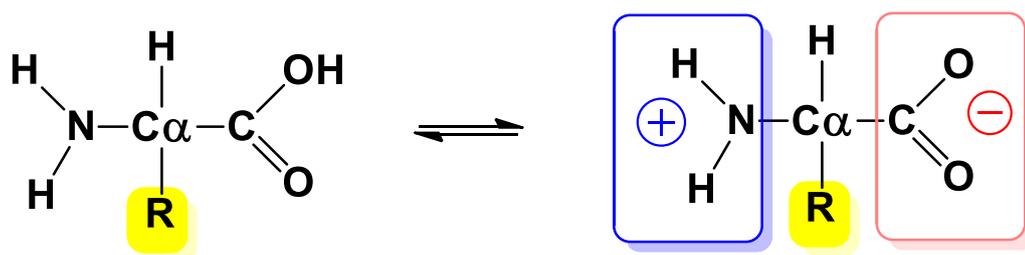


Figura 3 – Representação estrutural genérica da forma de neutra (à esquerda) e da *zwitterion* (à direita), apresentada pelos aminoácidos tanto no estado líquido ou sólido. Fonte: próprio autor.

No entanto, apesar do profundo conhecimento atualmente disponível sobre os aminoácidos e importância crucial para a vida, alguns questionamentos ainda continuam em aberto e são objeto de profunda discussão na literatura. Um deles diz respeito à predileção apresentada pela natureza pelos *L*-aminoácidos em detrimento ao outro isômero D e o mecanismos pelos quais novas forma polimórficas são obtidas por meio da variação da temperatura ou pressão hidrostática. Todas essas características acentuam ainda mais o interesse em compostos que apresentam aminoácidos em sua constituição.

2.1.1 O estado sólido do aminoácido *L*-valina

O aminoácido *L*-valina faz parte do grupo de aminoácidos considerados lipofílicos (apolares), compondo com a leucina e a isoleucina um pequeno grupo de aminoácidos de cadeia ramificada, comumente citados como BCAAs (do inglês: *Branched Chain Amino Acids*). Esse pequeno grupo é representado na Figura 4. Sua estrutura cristalina foi determinada ainda na década de 70, evidenciando-se sua simetria monoclinica com quatro moléculas por célula unitária e com os dois pares de moléculas em diferentes conformações [23].

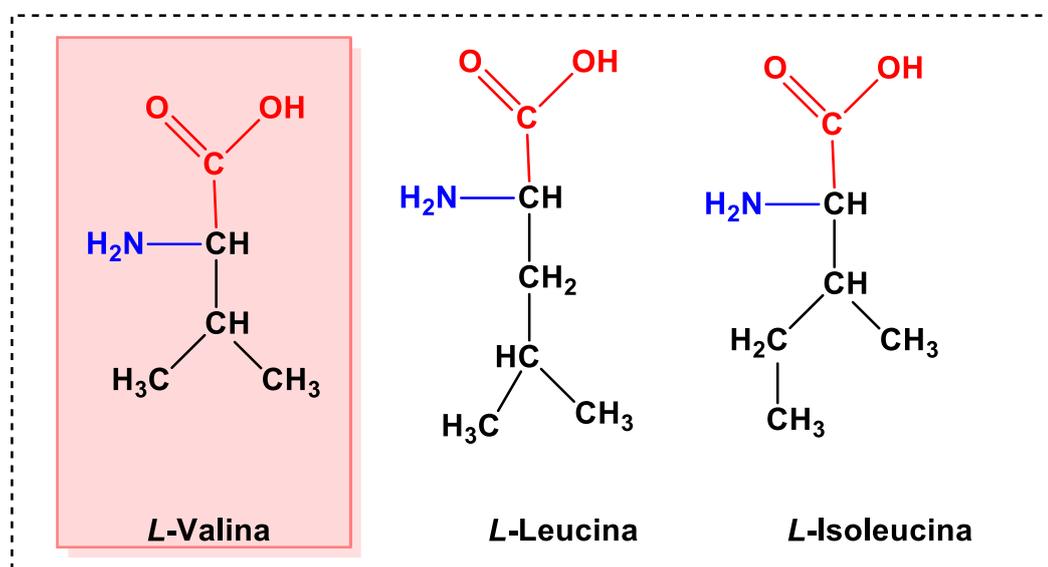


Figura 4 – Estrutura molecular dos três aminoácidos de cadeia ramificada constituintes do grupo BCAAs. Em vermelho, o aminoácido de *L*-valina objeto de estudo do presente trabalho. Fonte: adaptado ref. [24].

As diferenças estruturais relatadas para os cristais de *L*-valina estão associadas às duas disposições conformacionais diferentes: *gauche* e *trans* [23]. Dado que, para sólidos moleculares, o conhecimento de seus diferentes isômeros e polimorfos é de grande importância na predição de estabilidade física, térmica e reacional, as conformações moleculares e sua estabilidade fornecem informações importantes sobre o papel das mesmas na constituição de macromoléculas e peptídeos. Tais conformações espaciais também desempenham papel importante nas estruturas cristalina da mistura racêmica, *DL*-valina [25], e do sal *L*-valinium hidrocloreídrico [26] onde são responsáveis por algumas propriedades e eventos associados à transição de fase.

Algumas diferenças nos comprimentos de ligação, ângulos e quantidade de interações intermoleculares das estruturas supracitadas, são explicadas devido às diferenças conformacionais adotadas, comuns em aminoácidos de cadeia ramificada (vide Figura 5 com representação), bem como aos estados de ionização apresentados pelos aminoácidos nas células unitárias. Nas estruturas da L e DL-valina, o aminoácido encontra-se na forma de *zwitterion*, ao passo que no sal apresenta-se na forma catiônica que, conseqüentemente, originam diferentes comprimentos de ligação para o mesmo par de moléculas [23-26].

Em um estudo estrutural em função da temperatura com cristais de valina, observou-se transições de fase e a existência de novas fases polimórficas. À temperatura de 120 K, sabe-se que a DL-valina assume um sistema triclinico, com diferenças mínimas nos comprimentos de ligações quando comparados à estrutura monoclinica em temperatura ambiente [27].

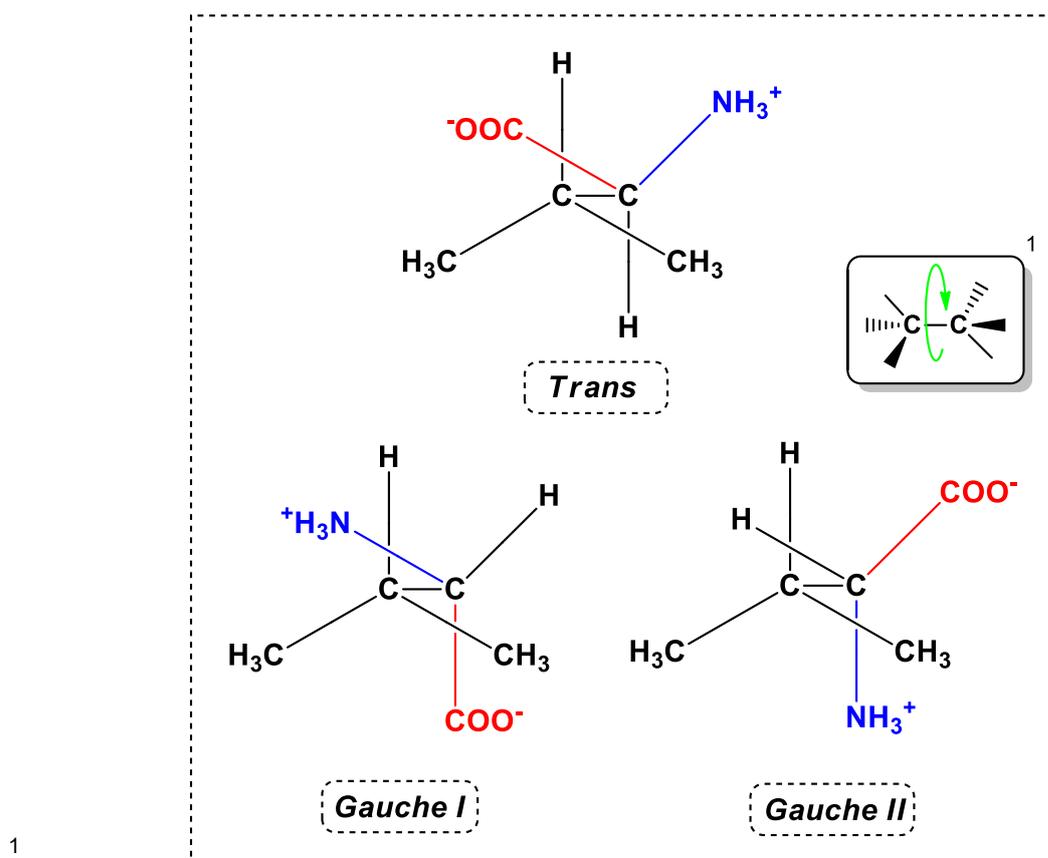


Figura 5 – Representação dos três possíveis estados conformacionais mais comuns apresentados pela molécula de L-valina no estado sólido. Fonte: adaptado ref. [23].

¹ Uma ligação carbono-carbono do tipo simples é formada pela sobreposição axial entre orbitais do tipo sp^3 dos dois carbonos. Podendo assim, ocorrerem rotações sem perda de sobreposição entre os orbitais [28].

As alterações estruturais em função da temperatura não se restringem somente a mistura racêmica do aminoácido *L*-valina. O comportamento vibracional à baixas temperaturas tendo a espectroscopia Raman como sonda, num intervalo de 300 a 17 K, demonstrou alterações significativas em modos vibracionais relacionados as ligações de hidrogênio, o que sugere que a mesma também passa por uma transição de fase à baixas temperaturas [28].

2.2 Ácidos Dicarboxílicos

Os ácidos dicarboxílicos são produtos da adição de outro grupo carboxila na molécula dos ácidos carboxílicos. Assim como os ácidos carboxílicos, os mesmos apresentam forte caráter ácido e têm grande parte de suas propriedades relacionadas aos dois grupos carboxilas presentes em sua estrutura molecular [28]. Uma representação geral da estrutura molecular de tais compostos é dada na Figura 6.

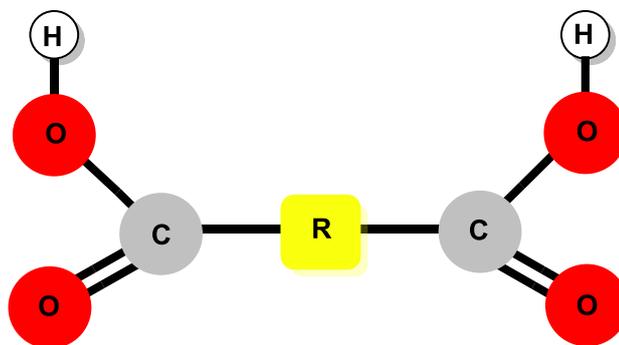


Figura 6 – Representação esquemática da estrutura genérica comum dos ácidos dicarboxílicos.
Fonte: próprio autor.

Estruturalmente, todos os ácidos dicarboxílicos são semelhantes à estrutura geral representada na Figura 6, com diferenças no tamanho da cadeia ou o no tipo de radical presente entre os dois grupos carboxilas. A maioria dos ácidos dicarboxílicos apresentam cadeia insaturada (com ligações simples entre os carbonos da cadeia principal) com exceção do par de isômeros ácido maleico e ácido fumárico.

Os ácidos carboxílicos e dicarboxílicos têm experimentado um interesse científico crescente desde a década de 90, por atuarem na composição de materiais multicomponentes com características físico-químicas melhoradas (aqui podemos citar os fármacos com solubilidade e estabilidade aprimoradas quando cocrystalizados

com estes compostos) e, mais além, na formação de sistemas não-centrossimétricos com aplicações em óptica não-linear [29-31]. Na Figura 7, são representadas as estruturas moleculares dos principais ácidos dicarboxílicos e algumas de suas propriedades físico-químicas.

Um ponto chave da crescente utilização de ácidos dicarboxílicos na síntese de cristais multicomponentes, consiste na estrutura apresentada por tais moléculas. Alguns ácidos dicarboxílicos são moléculas de alta simetria, de grande solubilidade em meio aquoso e, podendo ainda, apresentarem diferentes estados de ionização por terem dois grupos carboxilas ionizáveis. Nos últimos anos, certamente o maior campo de pesquisa está relacionado a utilização de ácidos dicarboxílicos na formação de cocrystalis como uma opção a fármacos de baixa solubilidade em meio aquoso. Como exemplo, podemos citar o BZH (do inglês: *2-pyridinecarboxaldehyde benzoylhydrazone*), fármaco com ampla ação antibacteriana e antifúngica, que ganha em solubilidade quando em cocrystalização com ácidos dicarboxílicos [32].

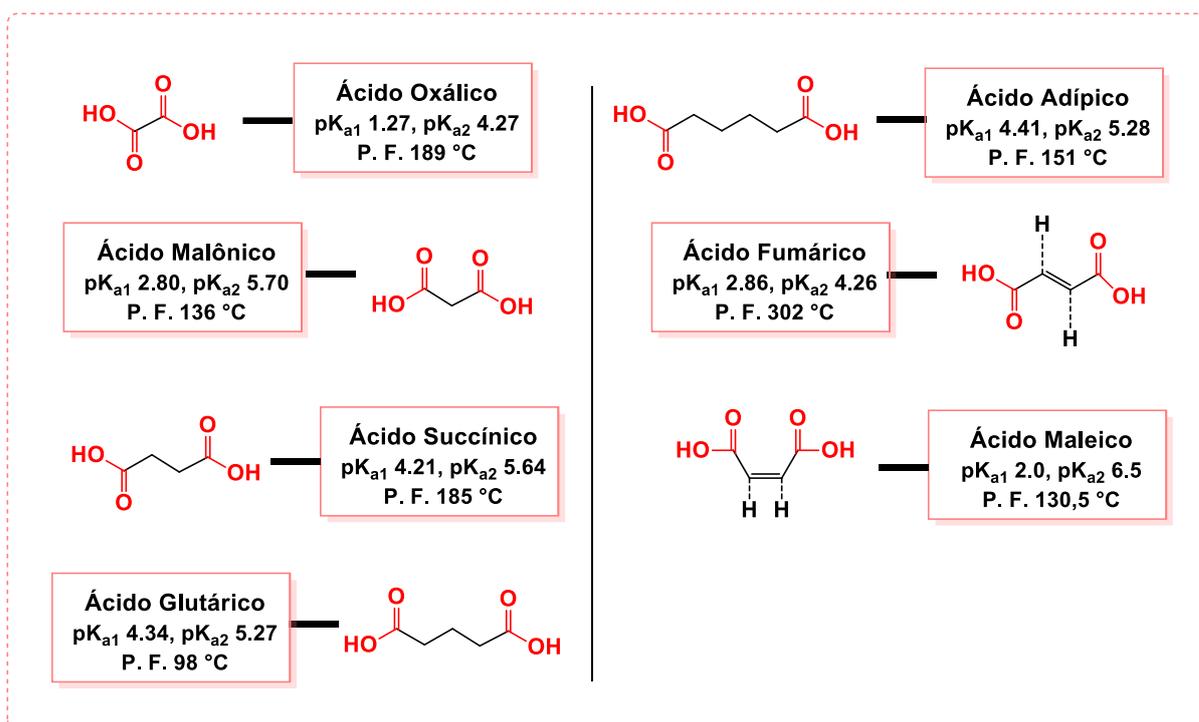


Figura 7 – Representação da estrutura molecular de alguns ácidos dicarboxílicos comuns. **Fonte:** Adaptado ref. [28].

Recentemente, com a evolução do poder computacional e o advento da teoria do funcional da densidade (do inglês: *Density Functional Theory* - DFT), estabeleceu-se que os cocrystalis de compostos orgânicos são, em geral, energeticamente mais

estáveis que seus constituintes (em torno de 8 KJ mol⁻¹) o que reforça ainda mais o interesse em novos sólidos orgânicos multicomponentes [33, 34].

2.2.1 Ácido Fumárico: Um olhar sobre alguns de seus sólidos moleculares

O ácido fumárico, nome comum do ácido *trans*-buten-2-dióico, foi primeiramente isolado a partir de cogumelos em 1810 e, assim como todo ácido orgânico, sua disponibilidade é amplamente difundida na natureza e em diferentes seres vivos [35, 36]. Atualmente, sabe-se que os ácidos dicarboxílicos e outras moléculas aquirais também estavam presentes num conjunto de material orgânico proveniente do espaço sideral nos fragmentos do meteorito *Murchinson* [37, 38].

Dentre os ácidos dicarboxílicos de cadeia insaturada, o ácido fumárico forma um par de isômeros com o ácido maleico (nome comum do ácido *cis*-buten-2-dióico). Os dois são base de diferentes tipos de compostos e sólidos moleculares, especialmente os regidos por interações não-covalentes, como as ligações de hidrogênio, tornando-os versáteis às aplicações biológicas e industriais, além de serem capazes de melhorar algumas propriedades físico-químicas tais como ponto de fusão, solubilidade e acidez, quando em conjunto com outros compostos de interesse farmacêutico [39]. Uma representação estrutural da molécula de ácido fumárico é dada na Figura 8.

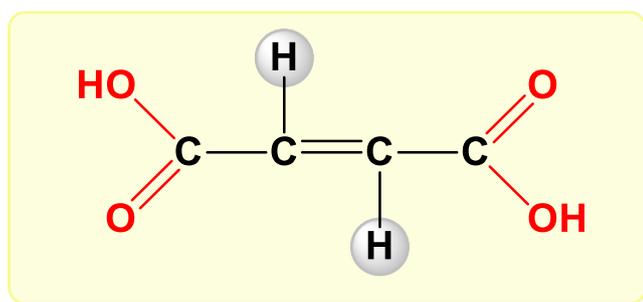


Figura 8 – Representação da estrutura molecular do ácido fumárico, com destaque para a posição *trans* dos hidrogênios que o caracterizam. **Fonte:** próprio autor.

Como produto comercial, o ácido fumárico é essencial para diferentes setores industriais, o que tem aumentado significativamente sua demanda sob diferentes formas. A título de exemplo, na indústria alimentícia atua como conservante e acidulante [40]; é intermediário de polimerização na produção de papel [41] e, mais recentemente, é fundamental na produção de cocristais e coformadores [42,43], por

atuarem no melhoramento de algumas propriedades de fármacos já conhecidos ou dando origem a novos tipos.

No estado sólido são conhecidas duas formas polimórficas do ácido fumárico: α -fumárico e β -fumárico. A forma alfa do ácido fumárico (as duas estruturas: alfa e beta, foram determinadas ainda na década de 60), à temperatura ambiente, apresenta simetria monoclínica, com seis moléculas por célula mantidas por uma cadeia de ligações de hidrogênio a partir dos grupos carboxilas [45]. Diferentemente da forma alfa que cristaliza a partir de soluções, a forma beta é obtida pelo processo de sublimação a 130 °C induzida por pressão. Neste processo, o β -fumárico cristaliza-se na forma triclínica com apenas uma molécula por célula unitária [46], diferenciando-se até mesmo do isômero ácido maleico e de outros ácidos dicarboxílicos em termos de estrutura cristalina com somente uma molécula por célula. A Figura 9 apresentada diferenças entre as células das duas espécies, alfa e beta.

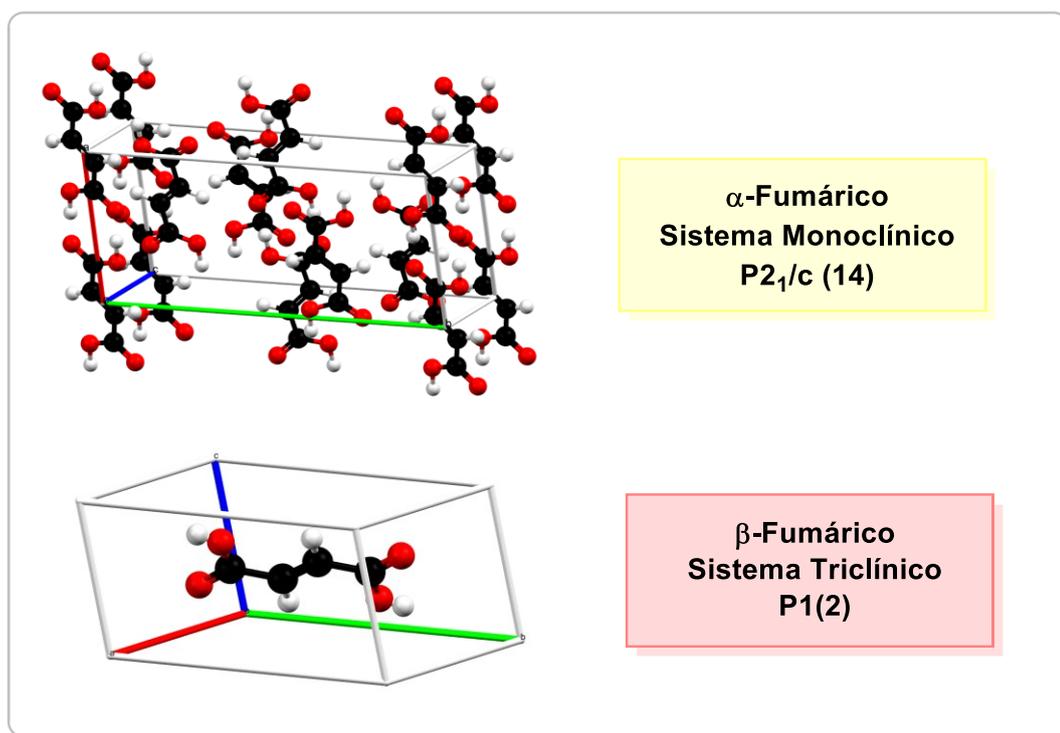


Figura 9 – Representação das células unitárias das formas alfa e beta do ácido fumárico. **Fonte:** Células unitárias geradas a partir do software *Mercury* integrante do pacote *CSD Materials* [47].

Em comparação com seu isômero ácido maleico, o ácido fumárico forma uma variedade de sólidos moleculares de diferentes configurações estruturais. Muitos dos compostos binários de ácido fumárico encontram-se na forma de cocrystalis, ao passo que o ácido maleico tem apresentado preferência pela cristalização na forma de sal

(na função de contra-íon). Para exemplificação de sólidos moleculares com ácido fumárico, podem-se citar os cocrystalos de L-fenilalanina com ácido fumárico [48], α -glicina ácido fumárico [49] e o sal fumarato de L-histidina [50]. Nos dois primeiros, o ácido fumárico encontra-se em um estado não ionizado, ao passo que para cristais com ácido maleico, o mesmo apresenta-se na forma de íon. Suas estruturas e diferenças morfológicas são representadas na Figura 10.

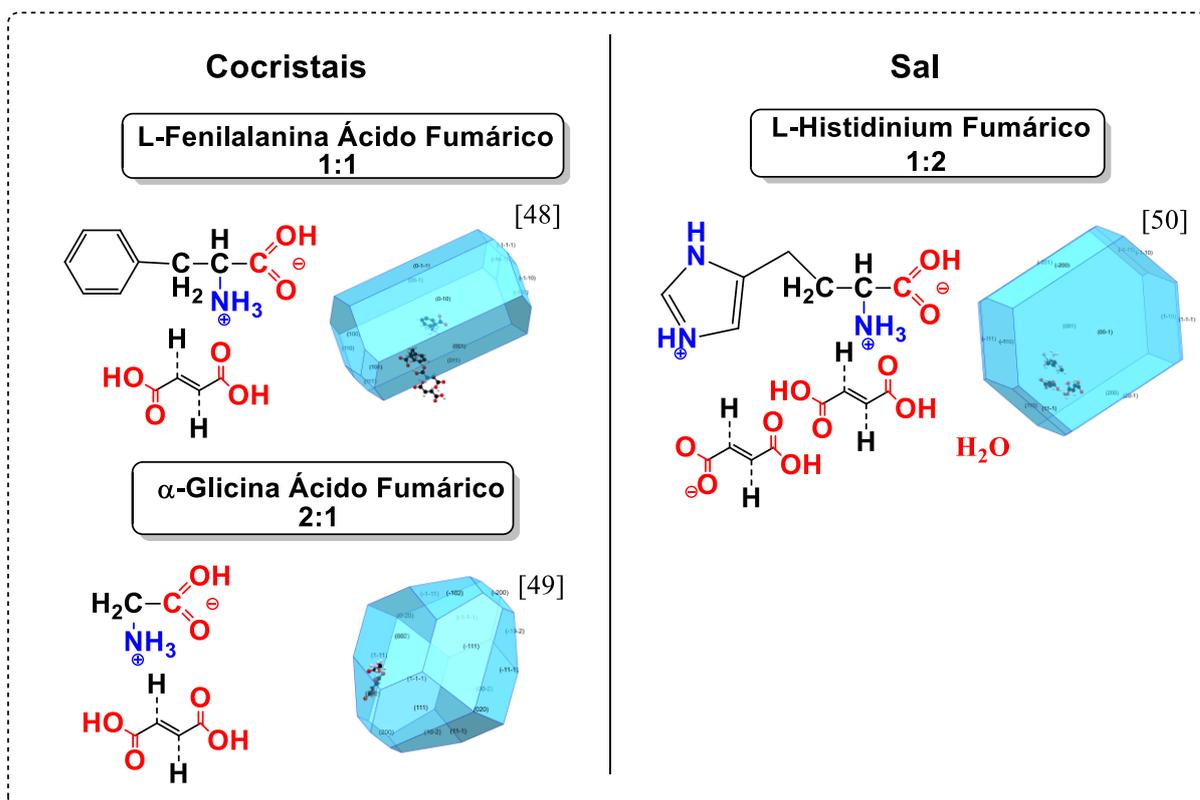


Figura 10 – Representação morfológica de alguns sólidos moleculares formados com ácido fumárico. Em alguns trabalhos, verificou-se que, em cocrystalização, o ácido fumárico tende a se apresentar em um estado não ionizado. **Fonte:** Geradas a partir do software *Mercury 2020.2.0* (Build 290188) integrante do pacote *CSD Materials* [47].

2.3 O Sólido Molecular de L-Valina com Ácido Fumárico: Aspectos estruturais

A obtenção de monocristais dos vinte aminoácidos conhecidos foi objeto de intensa pesquisa nas décadas passadas, com intuito principal de se compreender e estabelecer suas propriedades estruturais quando em sólidos moleculares sob a perspectiva de diferentes pressões e temperaturas [51, 52, 53]. Em estudos correntes, nota-se uma tendência em avaliar, sob as mesmas perspectivas, sólidos cristalinos

multicomponentes (cocristais, solvatos e sais) induzidos, em grande parte, pela demanda da indústria farmacêutica [54]. No esteio dessa tendência, inclui-se o cristal de L-valina com ácido fumárico, que no estado sólido, e sob certas circunstâncias, assume a configuração de cocrystal.

A primeira síntese do cristal de L-valina com ácido fumárico provém de um estudo que sugere uma nova metodologia para separação de aminoácidos isômeros em mistura racêmica, mais precisamente com os aminoácidos fenilalanina, valina, treonina, metionina, leucina, isoleucina e histidina. Verificou-se que a adição de ácido fumárico na solução de mistura racêmica, à temperatura ambiente, induzia a separação efetiva entre os isômeros *D* e *L* seletivamente, favorecendo um aumento de concentração do isômero de tipo L com seguida precipitação de um sólido cristalino formado pelas duas espécies, aminoácido e ácido dicarboxílico [55].

Tanto o isômero *D* ou *L* do aminoácido de L-valina, na proporção estequiométrica de 2:1 (de L-valina e ácido fumárico respectivamente) dão origem a cocristais com estrutura regida por ligações de hidrogênio [55, 56]. Na Figura 11, é dada uma representação da estrutura molecular adotada pelo par L-valina e ácido fumárico em cocrystalização.

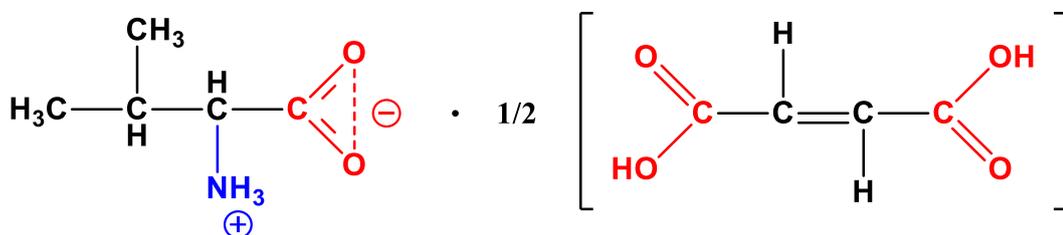


Figura 11 – Estrutura molecular do cocrystal de L-valina com ácido fumárico. Nessa estrutura o a molécula de L-valina encontra-se na forma de *zwitterion* enquanto o ácido fumárico em um estado não ionizado. **Fonte:** adaptado ref [56].

À temperatura ambiente, o cocrystal de L-valina com ácido fumárico (que aqui abreviaremos para LVAF) assume simetria monoclinica de grupo espacial C2, contendo oito moléculas por célula unitária e os seguintes parâmetros rede: $a = 22,308(10) \text{ \AA}$, $b = 7,229(4) \text{ \AA}$ e $c = 5,307(2) \text{ \AA}$ e $\beta = 91.205(4) \text{ \AA}$, com volume de 855.689 \AA^3 [55]. Uma representação estrutural da célula unitária do cristal LVAF é dada na Figura 12.

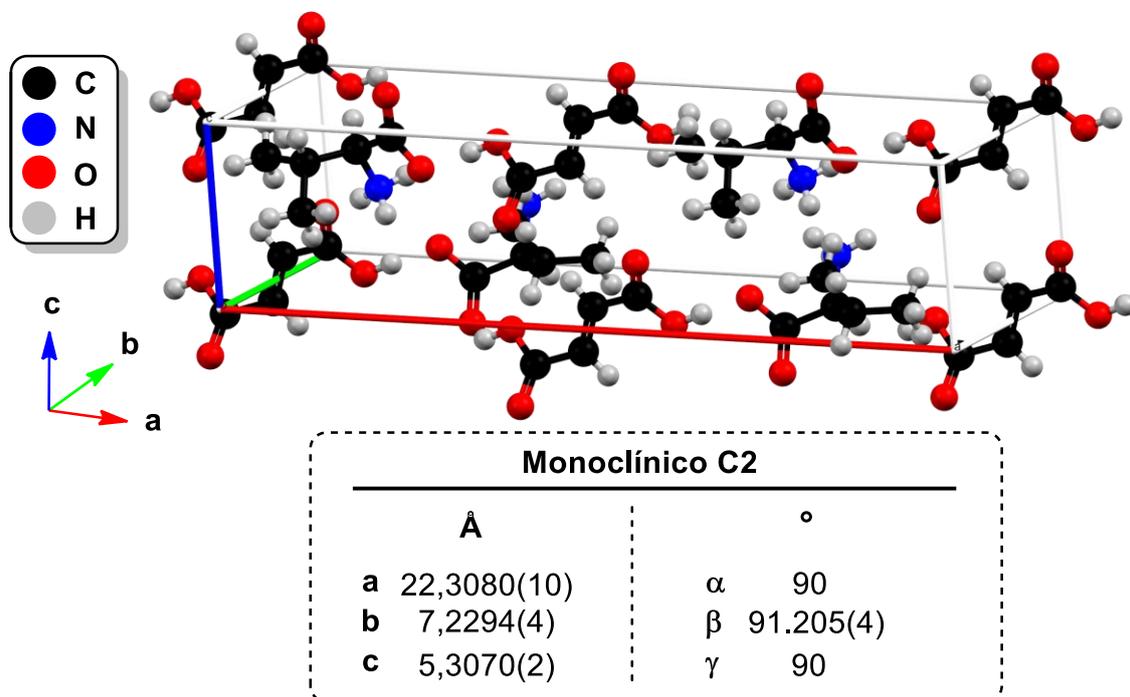


Figura 12 – Representação da célula unitária do cocrystal de LVAF. **Fonte:** adaptado ref [55]. Imagem gerada a partir do software *Mercury* 2020.2.0 (Build 290188) integrante do pacote *CSD Materials* [47].

A configuração apresentada pelas moléculas componentes, L-valina e ácido fumárico, faz com que o sólido cristalino constituído por ambos, nessa proporção, seja classificado como cocrystal. A molécula de L-valina na forma de *zwitterion* (logo em estado com resultante igual a zero) e o ácido fumárico em um estado não ionizado, o que é pouco comum em sólidos multicomponentes dessa natureza, porém, presente em outros compostos como L-fenilalanina com ácido fumárico [57].

A definição precisa de cocrystal é objeto de intenso debate sobre os aspectos estruturais e semânticos que o definiriam como tal. Em estudos recentes [58, 59], têm-se apresentado três definições sob diferentes aspectos como diferenciação entre os compostos constituintes, neutralidade de cargas entre as espécies envolvidas e homogeneidade das fases de composição. Sob essa perspectiva, o cristal de LVAF cumpriria os requisitos da segunda definição, por apresentar neutralidade entre as moléculas componentes e, por conseguinte, classificado como cocrystal.

As moléculas de L-valina e ácido fumárico são mantidas estruturalmente por cinco ligações de hidrogênio em uma rede tridimensional. Entre as moléculas de ácido fumárico não há interações intermoleculares, diferente do que se observa para as

moléculas de L-valina, em um conjunto de interações semelhantes ao apresentado pelo complexo de DL-valina com ácido fumárico [56]. Cada molécula de ácido fumárico interage, por ligações de hidrogênio, a outras quatro diferentes moléculas de L-valina, dando origem a uma subestrutura em formato de adutos entre as ligações de hidrogênio das seis moléculas envolvidas. Na parte interior dos adutos, encontram-se os grupamentos moleculares de menor polaridade das moléculas de L-valina (CH_3 cadeia principal e CH_3 ramificado). Tanto na estrutura do cristal de LVAF como na forma DL, as moléculas de ácido fumárico são planares, mantendo a configuração *trans* e um centro de simetria, levemente distorcido [56].

Ao comparar-se a estrutura de ligações de hidrogênio do cristal de LVAF com outros complexos semelhantes, em particular o complexo formado com seu isômero ácido maleico, a quantidade ligações de hidrogênio estabelecidas tende a ser diferente. Para o cristal de L-valina com ácido maleico, a rede cristalina é mantida por seis ligações de hidrogênio, sendo uma delas mais fraca que as demais ($\text{CH}_3 - \text{O}$) entre as duas moléculas [60], característica essa inexistente em outros sólidos com ácido fumárico.

2.4 Crescimento de Cristais e Nucleação

Muito do nosso conhecimento acerca dos sólidos cristalinos, em sua fase inicial, está fundamentado em observações de características macroscópicas (tais como morfologia e cor) das rochas e cristais minerais de origem natural. Em linhas gerais, um sólido pode ser definido como materiais que mantêm seu formato e volume com o passar do tempo [61, 62]. Grande parte dos compostos de interesse atual, sejam orgânicos ou inorgânicos, apresentam-se na forma de sólidos cristalinos. Circunscritos a esse cenário, pode-se entender os sólidos cristalinos como um cristal onde as unidades básicas formadoras (células unitárias) repetem-se regularmente em três dimensões [63].

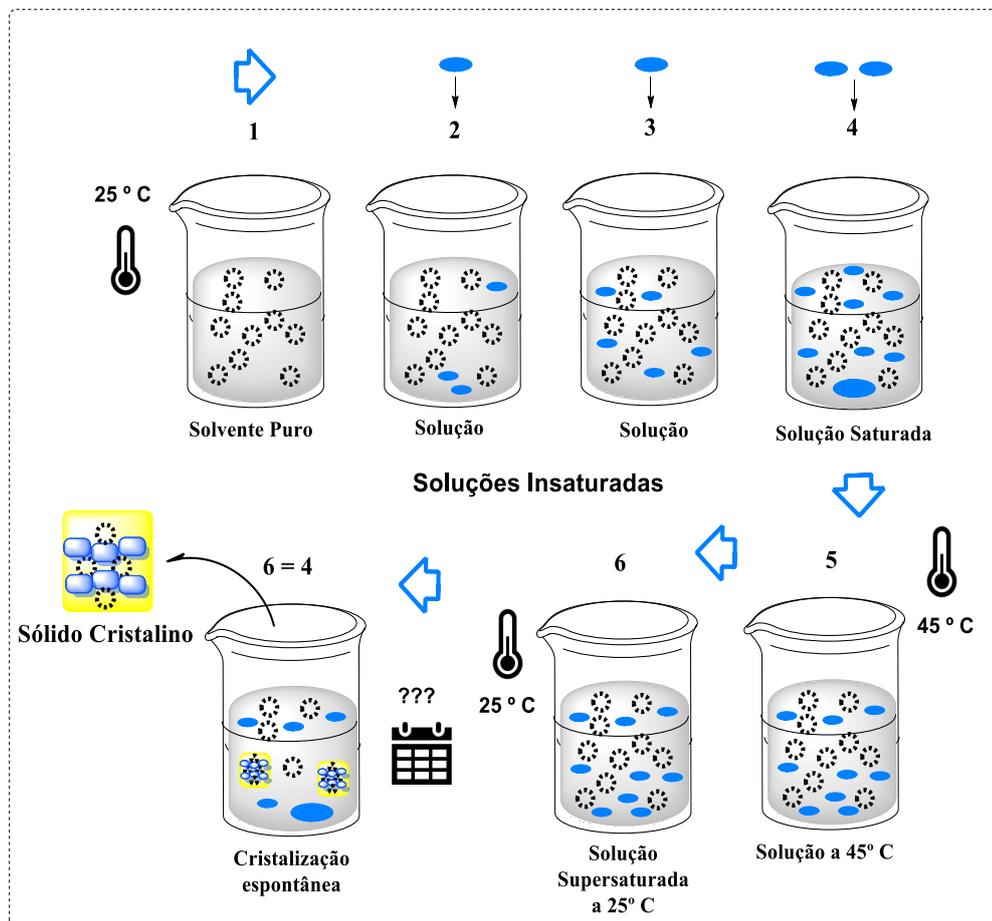


Figura 13 – Representação do processo de cristalização espontânea a partir de solução aquosa e sua relação com a temperatura. ☼ Moléculas solvente; ● Moléculas soluto. **Fonte:** Próprio autor.

Nessa perspectiva, o crescimento de cristais ou cristalização, pode ocorrer sob as mais variadas situações e pelo emprego de diferentes técnicas, entretanto, carregando em comum um princípio maior que as governa, a nucleação [64]. Dentre as técnicas de crescimento de cristais mais utilizadas, a técnica de evaporação lenta do solvente, devido a sua versatilidade e simplicidade de aplicação, se torna a de maior destaque na síntese de sólidos moleculares. Nesta técnica, os íons ou moléculas dos componentes, são levados a uma solução supersaturada termodinamicamente instável e a evaporação do solvente leva a um deslocamento para o equilíbrio, dando origem a uma fase sólida [65], vide Figura 13.

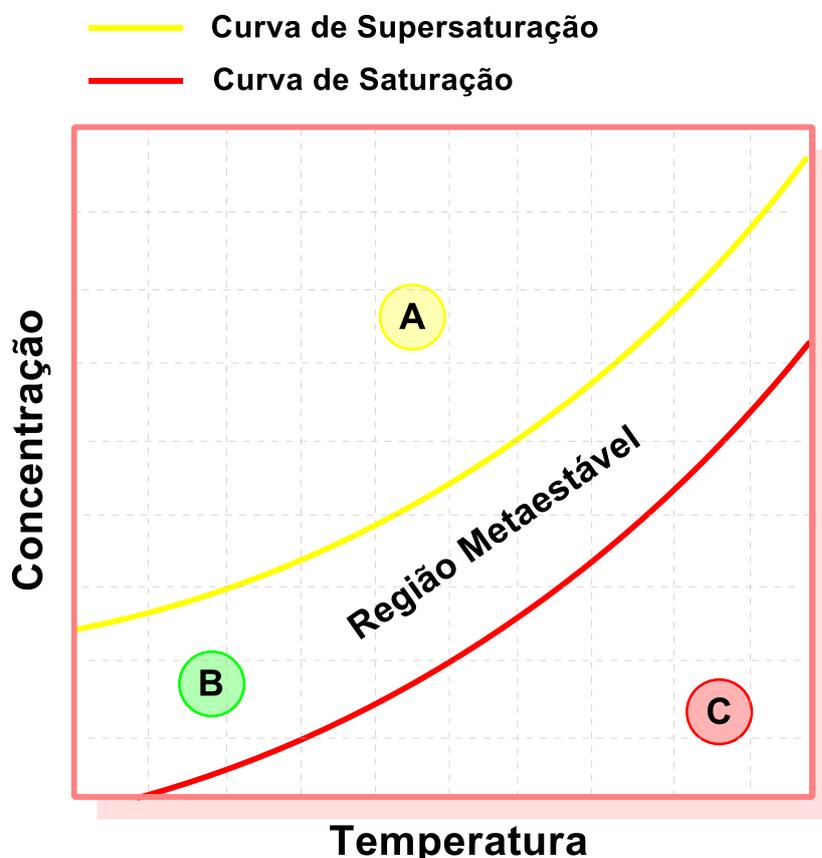


Figura 14 – Representação das regiões existentes em uma curva de cristalização típica em função da temperatura. **Fonte:** Adaptado referência [66].

Alcançar o estado de supersaturação em uma solução é um dos requisitos fundamentais para a cristalização pela técnica de evaporação lenta do solvente, onde a transição de fase líquido-sólido ocorre de forma espontânea, ou em outros termos, de forma primária [66]. Um diagrama com a representação dos diferentes estágios em uma curva de saturação é dado na Figura 14. Conforme o diagrama, a curva de saturação de uma dada solução é dividida em três regiões com diferentes chances de

ocorrência de cristalização. Na região **A**, considerada instável e supersaturada, a cristalização é ocorrerá de forma espontânea. A região **B**, também chamada de região metaestável, acima da curva de saturação da solução e abaixo da zona de supersaturação, a cristalização já corre de forma espontânea, entretanto, a adição de uma pequena semente do cristal é necessária para induzir a cristalização nessa região. Por fim a região **C** é a região de maior estabilidade termodinâmica, onde a cristalização é praticamente impossível [66].

O processo fenomenológico por trás das várias transições de fase (condensação, sublimação, cristalização, fusão e ebulição), pelo qual soluções supersaturadas dão origem às fases cristalinas é chamado de nucleação. Por ser um fenômeno de escala microscópica e de caráter estatístico, a nucleação não é de fácil explicação, podendo ser dividida em abordagens clássicas e não clássica [67].

2.4.1 Nucleação: Abordagem Clássica

A nucleação, em linhas gerais, pode-se definir como o processo pelo qual se dá origem a uma nova fase em um ambiente termodinamicamente instável (de maior energia) para uma estrutura ou padrão organizado de menor energia [67]. O mecanismo pelo qual se desenvolve a nucleação é uma sucessão de duas etapas principais: a primeira seria a formação de pequenos núcleos de cristalização e em seguida a expansão (crescimento) desses núcleos. Estudos recentes [68, 67], com auxílio de cálculos computacionais, têm reforçado a ideia de que o processo de nucleação realmente ocorra através de etapas, e não em um só passo como se pensava anteriormente.

O tipo de nucleação mais comumente descrito, a nucleação homogênea, é subdividido em dois tipos: primária e secundária. A nucleação primária pode ser entendida como o processo que ocorre de forma espontânea sem indução por partículas cristalinas pré-existentes. Em contrapartida, na nucleação secundária o processo é induzido por outros cristais que atuam como superfície para adesão de outros núcleos de cristalização acelerando-se, assim, o processo [66]. Prioritariamente, a cristalização em processos secundários pode ocorrer em soluções com saturações mais baixas se comparadas à nucleação primária.

A descrição precisa do processo de cristalização e seus passos não constitui uma tarefa simples. Em parte, isso se deve à característica termodinâmica de desequilíbrio que, através de flutuações, desencadeiam o aparecimento de pequenos núcleos de cristalização com tamanho necessário para não se dissolverem. Várias teorias e abordagens tentam descrever precisamente a nucleação e sua variação, sendo a Teoria Clássica da Nucleação um dos primeiros modelos utilizados. É uma teoria aproximada, mas que apresenta resultados satisfatórios principalmente quando se olha para as taxas de nucleação por ela previstas [67].

A nucleação, na abordagem clássica, pode ser entendida em termos da variação da energia livre de *Gibbs* do sistema (soluto-solvente) pelo aparecimento de pequenos núcleos esféricos de cristalização com raio (r). Tal variação pode ser representada pela Equação 1:

$$\Delta G = \frac{-4\pi r^3}{3\nu} kT \ln S + 4\pi r^2 \sigma \quad (1)$$

A Equação 1 pode ser dividida em dois termos com diferentes relações com raio dos núcleos formados. O primeiro termo está relacionado à contribuição das partículas sólidas para a energia livre do sistema, onde $\frac{-4\pi r^3}{3\nu}$ se refere aos núcleos formados de raio (r) (assumindo que as partículas sejam esféricas); (S) está relacionada à razão de supersaturação e (σ) à tensão superficial existente entre os núcleos formados e o solvente circundante. O termo KT (energia térmica das moléculas) onde (K) é a constante de Boltzmann² e (T) a temperatura absoluta. Assim, para núcleos com grandes valores de raio (r), o primeiro termo da equação se sobressai favorecendo uma diminuição da energia livre de Gibbs (logo $\Delta G < 0$, a transição é energeticamente favorável de ocorrer). Em contrapartida, para núcleos com raios pequenos, no início da formação do núcleo, o segundo termo tende a ser maior que o primeiro, onde ΔG torna-se positivo e, portanto, a transição não é energeticamente espontânea. Nessa última situação é possível até mesmo a dissolução do núcleo.

Os dois termos da Equação 1 dependem de forma diferente do raio, logo o ΔG para a formação da nova fase precisa de um valor mínimo de raio chamado de raio

² $K = 1,3805 \times 10^{-23} \text{ J/K}^{-1}$, por molécula. Em outros termos, é razão entre a constante dos gases e o número de Avogadro (R/N). onde $R = 8,314 \text{ J K}^{-1} \text{ mol}^{-1}$ e $N = 6,023 \times 10^{23}$.

crítico (r_c), que é o valor mínimo de raio que um dado núcleo precisa atingir para posterior evolução da nova fase sólida. Nesse sentido, diferenciando-se a Equação 1, em relação a r , chega-se ao valor de ΔG^* (ΔG crítico) limite necessário para que a nucleação ocorra [66, 67] representado na Equação 2.

$$\Delta G^* = \left(\frac{-16\pi\sigma^3 v^2}{3(kT)^3 (\ln S)^2} \right) \quad (2)$$

Vale destacar que a adição de novas partículas ao núcleo de cristalização e o posteriormente aumento de volume, tende a diminuir o valor da energia livre de Gibbs do sistema, conforme representado na Figura 15. Dessa relação de núcleos, volume e raio crítico, pode-se estabelecer a taxa de nucleação (J), que significa o número de núcleos formados por unidade de tempo e volume, a partir da equação da velocidade de reação de Arrhenius:

$$J = A \exp\left[-\frac{\Delta G^*}{kT}\right] \quad (3)$$

Substituindo na Equação 3º valor para o ΔG^* anteriormente mostrado, obtemos:

$$J = A \exp\left[-\frac{-16\pi\sigma^3 v^2}{3(kT)^3 (\ln S)^2}\right] \quad (4)$$

Analisando-se a Equação 4 da taxa de nucleação, percebe-se que algumas variáveis de maior importância são determinantes para o valor da taxa de nucleação tais como: a temperatura (T), o grau de supersaturação (S) e a tensão superficial soluto-solvente. Vale salientar que tais parâmetros (Energia livre Gibbs crítica, taxa de nucleação J) são pontos chave para as pesquisas em nucleação [66, 67].

O tamanho crítico dos núcleos no processo de nucleação tende a variar com a natureza dos componentes de partida e, com o advento dos cálculos teóricos, tem sido aproximado com grau de concordância efetivo para diferentes substâncias. A Teoria Clássica de Nucleação, a despeito das simplificações estabelecidas na sua modelagem tais como o núcleo de formato esférico, interface núcleo-solvente extremamente tênue entre outras, consegue de maneira satisfatória descrever a física por trás do processo de nucleação. Seus resultados qualitativos são uma boa

interpretação do fenômeno de nucleação, mas falhando, de certo modo, nas previsões quantitativas de diferentes sistemas [67].

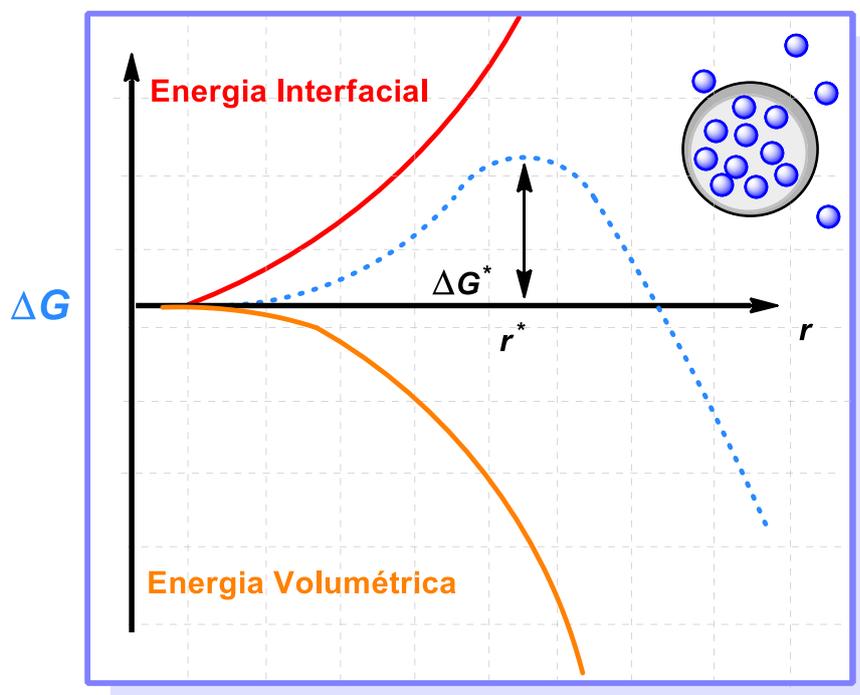


Figura 15 – Representação esquemática do ΔG^* (energia livre de Gibbs crítica) e o raio dos núcleos de cristalização. **Fonte:** Adaptado referências [66, 67].

2.5 Técnicas de Caracterização e de Simulação Teórica

Nesta seção serão descritos os aspectos fundamentais das principais técnicas de caracterização utilizadas no estudo das propriedades estruturais e vibracionais do cocrystal de LVAF. Tendo em vista que a discussão dos resultados dialoga diretamente com os parâmetros determinados por tais técnicas, uma descrição dos seus principais fundamentos se faz necessária.

2.5.1 Raios X: Histórico, Difração e Refinamento *Rietveld*.

O conhecimento atual da composição e estrutura da matéria está diretamente ligado aos métodos e técnicas que envolvem a interação da radiação eletromagnética com a matéria em estado sólido. Os sólidos cristalinos foram um dos primeiros materiais objeto desse tipo de estudo, impulsionado pelo desenvolvimento da mineralogia no século XIX. As técnicas de caracterização espectroscópicas mais utilizadas fazem uso da radiação eletromagnética em suas diferentes formas o que, de certo modo, podem ser entendidas como um tipo de energia radiante que se propaga sem necessidade de um meio específico, e por ser uma oscilação, apresenta fenômenos comuns a outros tipos de ondas, como interferência e difração.

Os raios X foram amplamente utilizados antes mesmo da compreensão exata de sua natureza. Sua descoberta data de 1895 pelo físico alemão W. C. Röntgen³, ao estudar a radiação proveniente de tubos catódicos (outro experimento que determinou a massa e a descoberta do elétron, por Joseph John Thompson, que ficou conhecido como tubo de *Crookes* ou tubo de raios catódicos). Pela ausência de conhecimento e informações suficientes sobre esse novo tipo de radiação, somente as constatações de sua capacidade atravessar objetos, ser invisível, imprimir em chapas fotográficas e propagar-se em linha reta a mesma foi designada de Raios X [69, 70, 71].

Atualmente, sabe-se que os Raios X são um tipo de radiação eletromagnética da mesma natureza que a luz visível, porém com comprimentos de onda extremamente pequenos. Grande parte dos raios X utilizados para fins

³ Wilhelm Conrad Röntgen (1825-1923). Físico alemão que descobriu e designou por Raios X, a radiação proveniente dos tubos de raios catódicos em 8 de novembro de 1895, lhe rendendo o primeiro Prêmio Nobel em Física em 1901.

cristalográficos, têm comprimentos de onda na faixa de 0,5 – 3,5 Å⁴ (comprimentos esses comparáveis aos tamanhos atômicos e dos comprimentos de algumas ligações interatômicas), ocupando assim, a faixa existente entre os raios gamas e ultravioleta do espectro eletromagnético [69].

Os Raios X podem ser produzidos a partir de três fontes distintas, sendo duas delas as mais utilizadas pra fins analíticos. As principais fontes são: bombardeando-se um alvo metálico com elétrons acelerados em um tubo à vácuo; de forma indireta, pela exposição de um dado material a um feixe de raios x primário que dará origem a um segundo feixe (método da fluorescência de raios x) e por aceleração e desaceleração magnética de elétrons de alta energia, em uma orbita circular, que emitem radiação eletromagnética chamada de luz síncroton, sendo este último, um dos métodos mais avançados para produção de raios x na atualidade [69, 70, 72].

Em laboratório, a principal fonte de raios X são os tubos catódicos (comumente chamados de tubos de Raios X, figura 17). Os tubos de raios X são compostos por dois eletrodos metálicos selados à vácuo (cátodo e ânodo), onde o aquece-se o cátodo gerando um fluxo de elétrons ao ânodo devido a diferença de potencial aplicada. Tais elétrons acelerados, chocam-se com o ânodo liberando elétrons de suas camadas mais internas dando origem a vacâncias e, como consequência, o decaimento de elétrons das camadas superiores dando origem assim a emissão de raios x pela diferença de energética entre as camadas. Vale destacar que, grande parte dessa energia cinética ocasionada pelo choque dos elétrons com o ânodo (aproximadamente 99%) é convertida em energia térmica, somente o restante sendo prontamente convertido em raios X [69].

⁴ 1 Angstrom (Å) = 10⁻¹⁰ m.

A grande aplicação e importância dos raios X, sem dúvida está em sua utilização para determinação estrutural da matéria, associado ao fenômeno de difração. Aplicando-os a cristais, Max von Laue, em 1912, utilizando um monocristal de sulfeto de cobre penta hidratado ($\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$), obteve fotografias com ótimas resoluções do arranjo espacial interno dos átomos (algo que até então pouco se conhecia na área de mineralogia e cristalografia) provando de uma só vez o caráter ondulatório dos raios X e o arranjo periódico dos átomos em um cristal [69, 70].

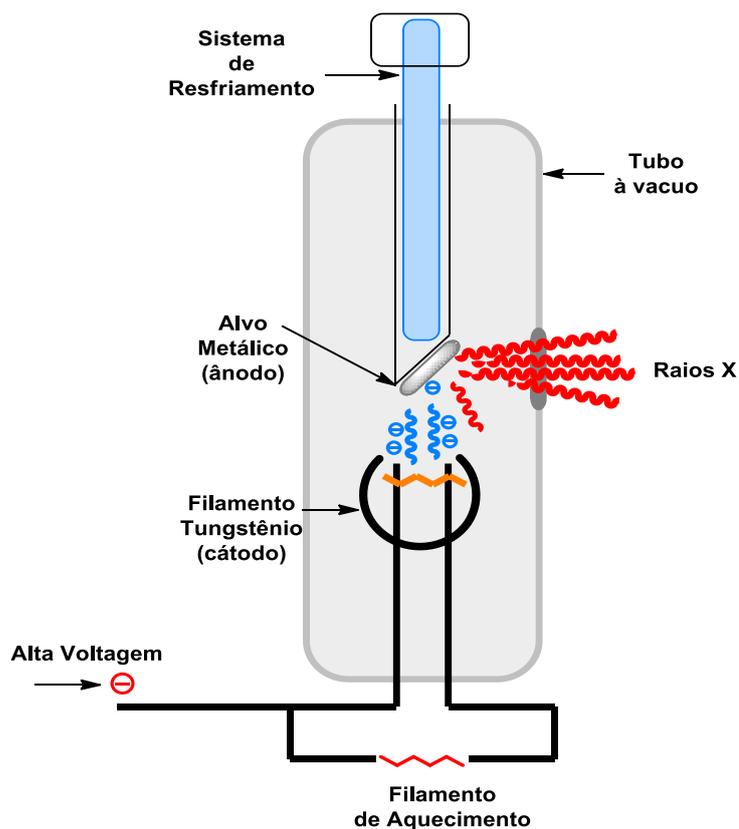


Figura 16 – Representação esquemática de Tubo de Raios X comumente utilizados em experimentos de difração. **Fonte:** adaptado referência. [72].

A difração é um fenômeno ondulatório não exclusivo dos raios X, que ocorre quando ondas encontram obstáculo ou fendas com magnitude comparáveis ao comprimento de onda da radiação que nelas incidem. Tal encontro, dá origem a um espalhamento de interferências construtivas ou destrutivas, sendo a difração portanto a adição mútua de interferências construtivas. A interpretação das descobertas de Max von Laue e os requisitos para que ocorresse a difração em cristais, foram estabelecidas por W. H. Bragg e seu filho W. L. Bragg, rendendo-lhes o prêmio Nobel de Física em 1915, em relação conhecida como Lei de Bragg [71, 73].

A interpretação de Bragg considera que, quando um dado feixe de raios X incide sobre a superfície de um cristal em um dado ângulo θ , parte desse feixe é espalhado e pelos átomos ou conjunto de átomos das camadas da superfície do cristal e o restante não espalhado penetra para camadas subsequentes continuando o processo de espalhamento. Portanto, conforme Figura 17, temos a representação de três planos paralelos separados por uma distância d ($dhkl$) representando a distância interplanar pelos índices de Miller (hkl) e os raios incidentes **1** e **2**. Assim vistos, os raios **1** e **2** são espalhados, respectivamente, pelos átomos **P** e **Q** com uma diferença de caminho entre os raios incidentes e difratados (**1-1'** e **2-2'**) dada pelos segmentos de reta $\overline{SQ} + \overline{QT}$, logo:

$$\overline{SQ} + \overline{QT} = d_{hkl} \sin \theta + d_{hkl} \sin \theta = 2d_{hkl} \sin \theta \quad (8)$$

Portanto os raios **1'** e **2'** espalhados, estarão completamente em fase (interferência construtiva) se a diferença de caminho $\overline{SQ} + \overline{QT}$, for igual a um número inteiro n de comprimentos de onda, satisfazendo a relação (Equação 9) conhecida como Lei de Bragg [69, 73].

$$n\lambda = 2d_{hkl} \sin \theta \quad (9)$$

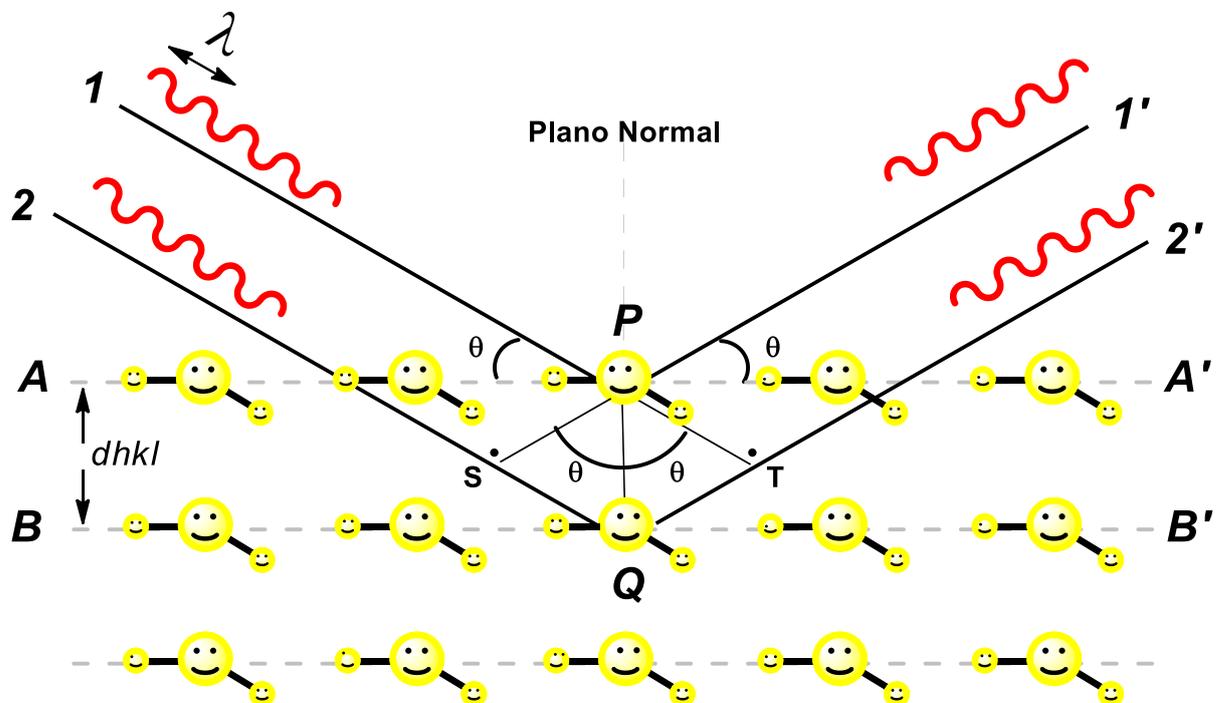


Figura 17 – Representação da Difração de Raios X por um conjunto de planos cristalográficos.
Fonte: adaptado referência. [70, 73].

A Lei de Bragg pode, portanto, ser interpretada como um conjunto de pré-requisitos necessários para que a difração ocorra, relacionando-os com as principais variáveis envolvidas como: ângulo, distância interplanar e comprimento de onda. A mesma é aplicada em larga medida em experimentos de difração em pó, XRPD (do inglês: *X-Ray Powder Diffraction*) [69, 70].

O tratamento dos dados obtidos em experimentos de difração de raios X são melhor avaliados por métodos matemáticos, a saber Método de *Rietveld* e *Le Bail*, dando maior confiabilidade precisão aos dados experimentais.

2.5.1.1 Método de Refinamento Rietveld

O Método de *Rietveld*, como assim ficou conhecido o método desenvolvido por Hugo Rietveld, é uma das principais ferramentas para validação e caracterização de materiais cristalinos e policristalinos [74]. Inicialmente, o método era aplicado somente a dados obtidos por difração de nêutrons e posteriormente foi estendido à difração de raios X. Em linhas gerais, método de *Rietveld* consiste em ajustar matematicamente todos os parâmetros estruturais e instrumentais com os perfis dos dados calculados aos obtidos experimentalmente [70, 74]. Para o ajuste matemático das intensidades calculadas e observadas, o método faz uso da técnica estatística dos mínimos quadrados, representada pela equação 10:

$$S_y = \sum_{i=1}^N \frac{1}{Y_{i_{obs}}} (Y_{i_{obs}} - Y_{i_{calc}})^2 \quad (10)$$

Na equação 10, $Y_{i_{obs}}$ se refere à intensidade observada no i-ésimo passo (experimental) e $Y_{i_{calc}}$ à intensidade calculada no i-ésimo passo. Assim entendido, quanto menor o valor de S_y , interpreta-se que mais ajustada estará a curva de um dado difratograma experimental em relação a um padrão teórico.

Considerando-se que o processo de refinamento é um comparativo entre os dados dos difratogramas (teórico e experimental) que envolvem, em muitos casos, picos, largura, altura, forma e posição, característicos de cada material, algumas funções e variáveis são necessárias para mensurar o grau de sobreposição das duas curvas difração, até que a diferença entre os dois tenda a uma reta [76]. O acompanhamento da qualidade do refinamento pode ser sumarizado em um conjunto

de funções de perfil: R_p (profile R-factor); o R perfil ponderado – R_{wp} (weighted profile R-factor) e o R esperado – R_{esp} (expected R-factor), representados pelas equações 11, 12 e 13, onde N refere-se à quantidade de pontos experimentais e P o número de parâmetros ajustados.

$$R - \text{perfil} = R_p = \frac{\sum_i |Y_{i_{obs}} - Y_{i_{calc}}|}{\sum_i Y_{i_{obs}}} \quad (11)$$

$$R - \text{ponderado} = R_{wp} = \sqrt{\frac{\sum_i w_i (Y_{i_{obs}} - Y_{i_{calc}})^2}{\sum_i w_i (Y_{i_{obs}})^2}} \quad (12)$$

$$R - \text{esperado} = R_{esp} = \sqrt{\left[\frac{N-P}{\sum_i^N w_i (Y_{i_{obs}})^2} \right]} \quad (13)$$

Comumente, considera-se um refinamento de boa acurácia quando se tem um R_{wp} próximo de 10% [76, 77]. Além dos dois parâmetros R_{wp} e R_{esp} é comumente empregado como indicativo de qualidade de refinamento a razão os dois parâmetros, chamado de *Goodness of Fit* (GOF), dado pela equação 14.

$$\text{Goodness - of - Fit} = GOF = S = \frac{R_{wp}}{R_{esp}} \quad (14)$$

Na literatura [76, 78, 79], considera-se bons refinamentos valores de GOF entre 1 e 1,5 ou bem próximos de 1, como refinamentos “perfeitos”. Porém, valores abaixo de 5 também são considerados aceitáveis.

Diferentes softwares, atualmente, encarregam-se da aplicação dos métodos de refinamento e determinação de estrutura disponíveis, muitos deles de código aberto, livres ou pagos. Em termos de funcionalidades e facilidades de acesso, podemos citar aqui o GSAS [80] e Expo2014 [81].

2.5.2 Espectroscopia Raman: Fenômeno e Teoria Clássica do Espalhamento Raman

O Efeito de Espalhamento Raman, assim como outros fenômenos espectroscópicos que permitem o entendimento da estrutura e composição da matéria, está fundamentado nas diferentes interações apresentadas entre a luz e a matéria. O fenômeno de Espalhamento Raman, tem sua descoberta atrelada a outras constatações experimentais do comportamento da radiação monocromática ao interagir com sólidos, líquidos e gases. Quando uma radiação eletromagnética monocromática incide sobre a matéria, grande parte é transmitida ou espalhada (espalhamento “elástico”) sem alterações significativas na frequência da radiação incidente o que ficou conhecido como espalhamento Rayleigh [82, 83]. Entretanto, em 1928 C. V. Raman, trabalhando com líquidos (precisamente tetracloreto de carbono) observou experimentalmente que nem toda a radiação espalhada possuía frequência (ou número de onda) idêntica ao da radiação incidente, constatando assim, o que posteriormente recebeu o nome de Espalhamento Raman [84, 86].

No Espalhamento Raman, considerando-se que a radiação incidente tenha frequência ν_0 , a análise espectral da luz espalhada apresentará novos pares de frequências simetricamente posicionadas às linhas Rayleigh, ($\nu' = \nu_0 + \nu_M$ e $\nu' = \nu_0 - \nu_M$), onde ν_M corresponde a uma transição entre os níveis vibracionais. Assim, as bandas do espectro Raman com frequências maiores que a da radiação incidente ($\nu' = \nu_0 + \nu_M$) formam as bandas anti-Stokes e aquelas com frequências menores, ($\nu' = \nu_0 - \nu_M$), compõem o conjunto de bandas Stokes [85]. O espalhamento Raman está inerentemente acompanhado do espalhamento Rayleigh, entretanto, em termos de intensidade, o espalhamento Rayleigh é de magnitude 10^{-3} menor que a intensidade

da radiação incidente e as bandas Raman mais intensas são até três vezes menores que as linhas (bandas) Rayleigh [83-85].

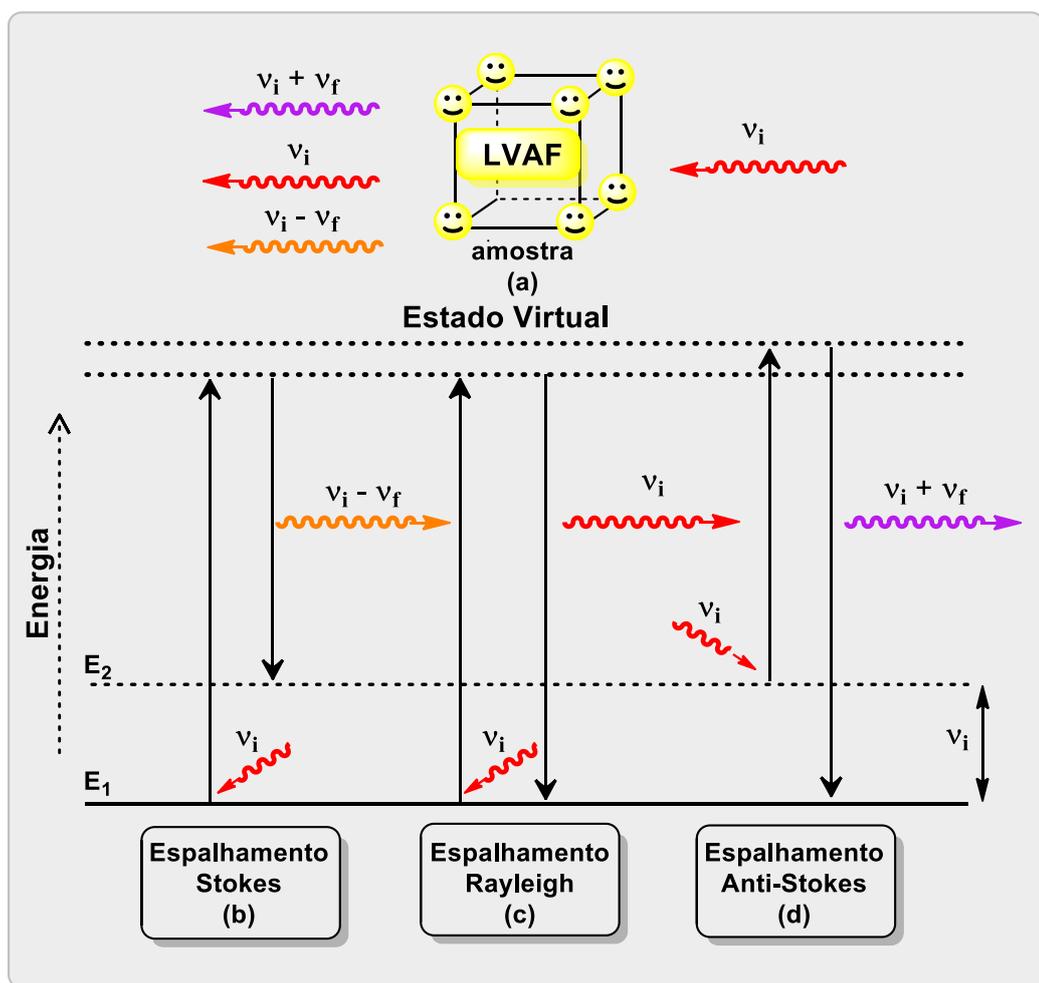


Figura 18 – Representação esquemática do espalhamento Raman de primeira ordem em termos da transferência de energia envolvida. a) Radiação com frequência única incidindo sobre a amostra cristalina. b) Espalhamento Stokes, onde há absorção de energia pelo centro de espalhamento. c) Espalhamento Rayleigh onde não há transferência de energia da radiação incidente para o sistema de espalhamento e d) Espalhamento anti-Stokes no qual o sistema de espalhamento transfere energia para a radiação incidente. **Fonte:** adaptado referência. [85].

As diferenças nas frequências da radiação espalhada (conjunto Stokes e anti-Stokes do espectro Raman) correspondem aos modos normais de vibração molecular. Em termos de intensidade, em um típico espectro Raman as linhas anti-Stokes apresentam intensidades cada vez menores à medida que ν_M aumenta, ao compararmos com a parte Stokes do espectro. Portanto, grande parte das aplicações de espectroscopia Raman fazem uso da parte Stokes do espectro em um intervalo de 0 a 3500 cm^{-1} (400 – 600 nm, região do visível) [83, 85].

Tais diferenças observadas no espalhamento Raman podem melhor ser compreendidas ao considerarmos o fenômeno como uma troca de energia entre a radiação incidente e o sistema de espalhamento. Ao interagir com uma radiação incidente com número de onda (ν_0), a mesma poderá ocasionar uma transição de um estado energético E_1 para o de maior energia E_2 , adquirindo da radiação incidente a energia necessária dada por $\Delta E = E_2 - E_1$. A Figura 18 dá uma representação das variações de energia as respectivas linhas Raman consequentes de tais variações. Assim descrito, e pelo princípio da conservação de energia, a energia necessária para o espalhamento Raman advém da conversão de um fóton da radiação incidente, $hc\nu_0$, em um fóton de menor energia $hc(\nu_0 - \nu_M)$, compondo as bandas Stokes. Consequentemente, quando tal interação causa um decréscimo de um estado de maior energia para um de menor energia (E_2 para E_1), um fóton de energia $hc(\nu_0 + \nu_M)$ é criada a partir da aniquilação do fóton proveniente da radiação incidente. Para o espalhamento Rayleigh não há alterações de estados energéticos uma vez que o a aniquilação de um fóton da radiação incidente é instantaneamente convertida em um fóton de mesma energia, $hc\nu_0$, sem alterações no número onda [82, 85].

O aspecto geral de um espectro Raman depende de fatores como níveis de energia possíveis no sistema de espalhamento, das transições permitidas entre os mesmos e, em grande medida, das condições de observação e capacidade de resolução do equipamento utilizado. No que se refere a cristais e sólidos moleculares, o espectro Raman apresentará acentuadas variações no número de onda (associado as vibrações dos modos internos – intramolecular), além de pequenas variações no número de onda relacionadas com as vibrações que envolvem cadeias moleculares (modos externos) em modos translacionais e rotacionais [85].

As diferenças nos comprimentos de onda espalhados não são precisamente descritas em termos energéticos. Características como intensidade, contorno das bandas, propriedades direcionais, estados de polarizabilidade e regras de seleção a respeito de quais transições ocorrerão não são completamente evidenciadas. Assim, tendo em vista que a luz (radiação eletromagnética), do ponto de vista clássico, consiste de multipolos elétricos e magnéticos oscilando com a mesma frequência da radiação que os carrega, o fenômeno de espalhamento Raman pode ser também visualizado, pelo menos quanto aos valores dos números de onda, em termos da

indução de polos pela radiação eletromagnética ao interagir com a matéria classicamente.

2.5.2.1 Descrição Clássica do Espalhamento Raman

O tratamento clássico da teoria do espalhamento Raman é fundamentado na ideia de que a luz espalhada é produto da oscilação de dipolos elétricos pelo sistema de espalhamento induzidos pelo campo elétrico da radiação eletromagnética incidente. Sob esta ótica, quando uma molécula (ou conjunto de moléculas) é exposta à radiação eletromagnética (campo elétrico oscilante) é induzida uma separação entre prótons e elétrons, originando um momento de dipolo de mesma frequência da radiação incidente. Em linhas gerais, o momento de dipolo induzido depende em grande medida da capacidade de deformação da nuvem eletrônica do sistema de espalhamento (moléculas), em outras palavras, de sua polarizabilidade. Portanto, os movimentos vibracionais da molécula (estiramentos e compressões) em torno da ligação, ocasionarão uma modulação na amplitude do momento de dipolo induzido que, conseqüentemente, carregará informações sobre a frequência vibracional do sistema de espalhamento [82].

Classicamente⁵, grande parte dos sistemas podem ser modelados considerando-se um momento de dipolo induzido \mathbf{P} que se relaciona com o campo elétrico da radiação incidente \mathbf{E} que por aproximação de uma série de potências⁶, pode ser escrita na forma:

$$\mathbf{P} = \alpha \cdot \mathbf{E} \quad (14)$$

⁵ Para vibrações moleculares, muitos dos resultados obtidos com o tratamento clássico são válidos quando são levados em considerações os argumentos quânticos. Mesmo quando surgem algumas diferenças, grande parte dos resultados quânticos são “pequenas” modificações dos já descritos classicamente. Já para modos rotacionais, uma descrição quântica é mais eficaz na descrição de rotações moleculares discretas [85].

⁶ $\mathbf{P} = \mathbf{P}^{(1)} + \mathbf{P}^{(2)} + \mathbf{P}^{(3)} + \dots$ onde, $\mathbf{P} = \alpha \vec{\mathbf{E}} + \frac{1}{2} \boldsymbol{\beta} : \vec{\mathbf{E}} \vec{\mathbf{E}} + \frac{1}{6} \boldsymbol{\lambda} : \vec{\mathbf{E}} \vec{\mathbf{E}} \vec{\mathbf{E}}$, dado que $\boldsymbol{\beta}$ e $\boldsymbol{\lambda}$ são tensores de hiperpolarizabilidade [85]

Na equação 14, α representa o tensor polarizabilidade e \mathbf{E} o campo elétrico da radiação incidente. Assim entendido, e do ponto de vista do comportamento vibracional apresentado pelo sistema de espalhamento, a polarizabilidade deve variar em relação às coordenadas normais das moléculas componentes do sistema de espalhamento. Portanto, pode-se expandir cada componente do tensor polarizabilidade em série de Taylor obteremos,

$$\alpha_{ij} = (\alpha_{ij})_0 + \sum_k \left(\frac{\partial \alpha_{ij}}{\partial Q_k} \right)_0 Q_k + \frac{1}{2} \sum_k \left(\frac{\partial^2 \alpha_{ij}}{\partial Q_k \partial Q_l} \right)_0 Q_k Q_l + \dots \quad (15)$$

onde $(\alpha_{ij})_0$ representa o valor na configuração de equilíbrio e $Q_k Q_l$ descrevem as coordenadas normais de vibração relacionadas às frequências vibracionais ν_k e ν_l . O índice 0 nas derivadas parciais, indicam que são consideradas as condições normais de equilíbrio. Ao considerar-se apenas os termos de grau 1 (primeira ordem), a expressão 15 assume a forma,

$$(\alpha_{ij})_k = (\alpha_{ij})_0 + (\alpha_{ij})_k Q_k \quad (16)$$

onde o termo $(\alpha_{ij})_k = \left(\frac{\partial \alpha_{ij}}{\partial Q_k} \right)_0$ são as componentes do tensor polarizabilidade, dado que todas as componentes são derivadas em relação à coordenada normal Q_k . Ao considerarmos as vibrações moleculares como um movimento harmônico simples, a dependência de Q_k em relação ao tempo é dada por,

$$Q_k = Q_{k_0} \cos(2\pi\nu_k t + \delta_k) \quad (17)$$

em que Q_{k_0} é a amplitude da coordenada normal e δ_k corresponde a fase e, ao substituirmos (17) em (16), chega-se a

$$\alpha_k = \alpha_0 + \alpha'_k Q_{k_0} \cos(2\pi\nu_k t + \delta_k) \quad (18)$$

que expressa a dependência do tempo do tensor polarizabilidade da k -ésima vibração do sistema molecular.

Em termos da influência da radiação eletromagnética de frequência ν_0 , a expressão linear do momento de dipolo elétrico induzido (14), pode ser escrita por,

$$\mathbf{P}^k = \alpha_k \mathbf{E} \quad (19)$$

assumindo que o campo elétrico \mathbf{E} varia com o tempo em termos da representação trigonométrica teremos,

$$\mathbf{E} = \mathbf{E}_0 \cos(2\pi\nu_0 t) \quad (20)$$

que rearranjado em termos das equações (19), (18) e (17), obtém-se:

$$\mathbf{P}^k = \alpha_0 \cdot \mathbf{E}_0 \cos(2\pi\nu_0 t) + \alpha_k \mathbf{E}_0 Q_{k0} \cos(2\pi\nu_k t + \delta_k) \quad (21)$$

que pela identidade trigonométrica do produto de cossenos⁷ o segundo termo da equação (21) pode ser escrito por:

$$\mathbf{P}^k = \alpha_0 \cdot \mathbf{E}_0 \cos(2\pi\nu_0 t) + \frac{1}{2} \alpha'_k \cdot \mathbf{E}_0 \{ [\cos 2\pi(\nu_0 - \nu_k)t + \delta_k) + \cos 2\pi(\nu_0 + \nu_k)t - \delta_k)] \} \quad (22)$$

A equação (22) pode, portanto, ser escrita em termos do tensor polarizabilidade assumindo a forma:

$$\mathbf{P}^1 = \mathbf{P}^1 \nu_0 + \mathbf{P}^1(\nu_0 - \nu_k) + \mathbf{P}^1(\nu_0 + \nu_k) \quad (23)$$

Escrita dessa forma, percebe-se que o momento de dipolo induzido \mathbf{P}^1 possui três componentes em termos de funções cosseno. O primeiro termo $\mathbf{P}^1 \nu_0$, indica o espalhamento sem alteração de frequência na radiação espalhada, Rayleigh; o termo $\mathbf{P}^1(\nu_0 - \nu_k)$, expressa o espalhamento Stokes e $\mathbf{P}^1(\nu_0 + \nu_k)$ e $\mathbf{P}^1(\nu_0 + \nu_k)$ representa o anti-Stokes [85].

A partir desta descrição matemática, depreende-se algumas considerações importantes de natureza qualitativa: o espalhamento Rayleigh surge pela oscilação, da radiação induzida e espalhada, ambas em mesma frequência ν_0 , ao passo que o espalhamento Raman, $(\nu_0 - \nu_M$ e $\nu_0 + \nu_M)$ surgem dos dipolos induzidos quando ν_0 é modulada pelas frequências moleculares ν_k . Portanto, para o Espalhamento Raman se faz necessário um acoplamento entre os campos elétricos dos elétrons e o movimento nuclear em uma resultante harmônica da polarizabilidade [85].

Historicamente, a Espectroscopia Raman foi durante um bom tempo menos utilizada que a Espectroscopia no Infravermelho. No entanto, com o advento dos

⁷ $\cos A \cos B = \frac{1}{2} \{ \cos(A + B) + \cos(A - B) \}$

lasers e a vantagem de o espectro residir na região do visível e do infravermelho próximo, podendo em ser utilizado vidros e quartzo como porta amostras sem necessidade de maiores preparações [72], tornaram a Espectroscopia Raman não somente um método complementar à Espectroscopia no Infravermelho, mas, subsidia grande precisão e versatilidade para os mais variados experimentos no entendimento das propriedades vibracionais de qualquer sistema.

2.5.3 Análise Térmica

O conjunto de técnicas que compõem as análises térmicas são de grande importância na avaliação do comportamento e das propriedades térmicas de diferentes materiais sob influência da variação de temperatura e energia térmica. Notoriamente, em estudos de estabilidade e transições de fase onde temperatura e pressão são duas das principais variáveis termodinâmicas de sólidos moleculares, as análises térmicas se tornam ainda mais imprescindíveis. Em linhas gerais, os métodos de análises térmicas diferenciam-se entre si necessariamente na propriedade analisada e no tipo de programa de temperatura empregado. Nesta subseção, serão apresentados os principais fundamentos e das técnicas (Análise Termogravimétrica (TGA), Análise Térmica Diferencial (DTA) e Calorimetria Diferencial de Varredura (DSC)) utilizadas para realização do presente trabalho.

2.5.3.1 Análise Termogravimétrica (TGA)

Dentre as muitas propriedades a serem analisadas em função da temperatura, a Análise Termogravimétrica (TGA – do inglês: *Thermogravimetric Analysis*) consiste em monitorar o comportamento da massa de um dado material em detrimento a variação de temperatura (geralmente a perda de massa e muito raramente o ganho) em uma atmosfera controlada [90]. Comumente, considere-se o resultado da análise TG, o gráfico da massa *versus* temperatura ou massa percentual, como termograma ou curva de decomposição térmica.

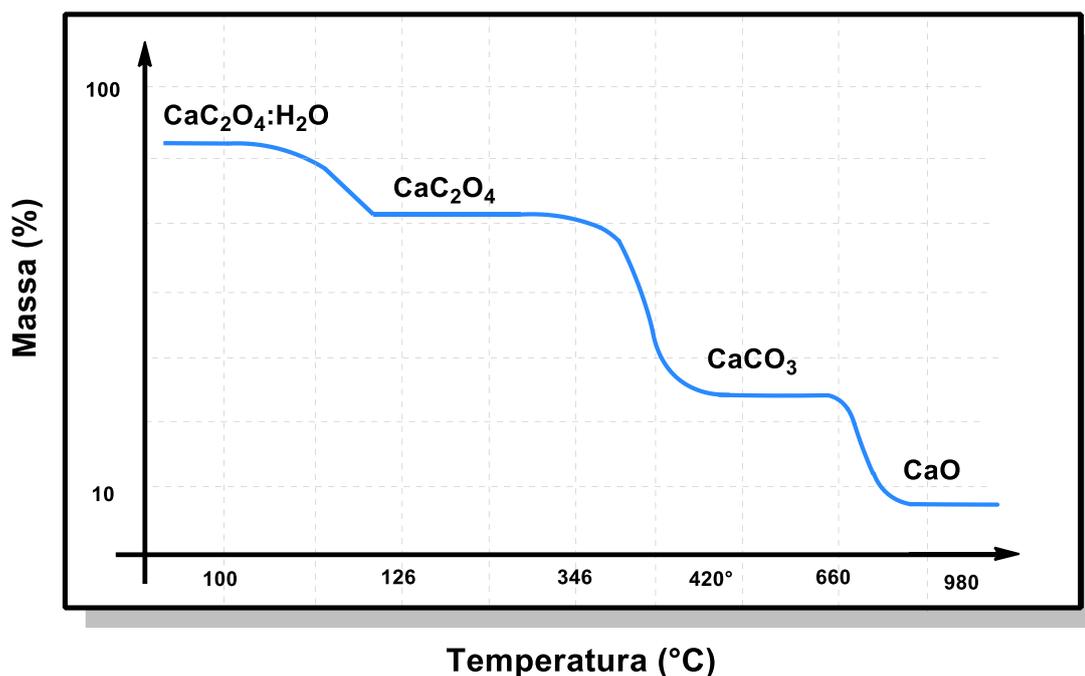


Figura 19 – Representação de um termograma característicos do composto $\text{CaC}_2\text{O}_4\cdot\text{H}_2\text{O}$ em atmosfera inerte. Pela figura, percebe-se nitidamente os estágios pelo qual a decomposição passa desde a desidratação, oxidação e desprendimento de gases típicos de uma curva termogravimétrica.
Fonte: adaptado referência. [72].

Do ponto de vista dos dados obtidos pela análise TG, os resultados qualitativos expressam informações de decomposição, oxidação e de alguns outros processos físicos como vaporização, sublimação entre outros. O resultado é que, a curva do termograma apresente passos/estágios ou até mesmo picos indicando os diferentes processos térmicos que estão ocorrendo [91]. Uma curva TG típica é apresentada Figura 19.

Um conjunto de fatores podem influenciar diretamente as curvas TG que, de certo, podem ser divididos em fatores instrumentais e fatores inerentes à amostra. Dos fatores instrumentais pode-se citar a razão de aquecimento do forno, tipo de atmosfera e tipo de porta-amostras; aos fatores relativos à amostra em si têm-se a natureza da

amostra, entalpia de reação, tamanho de partícula e quantidade, condutividade térmica entre outros [90, 91].

A grande maioria dos equipamentos de medidas TG oferecem a possibilidade de medidas em simultâneo de outros tipos de análise (DTA, do inglês: *Differential Thermal Analysis* e DSC, *Differential Scanning Calorimetry*), tornando assim, menos efetivo fatores como tamanho e formato da amostra nos resultados obtidos [72].

1.5.3.2 Análise Térmica Diferencial (DTA) e Calorimetria Exploratória Diferencial

A Análise Térmica Diferencial (DTA), tem como princípio fundamental o monitoramento contínuo das variações de temperatura entre uma dada amostra e uma material de referência (inerte), à medida que ambos são aquecidos ou resfriados. Em outras palavras, como o próprio nome sugere, é uma medida diferencial tendo como critério as variações de temperatura no material referência. De certo modo, a temperatura do material de referência varia linearmente com o tempo é uma medida há variação de temperatura.

A grande maioria dos equipamentos de medidas TG oferecem a possibilidade de medidas em simultâneo de outros tipos de análise (DTA, do inglês: *Differential Thermal Analysis* e DSC, *Differential Scanning Calorimetry*), tornando assim, menos efetivo fatores como tamanho e formato da amostra nos resultados obtidos [72].

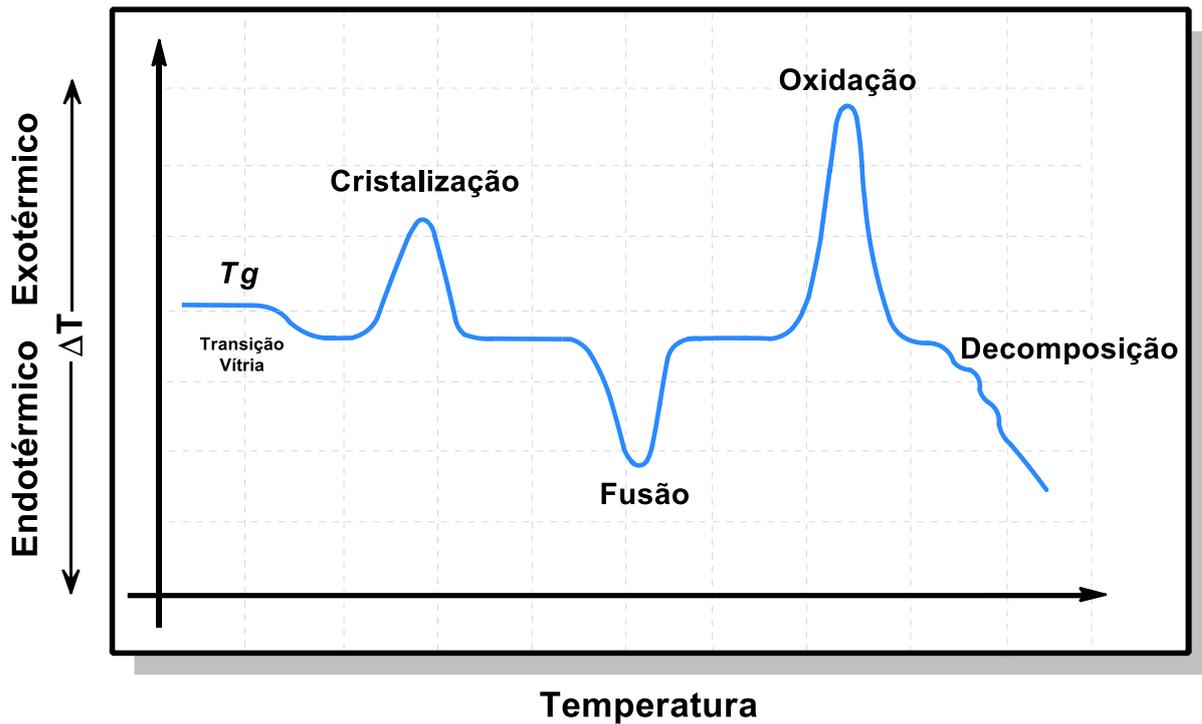


Figura 20 – Representação de curva característica de uma análise DTA, mostrando as principais mudanças possíveis de serem observadas com o aumento da temperatura e o comportamento da curva. **Fonte:** adaptado referência. [72].

A partir da Figura 20, de uma típica curva DTA, percebe-se que os picos característicos apresentados envolvem tanto transformações químicas como físicas. Alguns processos tais como fusão, cristalização e transição vítrea, que não envolvem perda de massa, são completamente caracterizados pela análise DTA. Qualitativamente, as curvas DTA fornecem informações importante sobre a natureza do evento térmico (endotérmico ou exotérmico) induzidos pelo aquecimento [90, 91]. Em geral, a técnica DTA é extremamente utilizada na caracterização de polímeros, cerâmicas e indústria de metais, que sob condições instrumentais adequadas, é capaz de analisar processos que ocorrem em altas temperaturas que, em alguns casos, ultrapassa 2400 °C. [72], mas, restrita a determinação dos eventos sem medir a energia envolvida nos mesmos.

Na análise de Calorimetria Exploratória Diferencial, a limitação quanto mensuração da energia envolvida nos eventos térmicos da curva DTA é superada. A Calorimetria Exploratória Diferencial mede a diferença de energia (energia térmica/fluxo de calor) que ocorre quando uma dada amostra é aquecida, resfriada ou mantida isotermicamente, comparativamente a uma referência em um programa de temperatura controlada. Em termos de aplicação e utilização, a análise DSC é amplamente empregada para diferentes materiais como: polímeros, plásticos, alimentos e fármacos, tornando-se uma métodos relativamente fácil e de rápida aplicação além de, prover informações sobre propriedades básicas (como fusão e decomposição) de qualquer tipo de material [91].

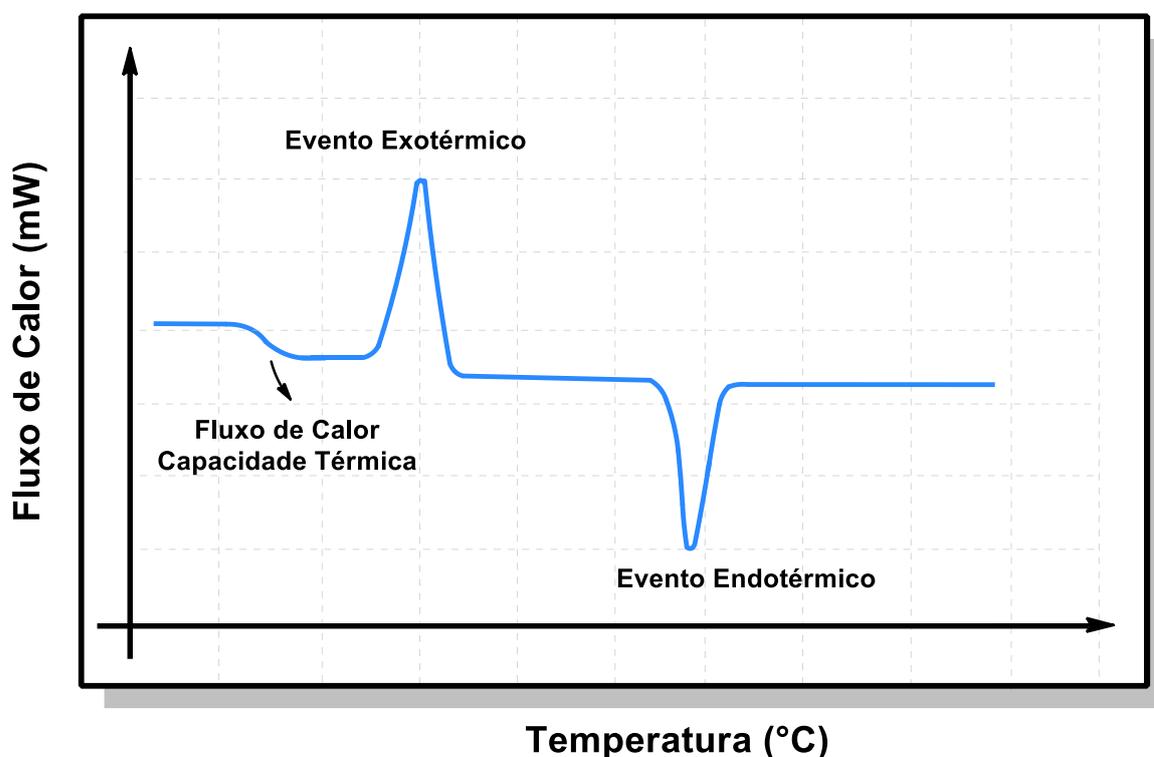


Figura 21 – Representação de curva característica de uma análise DSC. Fonte: adaptado referência. [72]

A análise DSC fornece informação quantitativas (entalpias de fusão, vaporização entre outras) que ocorrem em um dado material, indicando a temperatura e caracterizando o tipo de processo em que tal transição ocorreu, se endotérmico ou exotérmico, o que indica a principal diferença da mesma em relação a análise DTA: DSC é um método calorimétrico (diferença energética) ao passo que a DTA, a diferença de temperatura é somente registrada [72]. A Figura 21 apresenta um típico gráfico de análise DSC.

2.5.4 Simulação Computacional: Teoria do Funcional de Densidade (DFT)

Os fundamentos que compõem a teoria do funcional da densidade (do inglês: *Density Functional Theory*), envolvem a resolução equação de Schrödinger⁸ para muitos corpos e sua posterior expansão para o que hoje conhecemos como DFT. Em certo sentido, o nascimento da Física Quântica em 1900 com os trabalhos de Max Planck e com ela o que hoje é tido como Mecânica Quântica, caiu como um “terremoto” no determinismo predominante na Física de até então. De lá até à atualidade, sabe-se que as leis físicas que governam e determinam a dinâmica da matéria encontram-se na equação de Schrödinger e sua resolução para diferentes situações.

Assim, a resolução completa da equação de Schrödinger se apresentou como um novo paradigma para a Física, dado que para sistemas simples como o átomo de hidrogênio, a mesma se mostrou de extrema eficácia. Porém, ao submeter sistemas mais complicados com mais de 2 elétrons, a solução da equação de Schrödinger torna-se cada vez mais complicada e exigindo o uso de várias aproximações via métodos computacionais. A título de exemplo, a resolução da função de onda para um grama (1 g) de qualquer material que contém aproximadamente 10^{23} elétrons, requereria um armazenamento computacional de aproximadamente 1 bilhão de *petabytes* (10^{24} bytes) algo inviável em termos de custos computacionais [92, 93].

A equação de Schrödinger independente do tempo em três dimensões para uma dada partícula de massa m é dada na equação 24. O primeiro termo da equação 24 refere-se a energia cinética da partícula. O segundo termo, $V(x, y, z)\Psi$, representa a energia potencial (Coulômbica) sentida pelo elétron em relação ao núcleo positivo. O termo \hbar^2 representa a constante de Planck dividida por 2π , devido às características senoidais da função de onda ψ (1.055×10^{-34} J.s); m , é a massa do elétron (9.10938×10^{-31} kg). Como consequência, a função de onda guarda similaridade com a equação clássica do princípio de conservação de energia e, assim, pode-se escrevê-la em termos do operador de energia cinética e potencial pela Equação 25.

⁸ Erwin Rudolf Josef Alexander Schrödinger, físico teórico com importantes contribuições ao que ficou conhecido como Mecânica Quântica, em especial pela função de onda (equação que leva o seu nome) ao qual lhe rendeu o prêmio Nobel de Física de 1933, e pelo experimento mental *Gato de Schrodinger*, para demonstração do conceito de emaranhamento quântico.

$$E\psi = \frac{1}{2m} \left[-\hbar^2 \frac{\partial^2 \psi}{\partial x^2} - \hbar^2 \frac{\partial^2 \psi}{\partial y^2} - \hbar^2 \frac{\partial^2 \psi}{\partial z^2} \right] + V(x,y,z)\psi \quad (24)$$

$$E\psi = K\psi + V\psi \quad (25)$$

As primeiras aproximações utilizadas para resolução e interpretação dos resultados da equação de Schrödinger para sistemas com n elétrons deu-se a partir da aproximação de Born-Oppenheimer. Em linhas gerais, tal aproximação parte da constatação da diferença de massa existente entre o próton e o elétron (que é da casa de 1000 vezes) podendo assim, a dinâmica do núcleo atômico ser desconsiderada na função de onda ψ [94, 95]. Desse modo, o hamiltoniano do sistema assume a forma descrita pela equação 26, onde o primeiro termo descreve a energia cinética do sistema em termos do laplaciano tridimensional, o segundo termo relaciona a força de atração entre o núcleo e os elétrons enquanto o terceiro termo a repulsão entre os elétrons.

$$H = \frac{\hbar^2}{2m} \sum_i^{Ne} \nabla_i^2 - \sum_i^{Ne} \sum_l^{Nn} \frac{Z_l e^2}{4\pi\epsilon_0 r_{Li}} + \sum_{i \neq j}^{Ne} \frac{e^2}{4\pi\epsilon_0 r_{ij}} \quad (26)$$

No decorrer do desenvolvimento da mecânica quântica novas aproximações e interpretações para contornar as dificuldades de resolução da equação de Schrödinger foram surgindo de maneira acelerada e, fundamentalmente, deram origem as formulações da DFT. Dentre elas, a mais significativa interpretação pode ser atribuída ao produto *Hartree-Fock* (vide Figura 23 com diagrama resumido de desenvolvimento da DFT) que, de maneira simplificada, transforma um problema de N variáveis em N problemas de uma variável [95]. A grande diferença de interpretação frente às aproximações até então desenvolvidas, foi interpretar e utilizar como variável a densidade eletrônica na descrição do estado fundamental de um dado sistema simplificando a equação de Schrödinger para um problema de apenas três variáveis (densidade eletrônica em 3 dimensões) lançando assim, as bases dos principais teoremas basilares da DFT [96, 97].

O base central da DFT reside nos trabalhos de Hohenberg e Khon em 1964, mais precisamente em dois teoremas que tratam do estado fundamental de uma do sistema em termos da densidade eletrônica, simplificando consideravelmente a interpretação da função de onda de um dado sistema de muitas partículas. De maneira

simplificada, os dois teoremas instituem as ideias de que, primeiro: o estado fundamental é um funcional único da densidade eletrônica; e em segundo que, a densidade eletrônica que minimizar a energia de todos os funcionais em um dado sistema será o verdadeiro estado fundamental de densidade eletrônica.

A aplicação em termos de funcionalidade prática dos dois teoremas de Hohenberg e Kohn, surgiu posteriormente com os trabalhos de Kohn-Sham [95, 96, 97] que demonstram como se encontrar na prática o estado fundamental em termos de um grupo de funções de ondas de três variáveis, para elétrons individualmente conforme equação 26.

$$E[\rho] = T_s[\rho] + V_{ne}[\rho] + J[\rho] + E_{xc}[\rho] \quad (27)$$

Na Equação 26, o termo qual T_s refere-se à energia cinética de referência sem considerar a interação elétron-elétron; ρ é a densidade eletrônica, V_{ne} é a energia potencial do elétron e do núcleo; J representa a energia clássica de repulsão elétron-elétron e E_{xc} institui a energia de troca e correlação como tentativa de descrição das interações elétron-elétron em todo o sistema.

Exatamente no termo $E_{xc}[\rho]$, da Equação 26, reside um dos principais desafios da DFT que consiste em descrever com acurácia uma relação de interação entre elétrons que é de natureza desconhecida. Para tanto, diferentes funcionais foram desenvolvidos dentre os primeiros que receberam grande destaque pode-se citar o LDA (*Local Density Approximation*) e o GGA (*General Gradient Approximation*). Cada um dos dois funcionais citados utiliza-se de métodos diferentes para determinação do fator de troca e correlação na interação elétron-elétron, residindo no tipo de função de base utilizado por cada um [96, 97, 98].

Vale destacar que muitos desse primeiros funcionais desenvolvidos apresentam algumas limitações no que se refere a descrição precisa de comprimentos de ligações ou interações intermoleculares fracas, do tipo *Van der Waals* ou dispersões de *London*, ao que levou ao desenvolvimento do que hoje conhecemos como funcionais híbridos. A combinação entre diferentes tipos de funcionais de troca e correlação locais (LDA e/ou GGA) com o funcional de energia não local de Fock *ExHF* gera os chamados funcionais híbridos baseados, principalmente, nos funcionais Perdew86 (P86) e Lee-Yang-Parr (LYP) [100, 101].

Ainda sobre a importância dos avanços atuais, muito do desenvolvido e do estágio atual de utilização e descrição precisa de diferentes sistemas conseguidos pela DFT, deve-se, em grande medida, ao avanço e desenvolvimento tecnológico de incremento capacidade computacional hoje disponíveis que são cada vez maiores. Nesse cenário estão inseridos a computação paralela (*Parallel Computing*) o advento dos *clusters* e outras melhorias relacionadas a otimização de algoritmos computacionais cada vez mais rápidos e eficientes [95]. Dentre os diferentes softwares, livres e pagos, que permitem a realização dos cálculos da DFT, a título de exemplo, podemos citar o *ORCA* [87], na sua versão 4,2, desenvolvido pelo instituto alemão *Max Planck*, que é livre (*free license*) e apresenta uma boa gama de funcionalidades e faz uso de funções de base gaussianas. Um diagrama representando a sequência de relações e desenvolvimento da teoria do funcional da densidade é dado na Figura 22.

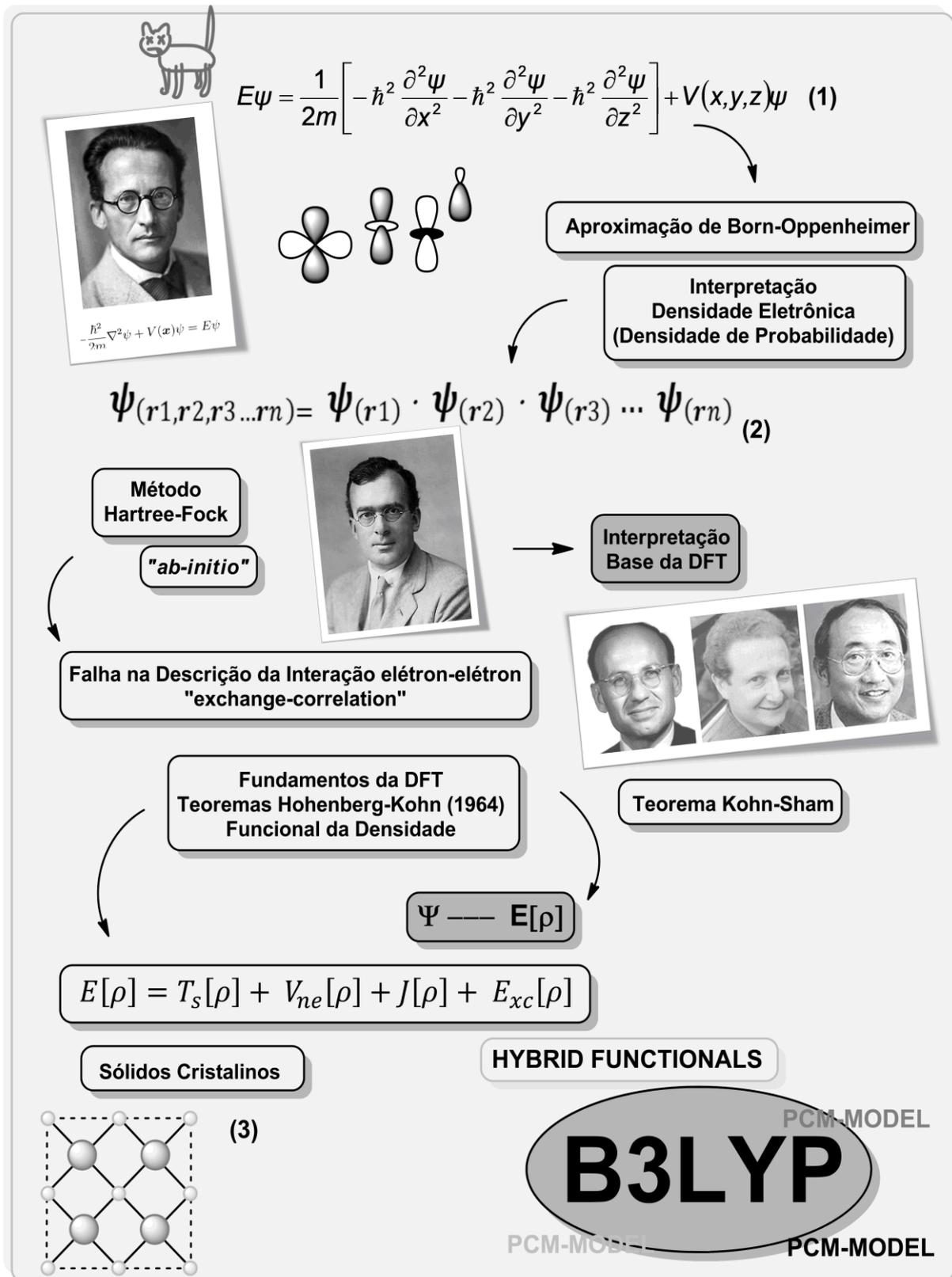


Figura 22 – Diagrama com representação do desenvolvimento da DFT e os principais teoremas e equações que serviram de fundamento. (1) Equação de Schrödinger; (2) Produto Hartree; (3) Expressão de Kohn-Sham. Fonte: próprio autor.

3.RESULTADOS E DISCUSSÃO

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Nesta seção serão apresentados os principais resultados teóricos (DFT-B3LYP) e experimentais do comportamento térmico e vibracional do cristal de LVALF após a síntese.

3.1 Síntese do Cocrystal de LVALF

O cocrystal de L-valina com ácido fumárico (LVALF) foi sintetizado por meio da técnica de evaporação lenta do solvente à temperatura ambiente em uma proporção estequiométrica de 2:1 (L-valina, ácido fumárico, respectivamente). As primeiras amostras cristalinas, de aparência prismática alongado, transparentes, foram obtidas após 4 semanas de repouso em estufa à temperatura controlada e, após o período de crescimento, coletadas para caracterização. A Figura 23 mostra o cocrystal de LVALF sintetizado.

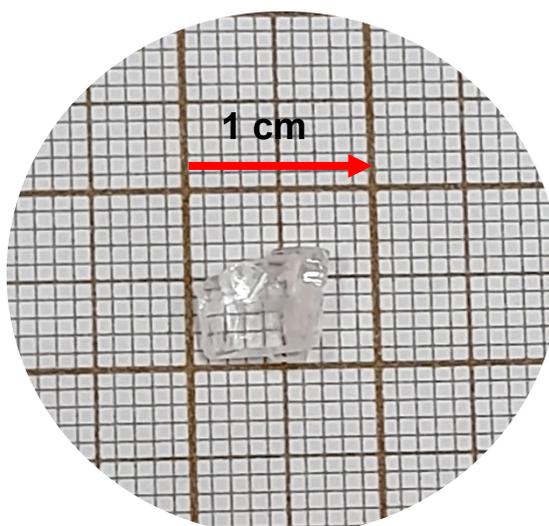


Figura 23 – Monocristal de LVALF sintetizado. Fonte: Autoria própria.

Tendo em vista o caráter anfótero apresentado pelos aminoácidos (por atuarem, dependendo do pH do meio, tanto como ácido ou base) ao empregar-se a técnica de evaporação lenta do solvente para sintetização de cristais, comumente considera-se como parâmetros iniciais sua solubilidade e seu ponto isoelétrico⁹ para obtenção de cristais de aminoácidos de forma isolada. Klusmann *et al.* (2006) [56], foram os pioneiros na síntese do cristal de L-valina com ácido fumárico a partir de um

⁹ Quando se expõe uma dada solução aquosa de aminoácido ao efeito de um campo elétrico aplicado, sob determinada condição de pH, onde a quantidade ânions e cátions encontra-se balanceada, a total ausência de migração de cátion [H⁺] indica a condição física chamada de ponto isoelétrico [28].

trabalho para melhoramento da separação de pares de enantiômeros de diferentes aminoácidos em uma mistura racêmica, dentre eles a L-valina. Verificou-se que, em meio ácido (pela técnica de difusão em etanol), à temperatura ambiente e em uma proporção de 3:1 (DL-valina e ácido fumárico respectivamente) a solução precipitava o sólido molecular de L-valina e ácido fumárico, dando preferência ao isômero L em detrimento a forma D [56]. No presente estudo, como já citado, foi possível obter cristais de boa qualidade mesmo numa proporção menor, de 2:1, e com uma a técnica de cristalização diferente. Assim, a solução aquosa das duas espécies apresentou pH 2,8. Essa configuração de *zwitterion* apresentada pelo aminoácido de L-valina, mostra que o processo de transferência protônica ocorre localmente entre grupos funcionais da mesma molécula, a saber entre os grupos carboxila e amina da própria molécula de L-valina. Na Figura 24, é dada uma representação do processo de transferência de cargas na formação do cocrystal de LVAF.

A partir da Figura 24, onde está representada a condução dos dois reagentes para solubilização e posterior complexação, em **1** temos a transferência de próton [H⁺] do grupamento carboxila (COOH) para o grupo amina na própria molécula de L-valina, em uma dinâmica interna que comumente denominada de *inner salts* (em tradução livre sais internos) [4]. De modo geral, em compostos de natureza semelhante, o aminoácido tende a se apresentar no estado catiônico com uma carga positiva proveniente da outra molécula constituinte. Em **2**, é apresentado o estado neutro (não-ionizado) da molécula e ácido fumárico e em **3**, ao fim da complexação, temos a representação estrutural com a distribuição de cargas das duas espécies na composição do cristal, com a molécula de L-valina assumindo o caráter de *zwitterion* e o ácido fumárico mantendo o estado não ionizado desde o início do processo de cocrystalização.

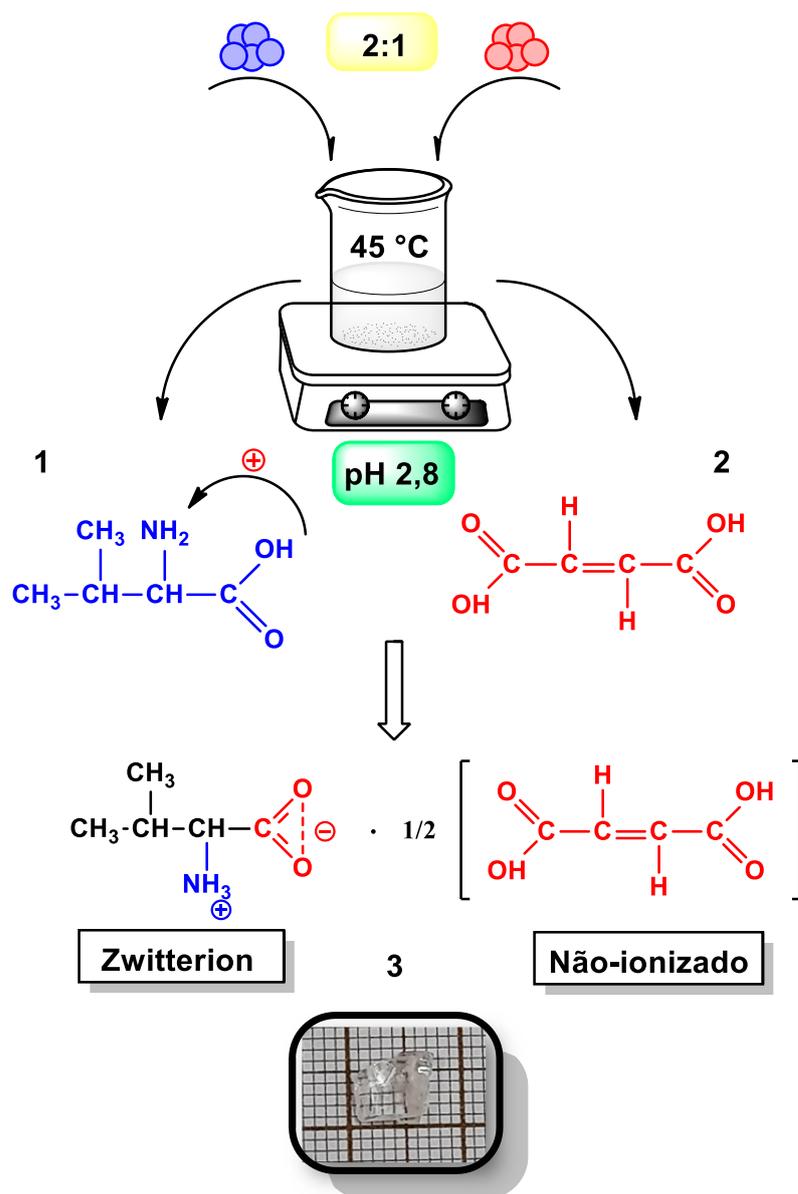


Figura 24 – Representação do processo de transferência de cargas entre os compostos de partida do cocrystal de LVAF. Fonte: próprio autor.

A representação de transferência interna de próton ocorrendo em presença de ácido fumárico na Figura 24 não é exclusiva do aminoácido L-valina. Reporta-se comportamento semelhante para *L*-fenilalanina com ácido fumárico [48], glicina com ácido maleico e fumárico [49] e *DL*-valina ácido fumárico, todos apresentam o aminoácido na forma de *zwitterion* e a espécie dicarboxílica em estado neutro e, portanto, podem ser classificadas como cocristais.

3.2 Estrutura Cristalina, Difração de Raios X e Refinamento de Rietveld à Temperatura Ambiente

A estrutura cristalina do monocristal de LVAF foi verificada por meio da técnica de difração de Raios X pelo método do pó à temperatura ambiente e posteriormente refinada pelo método de *Rietveld*. Na Figura 25, é apresentado o difratograma com as intensidades observadas e calculadas, refinado pelo método de *Rietveld*.

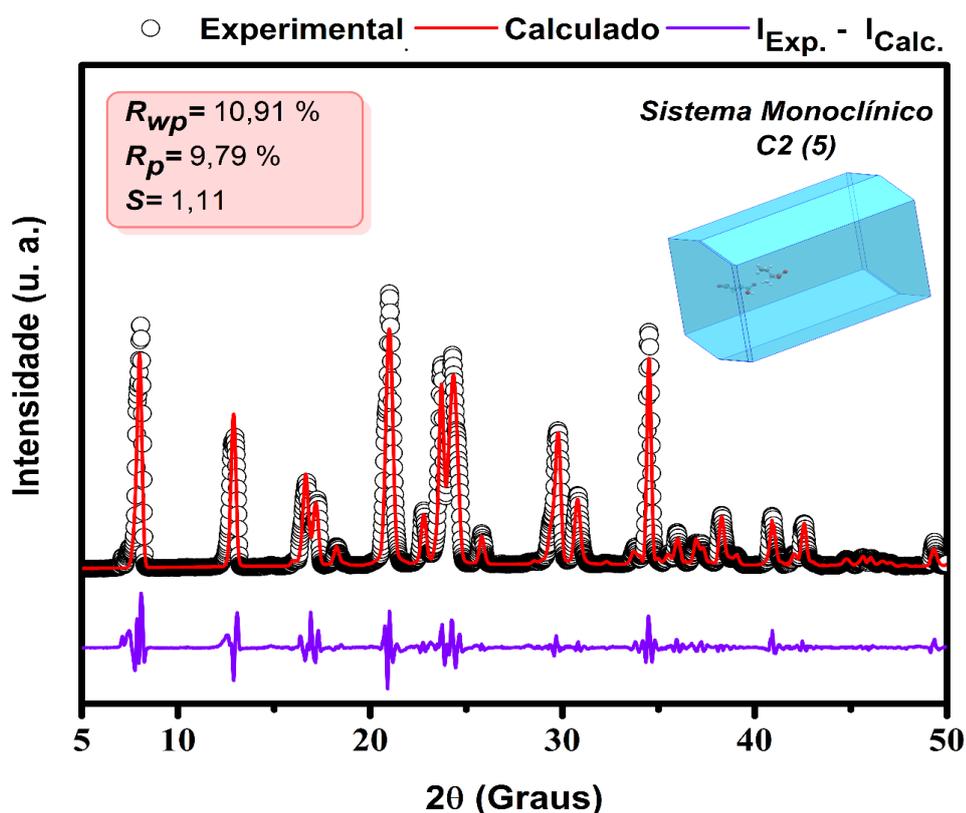


Figura 25 – Padrão de difração à temperatura ambiente do cristal de LVAF refinado pelo método de *Rietveld*.

Inicialmente, destaca-se na Figura 25 a concordância existente entre os dois padrões de difração, experimental e calculado, que pode ser observada pela linha de coloração lilás que representa a diferença entre as intensidades dos dois padrões de difração ($I_{exp} - I_{calc}$). Baseado nos dados de refinamento estrutural, pode-se afirmar que, à temperatura ambiente (25 °C), o cocristal de LVAF assume a simetria monoclinica com grupo espacial C2 e oito moléculas por célula unitária ($Z=8$). Foram obtidos os seguintes parâmetros estruturais: $a = 22,224(2) \text{ \AA}$, $b = 7,268(5) \text{ \AA}$ e $c = 5,344(5) \text{ \AA}$; $\beta = 91,78(4)^\circ$ e volume celular de $862,921(1) \text{ \AA}^3$. Os dados estruturais aqui apresentados, quando comparados aos valores reportados na literatura [56], se

mostram em significativa concordância. Um comparativo detalhado com as diferenças percentuais entre os dois dados estruturais é dado na Tabela 1.

Na Figura 25, os parâmetros de confiabilidade do refinamento *Rietveld* R_{wp} 10,91 % e $R_p = 9,79$ %, expressam a concordância existente entre os dois padrões de difração (experimental e calculado) e, a partir de seus valores, é possível afirmar a obtenção do cocrystal de *L*-valina com ácido fumárico. O parâmetro *S* (*Goodness of Fit*, dado pela razão entre R_{wp} e R_p) indicativo da qualidade do refinamento e o quão ajustado os dois padrões estão reforça essa afirmativa. São considerados bons refinamentos os que apresentam valores de *S* próximos de 1 [76] e, portanto, para o cocrystal de LFAF de $S = 1,11$, sustenta a qualidade do refinamento e o ajuste satisfatório entre os dois padrões de difração.

Tabela 1 – Comparativo entre os dados cristalográficos (obtidos e reportados) para o cocrystal de LFAF.

Dados Cristalográficos	Literatura [55] CCDC Code 627007	Experimental	Diferença (%)
Sistema Cristalino	Monoclínico ($\alpha = \gamma = 90^\circ \neq \beta$)	Monoclínico ($\alpha = \gamma = 90^\circ \neq \beta$)	-
Grupo Espacial	C2	C2	-
Parâmetros de Rede	$a = 22,308 (10) \text{ \AA}$	$a = 22,224(2) \text{ \AA}$	0,38%
	$b = 7,229 (4) \text{ \AA}$	$b = 7,268(5) \text{ \AA}$	0,53%
	$c = 5,307 (2) \text{ \AA}$	$c = 5,344(5) \text{ \AA}$	0,69%
Ângulos	$\beta = 91,21 (4)^\circ$	$\beta = 91,78(4)^\circ$	0,62%
Volume	$855,689 \text{ \AA}^3$	$862,921(1) \text{ \AA}^3$	0,84%
Número de moléculas por célula unitária	Z=8	Z=8	-

Na Tabela 1, os valores das diferenças percentuais comparadas entre os parâmetros estruturais *a*, *b* e *c*, observados no presente trabalho e os reportados na literatura [56], mostram uma diferença máxima de aproximadamente 1% e, portanto, praticamente iguais. Aos aspectos morfológicos e sua relação com os parâmetros estruturais *a*, *b* e *c*, a célula unitária do cristal de LFAF destaca-se por um alongamento pronunciado no sentido do parâmetro *a* (vide Figura 12 da seção 2.3),

diferenciando-se, estruturalmente, do cristal de mistura racêmica de *DL*-valina com ácido fumárico [57], que pode ser observado, por exemplo, na diferença dos valores de volume da célula unitária: 862,921(1) Å³ contra 1741,4(5) Å³ apresentado pelo complexo com a mistura *DL*. Entendemos que essas diferenças estruturais podem estar associadas às diferentes conformações assumidas pela molécula de valina na célula unitária dos isômeros *D* e *L*, que determinam até mesmo a quantidade de ligações de hidrogênio estabelecidas pelo sólido cristalino (seis no cristal de *DL*-valina contra cinco no L-valina – vide seção 2.3).

3.2.1 Ligações de Hidrogênio no cristal de LVAF.

A quantidade de ligações de hidrogênio existentes no cocrystal de LVAF por unidade assimétrica, já citada na subseção 2.3, terão seus valores de comprimento e posição listados a partir dos dados fornecidos por meio *software Mercury* [47] e referenciados por Klusmann et al. (2008) [56]. Na Figura 26, é dada uma representação dos grupos moleculares envolvidas nas interações intermoleculares.

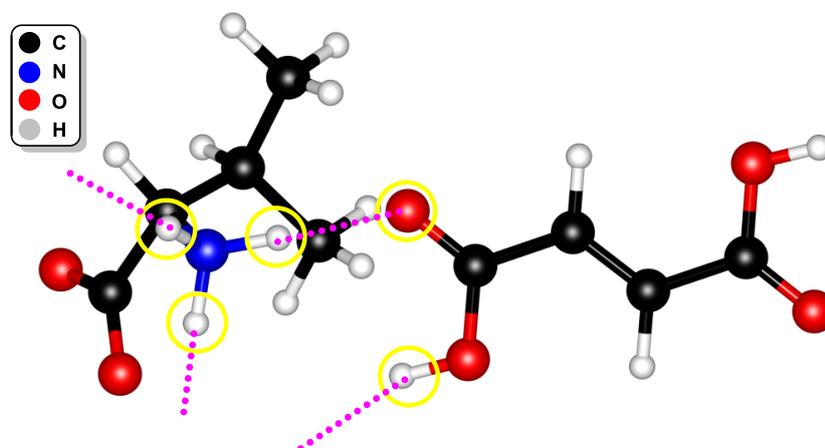


Figura 26 – Representação da unidade assimétrica e posição das ligações de hidrogênio no cristal de LVAF. Fonte: Imagem gerada a partir do *software VESTA 3.4.7* [116].

A partir da ilustração da unidade assimétrica da Figura 29, os grupos amônio (NH₃⁺) e carboxila (COOH), da molécula de L-valina e ácido fumárico, respectivamente, são os responsáveis pelas interações e sustentação da estrutura do cocrystal, onde as outras ligações espalhadas pela célula unitária são cópias idênticas dessas cinco interações da unidade assimétrica. Tais interações intermoleculares ocorrem de forma diferente no que se refere à interação da molécula de L-valina com

ácido fumárico. A orientação espacial segue o mesmo padrão adotado no cristal da mistura racêmica (DL-valina com ácido fumárico), comumente classificado como *head-to-tail* (em tradução livre cabeça-com-calda, entre as moléculas do aminoácidos L-valina) [57], em uma estrutura tal que, o grupo (OH) da carboxila, pertencente do ácido fumárico, liga-se à carbonila (C=O) da molécula de L-valina, ao passo que a carbonila pertencente ao ácido fumárico liga-se ao grupo amônio (NH₃⁺) da molécula de L-valina em uma alternância que se repete no outro extremo da molécula de ácido fumárico, originando uma estrutura tridimensional de ligações intermoleculares comuns em complexos com ácido fumárico. Na Figura 27 são representadas as ligações de hidrogênio com a alternância existente entre os grupos participantes supracitados.

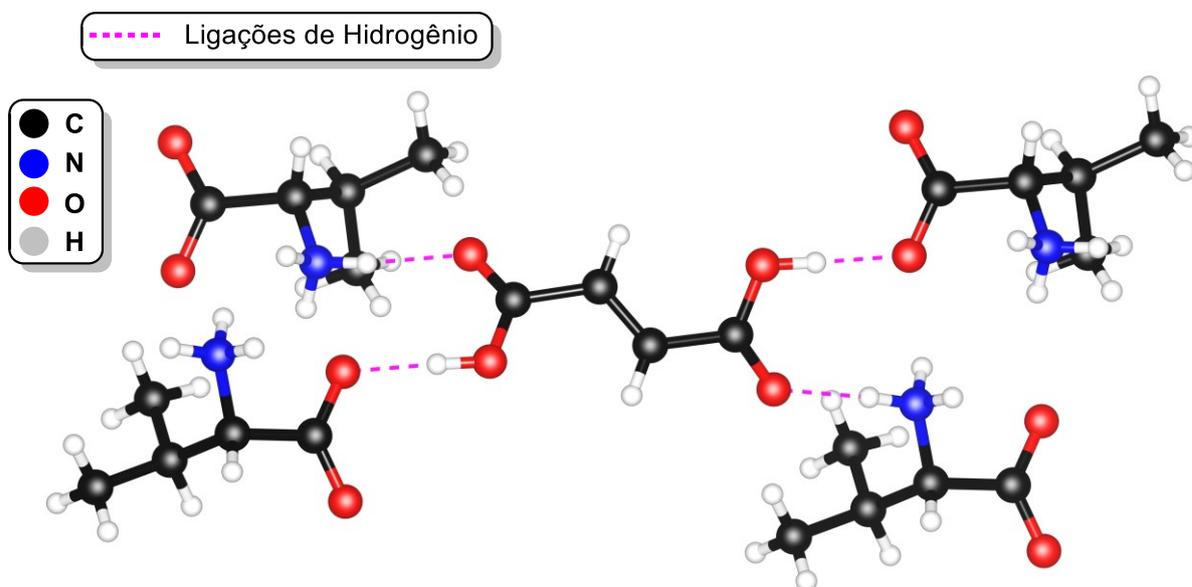


Figura 27 – Representação estrutural dos grupos moleculares envolvidos nas ligações de hidrogênio do cristal de LVAF. Fonte: Imagem gerada a partir do *software* VESTA 3.4.7 [116].

Pela Figura 27, também pode-se observar que a molécula de L-valina adota diferentes orientações em relação à molécula de ácido fumárico. A partir dos dados cristalográficos e de ângulos de ligações entre os principais grupos funcionais de sua composição, pode assumir a conformação *gauche I* (vide subseção 1.1.1) com leves variações no ângulo entre os principais grupos funcionais, 111,48° contra 111,5° para os radicais metil (-CH₃) da cadeia principal e ramificada e 126,63° contra 124,8°, quando comparado aos valores citados na referência [56]. Tal fator, pode ser justificado pela presença de interações intermoleculares com a molécula de fumárico quando na estrutura do cocrystal de LVAF.

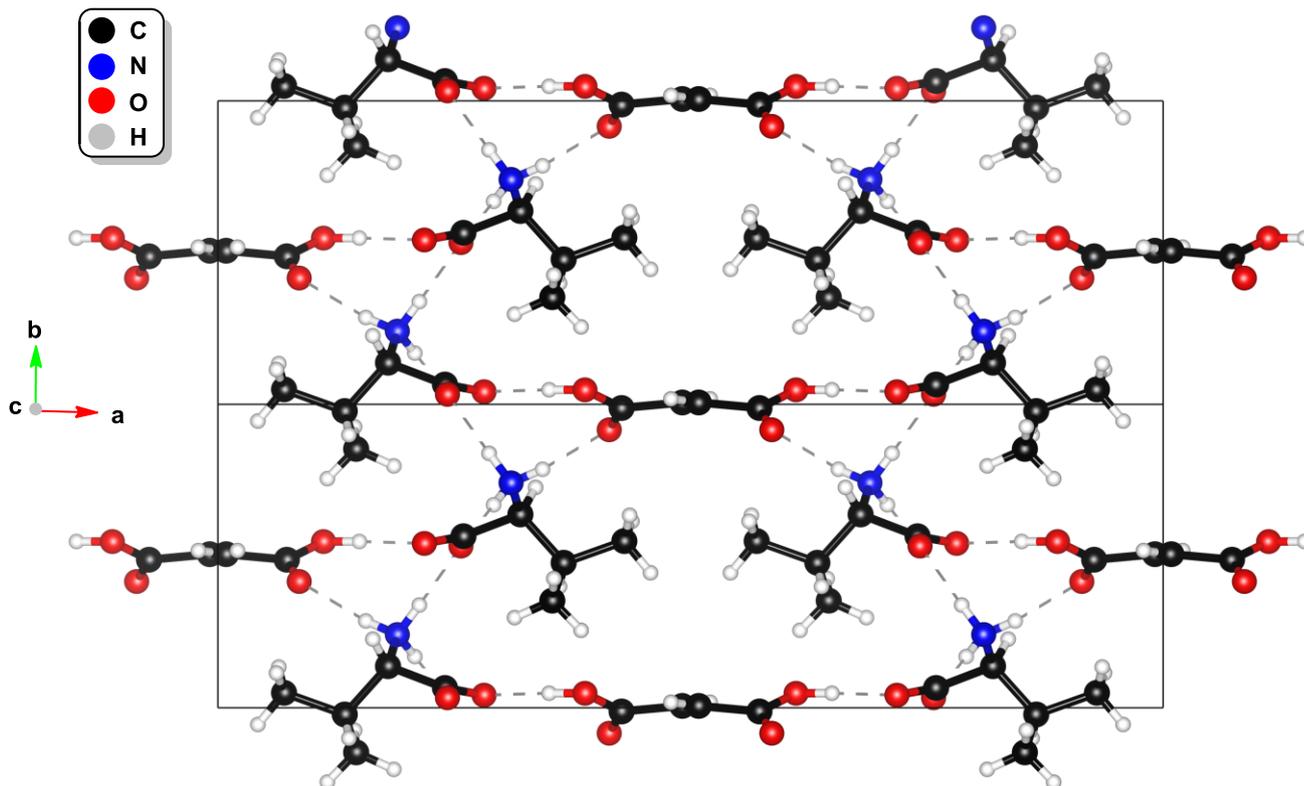


Figura 28 – Representação em duas dimensões da rede de ligações de hidrogênios vista ao longo do eixo *c*, formadas entre as células unitárias do cristal de L-Val-Ala-Phe e mediadas pelas moléculas de ácido fumárico nas arestas *a*, *b* e *c*. Fonte: Imagem gerada a partir do *software* VESTA 3.4.7 [116].

As ligações entre as células unitárias vizinhas no ambiente cristalino são mediadas inteiramente pelas moléculas de ácido fumárico, como pode ser visto na representação da Figura 28. Nessa configuração, as quatro ligações de hidrogênio alternadas realizadas pela molécula de ácido fumárico encontram-se na posição central ao longo do eixo *a*, o que pode ser justificado pelo alongamento pronunciado observado na célula unitária do cocrystal de L-Val-Ala-Phe nessa direção.

Os radicais metil, (CH_3), da cadeia principal e da ramificação presentes na molécula de *L*-valina, não apresentam ligações intermoleculares com grupos vizinhos nem entre eles mesmos. A saber, os mesmos se encontram em uma região do cocrystal L-Val-Ala-Phe comum em complexos com ácido fumárico chamada de adutos (vide seção 2.3), de baixa polaridade devido ao perfil dos grupos que a compõem. Uma ilustração dessa região, bem como das ligações de hidrogênio entre as moléculas de ácido fumárico e *L*-valina que a cerca, é dada na Figura 29.

Os comprimentos das ligações de hidrogênio do cocrystal de LVAF são dados na Na Tabela 2. Os valores aqui relatados são provenientes dos dados da referência [56] depositados no *Cambridge Crystallographic Data Centre* (CCDC) sob código 627007.

Tabela 2 - Comprimentos das ligações de hidrogênio cristal LVAF

Átomos Envolvidos	Comprimento da ligação (Å)
<i>O1...N1</i>	2,979(10)
<i>N1...O3</i>	2.840(10)
<i>O2...O4_A</i>	2.520(7)
<i>O3_A...N1</i>	2.840(10)
<i>O4_A...O2</i>	2.520(7)

Fonte: Adaptado referência [56].

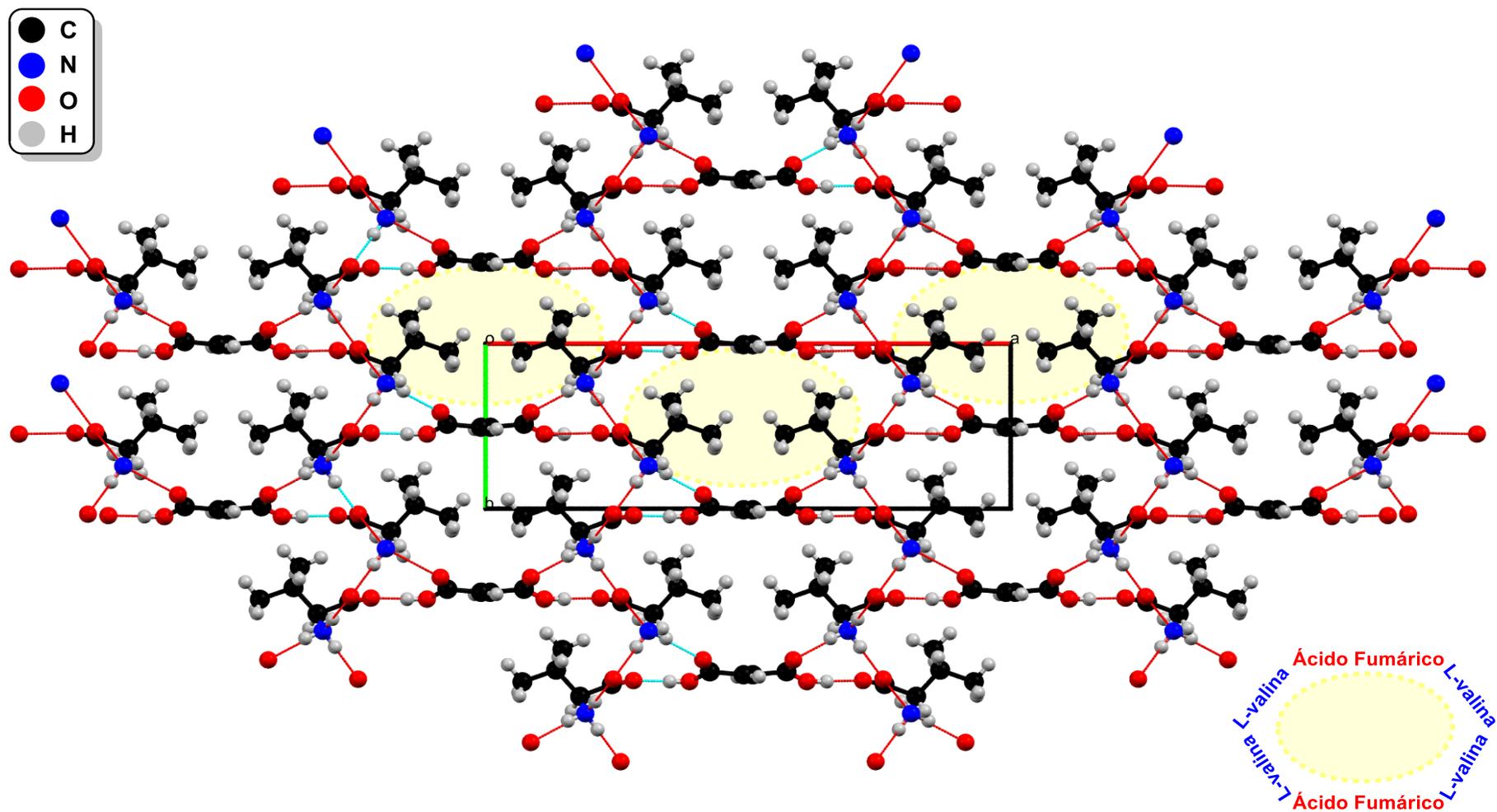


Figura 29 – Estrutura de ligações de hidrogênio na célula unitária do cocrystal de L-ValFA, vista ao longo do eixo *c*. Em amarelo, detalhe da subestrutura de adutos entre as moléculas de ácido fumárico e L-valina. **Fonte:** Imagem gerada a partir do software *Mercury* 2020.2.0 (Build 290188) integrante do pacote *CSD Materials* [47].

3.3 Otimização de Geometria (B3LYP) e Análise Vibracional.

Nesta seção serão apresentados os dados da simulação teórica via Teoria do Funcional de Densidade, em termos do funcional híbrido B3LYP, empregada no cocrystal de LVAf na determinação de suas propriedades estruturais e vibracionais. A geometria molecular e vibracional foi simulada através do modelo de polarização contínua (B3LYP/PCM), comumente chamado de “*gas phase*”, em que iterações intermoleculares existentes no ambiente cristalino não consideradas [58]. A conformação espacial e a numeração adotada nas simulações são representadas na Figura 30.

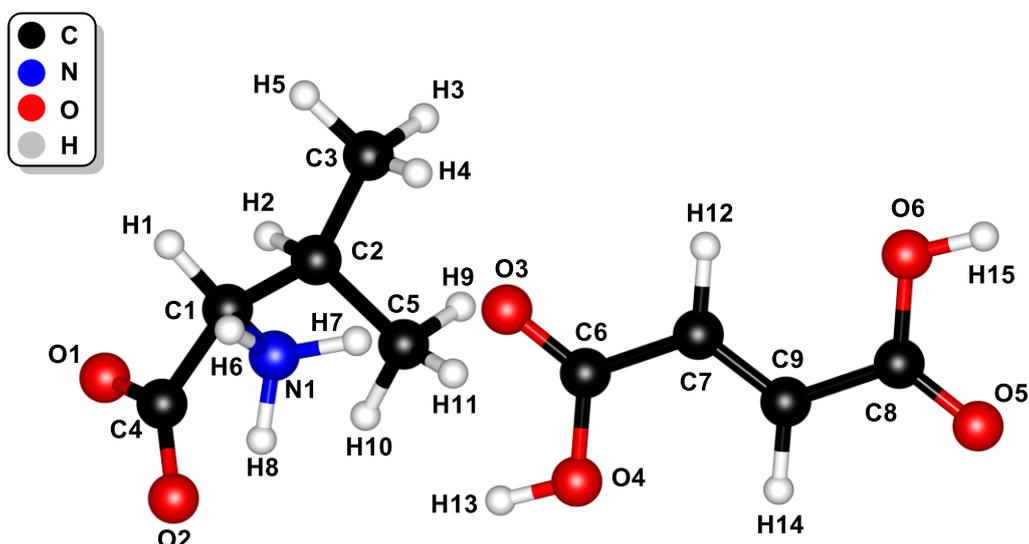


Figura 30 – Estrutura molecular otimizada para o cristal de LVAf na fase gás. Fonte: Imagem gerada a partir do *software* VESTA 3.4.7 [116].

3.3.1 Análise Estrutural (B3LYP/PCM): Comprimentos, Ângulos de Ligação e Diedros.

Os parâmetros estruturais das moléculas de L-valina e ácido fumárico foram simulados para o conjunto isolado e seus valores de comprimentos de ligações, ângulos e diedros são dados na Tabela 3 em comparativo com os valores reportados na literatura [56], com suas respectivas diferenças percentuais.

Tabela 3 – Comparativo parâmetros geométricos cristal LVAf: comprimento de ligação (Å) e ângulo de ligação (°), calculados (DFT) e experimentais (DRX) ref. [56].

Ligação	Exp. (Å)	Calc. (Å)	Δ %	Ligação	Exp. (Å)	Calc. (Å)	Δ %
C4-O1	1,2535	1,2545	0,08	C6-C7	1,4893	1,4801	-0,62
C4-O2	1,2626	1,2675	0,39	C7-H12	0,9501	1,0844	14,14
C1-C4	1,5324	1,5582	1,68	C7-C9	1,3321	1,3407	0,65
C1-N1	1,4946	1,5111	1,10	C9-H14	0,9501	1,0846	14,16
C1-H1	1,0000	1,0922	9,22	C9-C8	1,4893	1,4839	-0,36
N1-H6	0,8990	1,0216	13,64	C8-O5	1,2260	1,2224	-0,29
N1-H7	0,9000	1,0341	14,90	C8-O6	1,3027	1,3429	3,09
N1-H8	0,8990	1,0441	16,14	O6-H15	0,9010	0,9747	8,18
C1-C2	1,5438	1,5399	-0,25				
C2-C5	1,5185	1,5360	1,15				
C2-H2	0,9998	1,0959	9,62				
C5-H9	0,9806	1,0948	11,65				
C5-H10	0,9806	1,0949	11,66				
C5-H11	0,9801	1,0946	11,68				
C3-H3	0,9792	1,0954	11,87				
C3-H4	0,9801	1,0940	11,62				
C3-H5	0,9797	1,0957	11,84				
C6-O4	1,3027	1,3369	2,63				
C6-O3	1,2260	1,2276	0,13				
O4-H13	0,9010	0,9747	8,18				
Ângulo Lig. (°)	Exp. (°)	Calc. (°)	Δ %				
O1-C4-O2	126,63	127,75	0,88				
C4-C1-N1	109,40	106,41	-2,73				
N1-C1-C2	113,47	113,65	0,16				
C1-C2-C5	113,29	112,93	-0,32				
C5-C2-C3	111,49	112,29	0,72				
O4-C6-O3	124,67	123,46	-0,97				
C6-C7-C9	121,83	123,31	1,21				
C9-C8-O5	119,51	122,53	2,53				
C9-C8-O6	115,81	114,12	-1,46				
O5-C8-O6	123,35	123,35	0,00				
Diedros (°)	Exp. (°)	Calc. (°)	Δ %				
N1-C1-C4-O2	24,91	9,48	-61,94				
N1-C1-C4-O1	156,41	171,09	9,39				
N1-C1-C2-C5	49,20	59,88	21,71				
N1-C1-C2-C3	77,70	68,09	-12,37				
C3-C2-C1-C4	158,70	171,24	7,90				
O3-C6-C7-C9	150,87	179,71	19,12				
O4-C6-C7-C9	27,59	0,322	-98,83				
O3-C6-C7-C9	150,87	179,67	19,09				
O4-C6-C7-C9	27,59	0,075	-99,73				
C6-C7-C8-C9	168,03	179,98	7,11				

A partir dos valores dos comprimentos de ligações comparados da Tabela 4, percebe-se que os dados teóricos (calculados), de maneira geral, encontram-se superestimados em relação aos valores experimentais. As maiores diferenças observadas estão no grupamento amônio (NH_3^+), da molécula de L-valina, com variações percentuais entre 13 e 16 %. Tendo em vista que tal grupo concentra a maior quantidade de ligações de hidrogênio (três de um total de cinco, vide seção 2.2.1), esperavam-se discrepâncias dessa magnitude, uma vez que para a simulação computacional aqui empregada, tais interações intermoleculares não foram descritas.

Nas ligações carbono-carbono, (C-C), da cadeia principal da molécula de L-valina e no grupo carboxila (COO^-), as diferenças percentuais mostraram-se no intervalo de 1 a 9%, mesmo a carboxila participando de interações intermoleculares, o que reforça o caráter assertivo da simulação computacional. Os átomos de carbono ligados aos grupos moleculares que participam diretamente das ligações de hidrogênio, C1-N1 e C4-O1, apresentaram diferenças percentuais baixas, respectivamente 1,1 e 0,08 % que, quando comparados com valores citados na literatura para o sal de L-valina com ácido clorídrico em um estudo teórico semelhante, as diferenças são de aproximadamente 8% [117] para os mesmos grupos funcionais o que, de certo modo, assegura os valores verificados.

Os grupos metil ($-\text{CH}_3$), da cadeia principal e secundária, apresentaram comportamento semelhante em comparação aos valores definidos teoricamente. Em ambos se observa diferenças percentuais de aproximadamente 11%. Vale destacar que os mesmos ficam contidos nos adutos, formados entre as moléculas de L-valina e ácido fumárico, característico em cristais multicomponentes com dicarboxílico de cadeia semelhante [14] (vide seção 3.2.1, Figura 29). É possível que esta formação também acarrete interações que foram desprezadas no cálculo.

No que concerne à molécula de ácido fumárico, os valores das diferenças percentuais apresentaram maior harmonia entre si, frente aos valores observados para a molécula de L-valina. As maiores diferenças foram registradas para a ligação carbono-hidrogênio, (C-H), da insaturação (os átomos de hidrogênios em posição *trans*, vide figura 8, subseção 2.2.1) com uma diferença percentual 14% maior em relação ao valor experimental. Ao analisar os átomos que participam das ligações de

hidrogênio no cristal, a partir da molécula de ácido fumárico, algumas observações podem ser sugeridas: a ligação entre carbono-oxigênio dos grupos carboxila, que nas interações intermoleculares atuam como doadores de pares de elétrons (C6-O4 e C8-O6) apresentaram comprimentos de ligação de 2 a 3% maiores em relação ao experimental; ligação carbono-oxigênio de grupos aceptores de par de elétrons (C6-O3 e C6-O3) apresentaram menores diferenças, com valores respectivamente de 0,13 e 0,29 %. Exatamente esse grupo molecular que, nas ligações de hidrogênio, interagem com o grupo amônio (NH_3^+) da molécula de *L*-valina, apresentou as maiores diferenças percentuais nos comprimentos de ligação.

Os valores para os ângulos de ligação diferiram em relação aos comprimentos. As diferenças entre os valores experimentais e calculados tiveram uma variação máxima de 2,73%, para ligação C4-C1-N1, carbono da carboxila, cadeia principal e nitrogênio do grupo amônio, respectivamente. Grande parte dos valores apresentaram pequenas variações negativas, ou seja, os ângulos de ligação em sua maioria foram menores para a simulação computacional. Alguns ângulos de ligação são importantes para identificação do arranjo conformacional, em especial para aminoácidos de cadeia ramificada como a *L*-valina que possui três possíveis conformações espaciais (*gauche I*, *gauche II* e *trans*, citados na subseção 1.1.1). O valor do ângulo entre os átomos do grupo carboxila e amônio, para a conformação *gauche I*, adotada pela molécula no cristal de LVAF que experimentalmente é de $109,4^\circ$, no teórico apresentou valor de $106,4^\circ$, sendo possível, portanto, afirmar que a simulação teórica prever essa conformação da molécula de *L*-valina na cocristalização com ácido fumárico.

Para o parâmetro dos ângulos interfaciais (diedros), as diferenças foram pronunciadas, sobretudo para os grupos carboxila (COO). Em tais diedros, as diferenças chegam a -99,73% e -98,83%, sendo os valores simulados bem menores que os experimentais. Vale destacar que na estrutura do cocristal de LVAF as moléculas de ácido fumárico ocupam posições coplanares, cada uma com um centro de inversão, assim como na estrutura o isômero de DL-valina [57], mas que, devido a estabilização das ligações de hidrogênio com a molécula de *L*-valina, sofrem distorções que na simulação computacional não cobre satisfatoriamente.

Entretanto, mesmo sem a simulação das interações intermoleculares, o funcional empregado e o modelo de polarização contínua PCM [58] foi capaz de revelar o caráter neutro adotado pela molécula de ácido fumárico, já previsto experimentalmente, a saber pelos comprimentos e ângulos de ligação da Tabela 3, além da conformação adotada pela molécula de *L*-valina, o que garante uma boa correlação entre os estudos teórico e experimental proposto no presente estudo.

3.3.2 Análise Vibracional: Espectroscopia Raman Teórico e Experimental

Os parâmetros estruturais obtidos pela otimização de geometria na simulação computacional (B3LYP/PCM) serviram de base para obtenção dos modos normais de vibração do cocrystal de LVAf. Nesta subseção, são discutidos os espectros Raman (em comparativo) para a amostra em pó do cristal e os modos calculados com suas respectivas atribuições, onde no espectro teórico, para uma melhor correlação dos modos, foi adicionado um fator de escala de 0,9642 [131]. A atribuição dos modos vibracionais ocorre de forma qualitativa (via análise PED, seguindo numeração dos átomos da Figura 36) em consonância com modos reportados para compostos de natureza semelhante.

3.3.2.1 Região espectral de 25 a 500 cm⁻¹ (Modos de Rede e Deformações)

Os modos normais de vibração aqui comparados, que compreendem o intervalo de 25 a 250 cm⁻¹, são apresentados na Figura 31. Esse intervalo espectral abrange as vibrações dos modos rede (também chamado de modos externos) e alguns modos relacionados a deformações de estrutura ou torções, bem como as de acoplamento das interações intermoleculares, essas últimas, constituída pelas ligações de hidrogênio [119]. Relembrando que tais modos que envolvem ligações intermoleculares não são descritos precisamente pela simulação computacional empregada no presente trabalho onde o sistema é tratado de forma isolada e, portanto, foram indicadas possíveis bandas relacionadas com a mesma faixa do espectro experimental a título ilustrativo. Uma relação completa com todos os modos vibracionais para todas as regiões e suas respectivas atribuições é dado na Tabela 4.

No intervalo de 25 a 250 cm^{-1} , foram observadas cinco bandas referentes aos modos de rede, onde a identificação dos grupos de átomos envolvidos se deu a partir da análise quantitativa PED (do inglês: *Potential Energy Distribution*) considerando-se apenas contribuições acima de 10%. Após a verificação qualitativa (dos átomos envolvidos e suas contribuições percentuais para o modo vibracional), foi possível observar que os modos envolviam diferentes tipos de deformação em torno da interação intermolecular entre ácido fumárico e L-valina, alternando os grupos envolvidos (no formato citado como *head-to-tail*, subseção 3.2.1). Um aspecto pertinente que, de certa forma pode explicar tal semelhança, refere-se aos valores observados para o comprimento de ligação entre os átomos de carbono e nitrogênio do grupo citado. As diferenças observadas entre teórico e experimental ficaram em torno de 10%, consistindo no grupo das menores variações entre dados teórico e experimental.

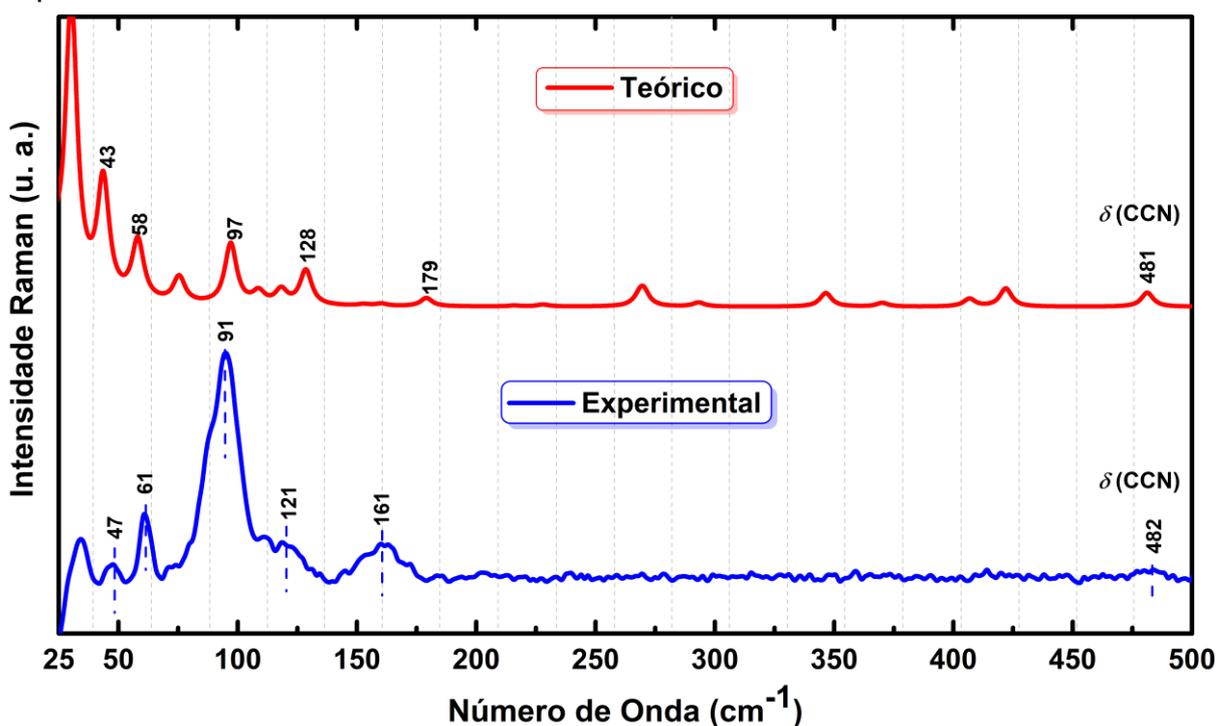


Figura 31 – Espectros teórico e experimental na região de 25 a 500 cm^{-1} .

Os dois espectros, para esse intervalo, carregam algumas características em comum. Pode-se citar algumas como: ambos apresentam as bandas designadas por deformação da ligação carbono-carbono e carbono-nitrogênio do grupo amônio, indicadas em 481 cm^{-1} teórico e 482 cm^{-1} no espectro experimental, apresentaram

frequências aproximadamente iguais; o intervalo logo após os modos de rede, ($>250\text{ cm}^{-1}$), no espectro experimental não foram observados modos vibracionais, ao passo que para o teórico, mesmo tratando todos os modos possíveis em um ambiente isolado, as bandas do mesmo intervalo foram de intensidade extremamente baixa ou até mesmo inexistentes, concordando com o comportamento do espectro experimental.

3.3.2.2 Região espectral de $500\text{ a }1800\text{ cm}^{-1}$

O intervalo espectral de $500\text{ a }1800\text{ cm}^{-1}$, respectivamente de baixa e média frequência, compreende grande parte das vibrações pertencentes ao espectro Raman. Por ser uma região densa em modos vibracionais que pode incluir algumas deformações e modos característicos dos grupos funcionais das duas moléculas constituintes, o espectro comparativo será apresentado por partes em diferentes figuras. Na Figura 32, de intervalo $500\text{ a }1000\text{ cm}^{-1}$, destaca-se as vibrações do tipo deformações e “wagging” dos grupos carboxila (COO^-) e deformações de grupo de átomos presentes na cadeia principal da molécula de *L*-valina de ligação simples (C-C e C-N).

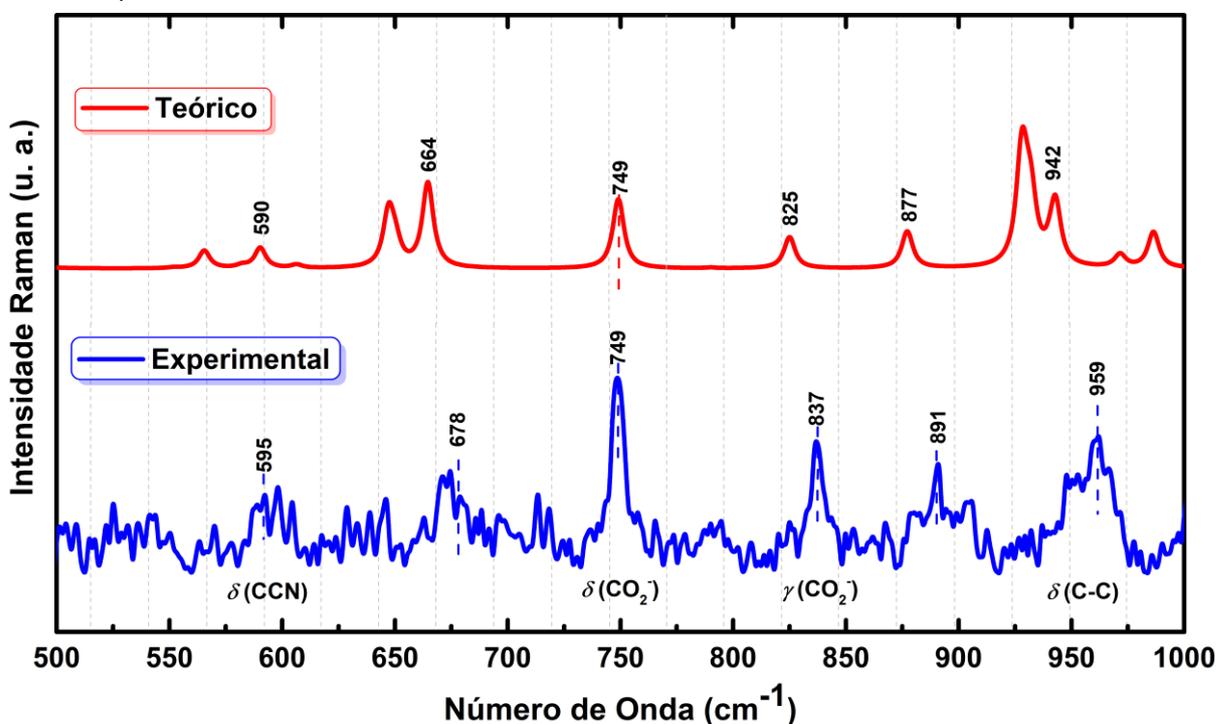


Figura 32 – Espectros teórico e experimental na região de $500\text{ a }1000\text{ cm}^{-1}$.

Os espectros da Figura 32, visualmente, apresentam grande semelhança no que diz respeito à posição e formato das bandas. Mesmo se tratando de uma simulação em um ambiente diferente do experimental, o aspecto geral das bandas tem grande concordância entre si. A banda em 749 cm^{-1} , associada à deformação do grupo carboxila da molécula de L-valina, apresentou a mesma frequência para os dois espectros, teórico e experimental. As demais bandas de deformação (CCN), $\gamma(\text{COO}^-)$ e $\delta(\text{C-C})$, com frequências respectivamente em 595 , 837 e 959 cm^{-1} , apresentaram diferenças mínimas nos números de onda com valor máximo de 12 cm^{-1} , do espectro teórico em relação ao experimental.

Nesse mesmo intervalo, revelado pela análise PED, destaca-se um modo vibracional de contribuição única da molécula de ácido fumárico. A banda em 678 cm^{-1} experimental e 664 cm^{-1} do espectro teórico, está associada ao modo “*scissoring*” das carboxilas do ácido fumárico, identificadas na análise teórica por (O23-C20-O24) e (O29-C26-O30).

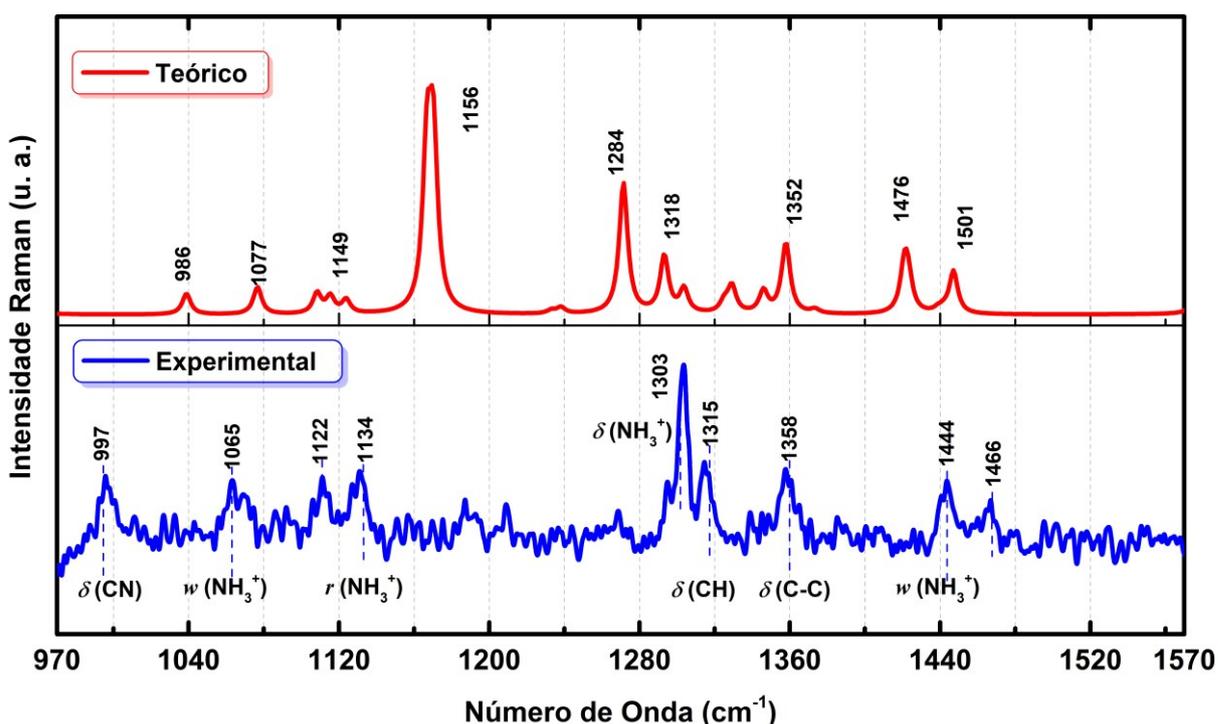


Figura 33 – Espectros teórico e experimental na região de 970 a 1570 cm^{-1} .

Na Figura 33, é dado o comparativo dos modos vibracionais observados entre 970 e 1570 cm^{-1} . Nesse intervalo observa-se uma predominância de modos vibracionais do grupo funcional amônio, com três vibrações em 1065 , 1134 , 1303 e

1466 cm^{-1} , respectivamente identificadas como *wagging*, *rocking* e deformação. De modo geral, quando comparamos com o intervalo anterior supracitado, percebemos maiores desvios em relação aos valores teóricos, sobretudo para os modos em 1134 cm^{-1} , $r(\text{NH}_3^+)$, no espectro experimental que foi correlacionado com a banda em 1156 cm^{-1} do espectro teórico. Esperava-se, para esse tipo vibração do grupo amônio, que aparecessem no intervalo de 1400-1500 cm^{-1} [97, 98]. Mesmo comportamento pode ser observado para a banda em 1444 cm^{-1} (modo *wagging* $w(\text{NH}_3^+)$), correlacionada com a banda em 1476 cm^{-1} do espectro teórico.

Os outros modos vibracionais existentes no intervalo em 997, 1122, 1315, 1466 cm^{-1} , são assinalados como modos vibracionais do tipo deformação, variando desde a ligação C-N e C-C, dos carbonos da cadeia principal ao radical metil (CH_3), da ramificação. Alguns modos podem ser observados no espectro teórico, mas sem registro no mesmo intervalo do espectro experimental (em 1116, 1212, 1396 e 1408 cm^{-1}). Esse comportamento, de certa forma, era esperado, tendo em vista que a simulação teórica descreve todos os modos normais possíveis em um ambiente isolado, ao passo que no ambiente cristalino, as moléculas sofrem influência da vizinha e há acoplamento de vibrações devido interações intermoleculares lá existentes [121].

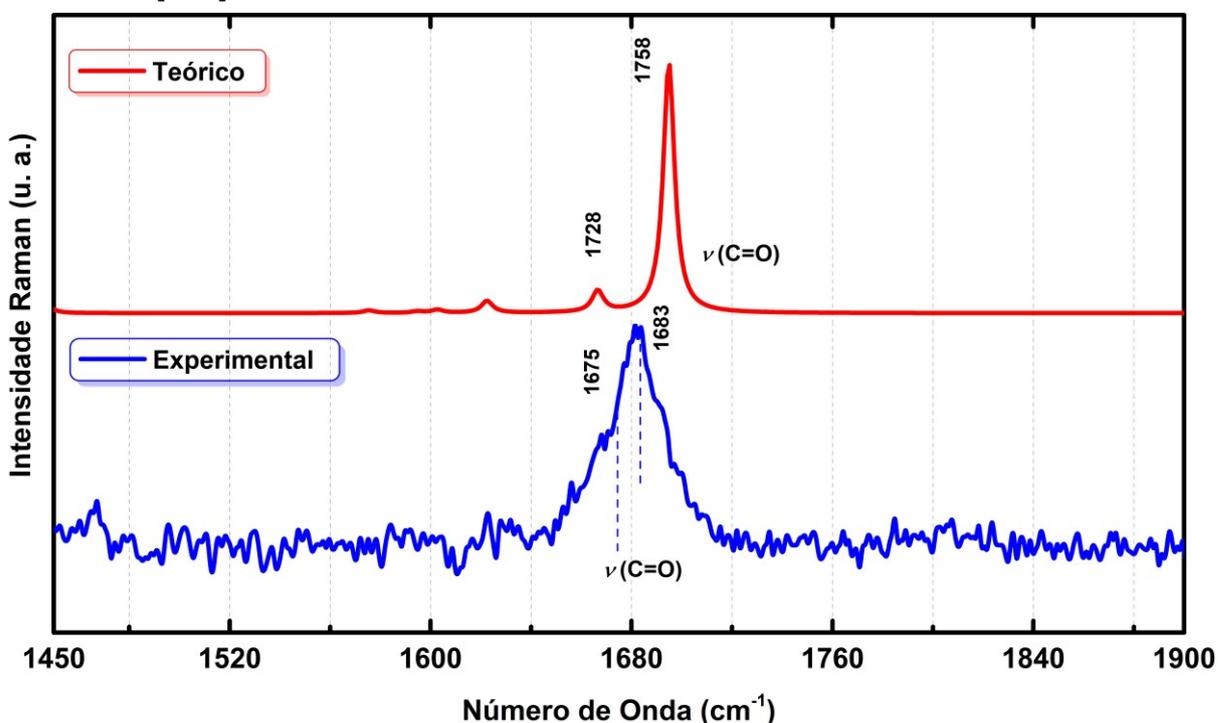


Figura 34 – Espectros teórico e experimental na região de 1450 a 1900 cm^{-1} .

O último intervalo da região, de 1450 a 1900 cm^{-1} , Figura 34, é caracterizado por duas bandas provenientes da molécula de ácido fumárico. Para ácidos dicarboxílicos, espera-se bandas intensas no espectro Raman em torno de 1700-1725 cm^{-1} , associadas a estiramento da carbonila (C=O) [98, 99]. A análise PED revelou duas bandas no espectro teórico, respectivamente em 1728 e 1758 cm^{-1} , como *stretching* simétrico dos grupos (C20-O23-C26-O29) da molécula de ácido fumárico. O mesmo modo é observado em 1675 e 1683 cm^{-1} no espectro experimental, entretanto com características diferentes. No espectro experimental as duas bandas aparecem sobrepostas, o que não acontece para a simulação teórica, mas, sobretudo, apresentam intensidade e posição em concordância. Tal sobreposição e consequente deslocamento no número de onda é observado nesse mesmo modo para o complexo de L-fenilalanina com ácido fumárico [120], que pode estar associado a um acoplamento de modos vibracionais de deformação do grupo NH_3^+ devido à forte ligação de hidrogênio estabelecida entre os dois grupos.

3.3.2.3 Região espectral de 2800 a 3400 cm^{-1}

A região de 2000 a 3400 cm^{-1} , de maior número de onda, é caracterizada pelas vibrações do tipo estiramento (*stretching*) simétricos e assimétricos das ligações carbono-hidrogênio (C-H) [98, 99], além de alguns modos do grupo amônio e hidroxila, geralmente de moléculas de água. Para o espectro do cocrystal de LVAF, os principais grupos a apresentarem modos nessa região são os grupos metil (CH_3), cadeia principal e ramificada, (CH) e o modo de estiramento assimétrico do grupo amônio (NH_3^+). Uma visão dos espectros comparados dessa região é dada na Figura 35.

O primeiro aspecto significativo do comparativo entre os dois espectros diz respeito à posição das bandas. Apesar da grande semelhança no formato e intensidade dos modos vibracionais característicos das vibrações de estiramentos, nota-se que o espectro experimental se encontra em posições de números de onda menores em relação ao espectro teórico. Esse comportamento, de certo modo esperado, justifica-se pela descrição (funcional) empregado simulação teórica.

Além dos estiramentos da ligação CH, a banda em 3052 cm^{-1} no espectro experimental e em 3192 cm^{-1} no espectro teórico, referente ao modo de estiramento

assimétrico do grupo amônio (NH_3^+), apresenta notável semelhança com valores reportados na literatura, onde o mesmo modo no cristal de *L*-valina com ácido succínico e fórmico aparece respectivamente em 2933 e 3065 cm^{-1} [121, 122]. Assim como observado no complexo com ácido succínico e fórmico, o deslocamento para menor número de onda (*redshift*) em relação ao teórico, reafirma a existência da ligação de hidrogênio intermolecular entre o grupo amônio e carbonila ($\text{C}=\text{O}$) do ácido fumárico ($\text{N-H} \cdots \text{O}$) [121]. Esse comportamento é igualmente suportado pelas diferenças nos comprimentos de ligação (N-H), citados na subseção 3.3.1 (tabela 3), onde os valores da descrição teórica encontram-se em média 15% maiores que os valores experimentais.

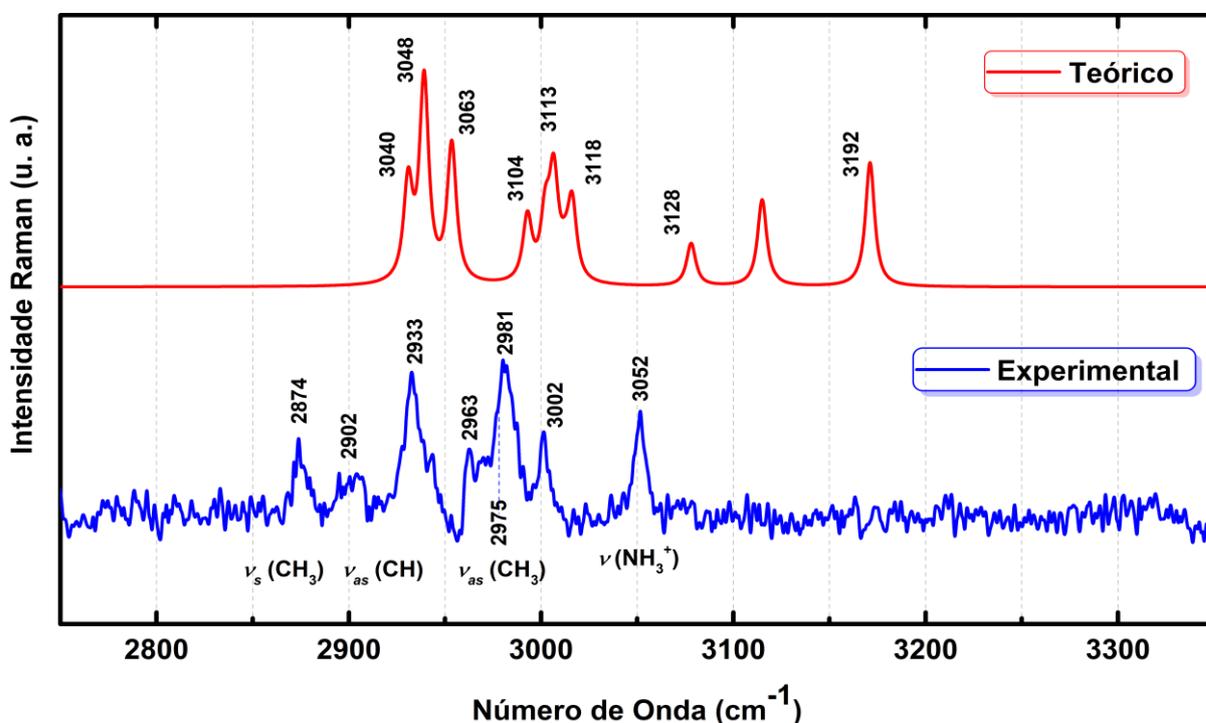


Figura 35 – Comparativo espectros teórico e experimental na região de alta frequência, 2800 a 3400 cm^{-1} .

As demais bandas observadas no intervalo: 2874 cm^{-1} e 2902 cm^{-1} , referem-se a estiramentos simétricos do grupo metil (CH_3) da cadeia principal e da ramificação. Os dois modos também estão em concordância ao reportado para o complexo com ácido succínico, observados em 2808 e 2796 cm^{-1} , respectivamente [121].

Ainda na Figura 35, a banda de forte intensidade em 2933 cm^{-1} é referente ao estiramento do grupo metino (CH) da cadeia principal da molécula de *L*-valina. Pela

análise PED, observou-se que o modo possui uma contribuição de 100% de apenas um grupo molecular na vibração, mais precisamente dos átomos (C3-H4). Os modos em 2963 e 2975 cm^{-1} (espectro experimental), com correspondentes teóricos em 3104 e 3113 cm^{-1} referem-se, nessa ordem, aos estiramentos assimétricos do grupo metil da cadeia principal e secundária. Também presentes nesse intervalo, a banda em 2981 cm^{-1} , grupo CH, e 3002 cm^{-1} (CH_3 , cadeia principal e secundária), são modos de estiramento assimétrico assinalados no espectro teórico, respectivamente, em 3118 e 3128 cm^{-1} . Percebe-se que as contribuições das ligações de hidrogênio são importantes para o perfeito ajuste dos modos de estiramento, não somente da unidade NH_3^+ , mas, também das ligações CH.

Por fim, considerando-se o comportamento vibracional do cocrystal de LVAF nas diferentes regiões analisadas, é possível afirmar que o perfil vibracional é predominantemente marcado por modos vibracionais provenientes da molécula de *L*-valina como poucos modos associados à molécula de ácido fumárico, assim como observado nos espectros quando se compara o cocrystal com seus constituintes, vide anexo A. Tal característica pode estar relacionada ao perfil de cargas adotado por cada molécula nessa configuração (zwitterion e forma neutra), comum em outros compostos semelhantes. Vale destacar que esse perfil de modos vibracionais associados à molécula de *L*-valina foi satisfatoriamente confirmado nos espectros calculados.

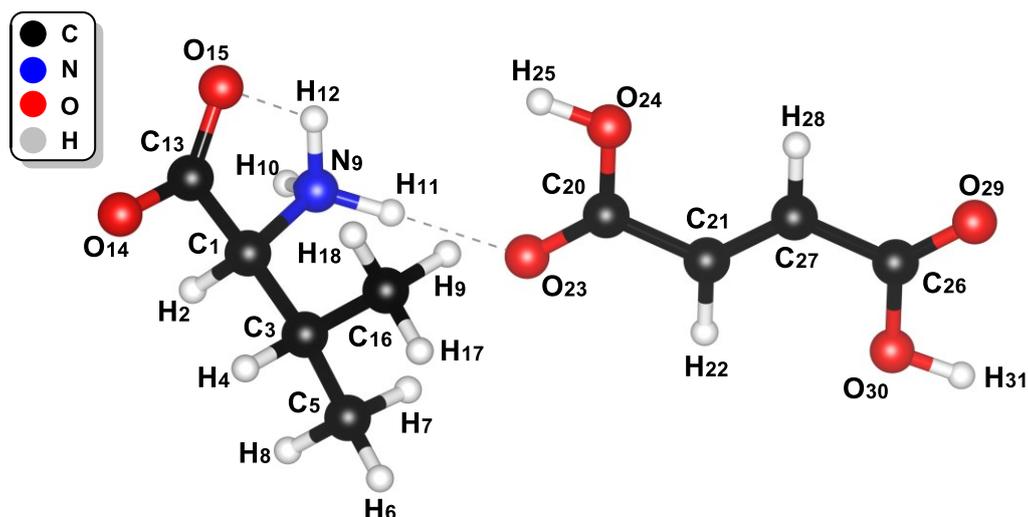


Figura 36 – Numeração utilizada para determinação dos modos normais de vibração teóricos (B3LYP/PCM).

Tabela 4 – Atribuição dos modos vibracionais referentes ao espectro Raman do cristal LVAF a partir da análise PED¹

$\omega_{\text{exp}}(\text{cm}^{-1})$	$\omega_{\text{cal}}(\text{cm}^{-1})$	Atribuição PED (%)	$\omega_{\text{exp}}(\text{cm}^{-1})$	$\omega_{\text{cal}}(\text{cm}^{-1})$	Atribuição PED (%)
-	13	Rede	1134	1156	$\nu(\text{C1-N9})(34) + \tau(\text{C3-C5})(51)$
-	17	Rede	-	1210	$\delta(\text{C20-O24})(100)$
34	30	Rede	1303	1284	$wag(\text{C1-C13-H2})(52) + r(\text{C1-C13-N9})(16)$
47	43	Rede	1315	1318	$\delta(\text{H22-C21-C27-H28})(54)$
61	58	Rede	-	1341	$\delta(\text{C3-C16})(35) + \tau(\text{C1-N9})(56)$
-	75	Rede	1358	1352	$\delta(\text{C1-C3-C16})(65)$
94	97	Rede	-	1378	$\delta(\text{C13-O15})(48)$
-	108	Rede	-	1396	$\nu(\text{C13-O14-C13-O15})(57) + \delta(\text{C1-N9-H2})(43)$
-	118	Rede	-	1408	$\nu_a(\text{C20-C21})(54) + \nu_a(\text{C20-O24})(46)$
121	128	Rede	1444	1476	$wag(\text{H11-N9-H12-H10})(74)$
-	152	-	1466	1501	$\delta(\text{H18-C16-H19})(80)$
161	179	-	1675	1728	$\nu_a(\text{C20-O23-C26-O29})(84)$
-	267	$\delta(\text{C3-C1-N9})(58)$	1683	1758	$\nu(\text{C21-C29})(18) + \nu_a(\text{C20-O23-C26-O29})(82)$
-	346	$\delta(\text{C1-C13-N9})(50)$	2874	3040	$\nu_s(\text{C5-H6-H7-H8})(98)$
-	406	$\delta(\text{C1-C13})(26) + \delta(\text{C5-C3-C16})(55)$	2902	3048	$\nu_s(\text{C16-H17-H18-H19})(99)$
-	421	$\delta(\text{C21-C20-O23})(34) + \delta(\text{C21-C27})(55)$	2933	3063	$\nu(\text{C3-H4})(100)$
482	481	$\delta(\text{C1-C13-O14})(65)$	2963	3104	$\nu_a(\text{C5-H6-C5-H8})(100)$
-	552	$\delta(\text{C27-C26-O30})(56) + \delta(\text{C21-C20-O24})(40)$	2975	3113	$\nu_a(\text{C16-H17})(46) + \nu_a(\text{C16-H18})(40)$
595	590	$\delta(\text{C1-N9})(53) + \delta(\text{C3-C1-N9})(34)$	2981	3118	$\nu(\text{C1-H2})(100)$
-	647	$\delta(\text{C1-C13-O15})(39) + \tau(\text{C13-C1-N9-H12})(32)$	3002	3128	$\nu_a(\text{C5-H7-C16-H19})(100)$
678	664	$sci(\text{O23-C20-O24})(55) + sci(\text{O29-C26-O30})(45)$	3052	3192	$\nu(\text{N9-H11-H12})(90)$
749	749	$wag(\text{O14C13O15})(36) + \gamma(\text{C1C3C5N9})(17)$	-	3231	$\nu(\text{C27-H28-C21-H22})(100)$
837	825	$\gamma(\text{C3-C1-C13-N9-H12})(45)$	-	3289	$\nu_a(\text{N9-H11-N9-H12-H10})(100)$
891	877	$wag(\text{C1-C13-O15})(57)$			
959	942	$\nu_s(\text{C20-C21-C23-C24-C26-O30-H2})(76)$			
-	971	$\delta(\text{C3-C5})(52) + \delta(\text{C3-C16-H17})(44)$			
997	986	$\delta(\text{C1-N9-C3})(50)$			
1065	1077	$\delta(\text{C3-C5-C3-C16})(38) + \tau(\text{C1-N9-H10})(47)$			
1122	1149	$\delta(\text{C1-N9-C3})(14) + \delta(\text{C3-C5})(51)$			

Nomenclatura adotada: ν = estiramento; ν_s = estiramento simétrico; ν_a = estiramento assimétrico; δ = deformação; wag = *wagging*; sci = *scissoring*
 τ = torção; γ = torção fora do plano; 1: Apenas modos com valores de contribuição acima de 10% foram considerados.

3.4 Análises Térmicas (TG-DTA e DSC)

As propriedades térmicas e a estabilidade do cocristal de LVAF foram mensuradas por meio das técnicas de TG-DTA, em simultâneo, e DSC. A curva de TG-DTA é apresentada na Figura 37, onde o comportamento térmico foi avaliado no intervalo de temperatura de 25 a 900 °C, com uma amostra de 5,447 mg do monocristal em forma de pó.

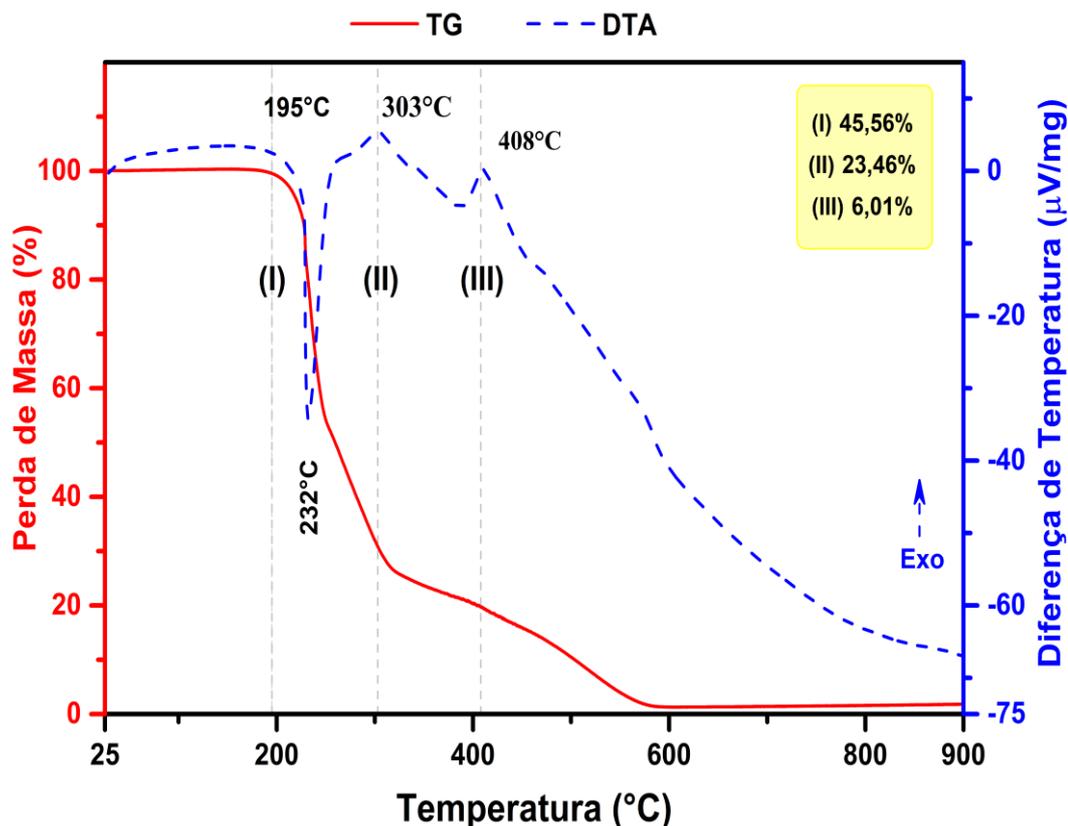


Figura 37 – Curva TG-DTA cocristal de LVAF. Em amarelo, destaque para as perdas de massa estimadas que envolvem grupos funcionais característicos dos constituintes.

A partir do termograma da Figura 37, observa-se o primeiro evento térmico com início em 195 °C, **(I)** (de caráter endotérmico), associado à fusão/decomposição do cocristal de LVAF tem pico em 232 °C estendendo-se até 250 °C. Ao compararmos aos valores reportados para o cristal com ácido maleico (isômero *cis* do ácido fumárico) que apresenta fusão acompanhada de decomposição em 231,41 °C [61], conclui-se que os valores aqui observados são semelhantes ao reportado para cristais multicomponentes dessa espécie. É importante notar que assim como o reportado em

[61] em análise TG-DTA, a fusão e decomposição do cristal ocorre em um único estágio. No intervalo de 25 a 100 °C as curvas TG e DTA não apresentaram alterações ou eventos que indicassem a presença de água de cristalização ou fisicamente absorvida pelo cristal, o que se nota pela ausência de eventos ou alterações na linha de base nesse intervalo. A perda de massa associada à fusão e decomposição em **(I)**, de 2,482 mg equivalente a 45,56% de massa. Na literatura é sugerido como a saída dos grupos monóxido e dióxido de carbono (CO e CO₂) da molécula de L-valina ou até mesmo do dicarboxílico [103]¹⁰, que para aminoácidos é comumente esperado a saída de grupos como: CO, CO₂, NH₃⁺ e H₂O [124].

Após a fusão do material, a curva DTA apresentou um pico exotérmico de baixa intensidade em 303 °C, **(II)**, com perda de massa de aproximadamente 23%. Infere-se que, conforme observado no complexo orgânico de mesma natureza, L-fenilalanina com ácido fumárico [125], o evento ser associado à saída de material volátil, mais precisamente monóxido de carbono (CO). Logo em seguida, outro evento exotérmico em 408 °C, **(III)**, assegura a saída e decomposição de mais material voláteis do cocrystal de LVAF. Ao fim do evento **(III)**, conforme a temperatura segue aumentando, a perda de massa se aproxima de 80% em aproximadamente 600 °C. A ausência de perda significativa de massa, verificado na curva DTA acima dessa temperatura sem nenhum evento térmico, mostra que em aproximadamente 586 °C há uma estabilização da perda de massa e uma pequena fração de material residual em torno de 0,626 mg (11% da massa inicial).

Conforme os dados de estabilidade térmica e comportamento do cristal de LVAF nas curvas TG e DTA da Figura 37, submeteu-se uma amostra do cocrystal à análise de Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC), no intervalo de 25 a 400 °C, de forma a complementar a análise das propriedades térmicas. Pela curva DSC da Figura 38, observa-se dois eventos térmicos em 198 e 232 °C (o primeiro, em 198 °C, inexistente na curva DTA da Figura 37) de perfis endotérmicos. O evento em 198 °C, de pequena magnitude, acredita-se estar relacionado à uma mudança conformacional na molécula de L-valina que, devido aos diferentes arranjos conformacionais possíveis

¹⁰ Ao considerarmos o percentual em massa molecular dos grupos CO₂ e CO, para L-valina e ácido fumárico, 117, 15 e 116,07 g/mol⁻¹ respectivamente, os valores percentuais ficam em torno de 31% CO₂ e 24% CO, o que perfaz uma soma de aproximadamente 55 % em massa molecular a saída simultânea dos dois grupos.

(vide subseção 1.1.1), e a pequena energia envolvida em um evento sem perda de massa, tenha ocorrido uma transição de fase conformacional antecedente à fusão. Considerando-se o perfil da linha de base na curva DSC sofrer alteração (-0,55 mW) sem registro de perda de massa pela curva TG da Figura 37 nessa temperatura, evidencia-se uma transição de fase de natureza conformacional.

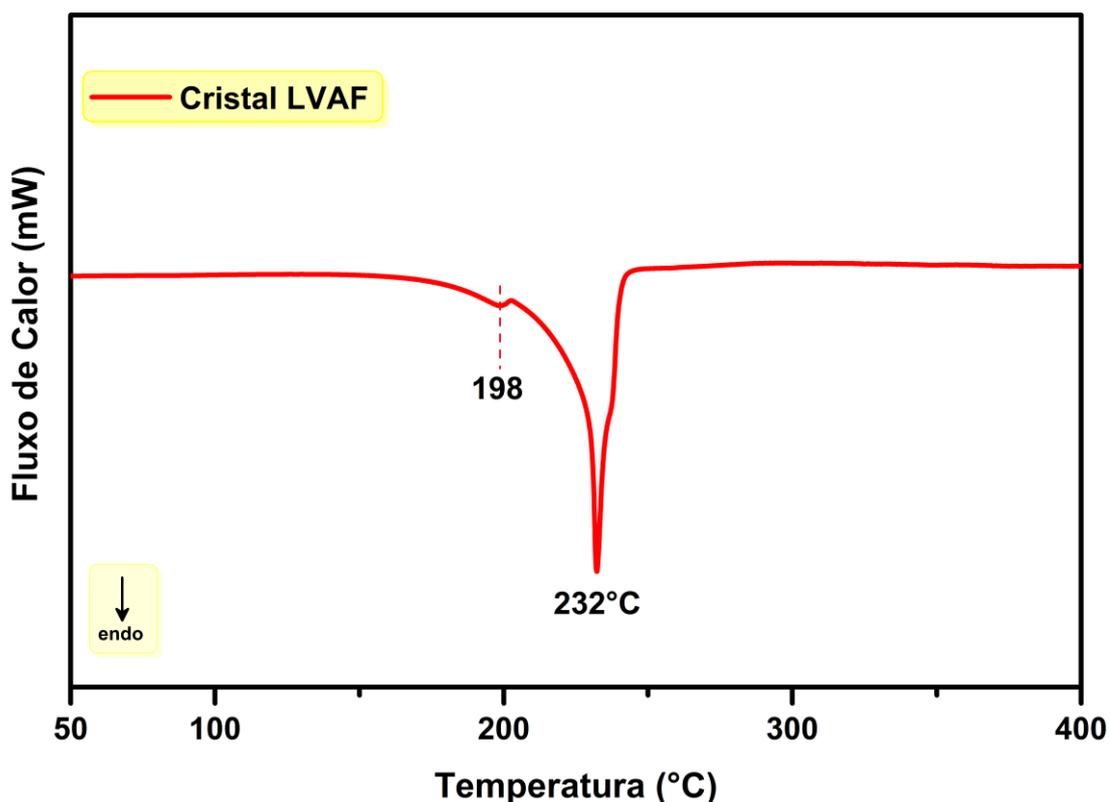


Figura 38 – Curva DSC do cocristal de LVAf.

Um evento térmico semelhante ao aqui observado é reportado por Ramachandran e Natarajan [126], em cristais de *L*-valina pura no intervalo de 100 a 200 °C e com o sal de *L*-valina com ácido bromídrico. Tendo em vista que, entre outros fatores, os arranjos conformacionais adotados por moléculas de aminoácidos dependem diretamente da estabilidade energética, ligações intermoleculares e intramoleculares e impedimento estérico entre os grupos funcionais, diferenças nas temperaturas de ocorrências dessas transições são justificadas [126].

O segundo evento, em 232 °C, correspondente à fusão e decomposição do cocristal de LVAf que, ao compararmos com a curva TG-DTA da Figura 37, observa-se a concordância existente entre as duas análises no que se refere à temperatura de

fusão. Evidentemente, devido a acurácia da análise DSC frente à análise TG-DTA (taxa de aquecimento 5 °C/min. contra 10 °C/min. para a análise TG-DTA), a curva DSC revelou a decomposição do cristal de LVAF acompanhada do processo de fusão em dois estágios, que pode ser notada pela presença de uma pequena elevação no pico de fusão em 232 °C, revelando outro evento em simultâneo à fusão.

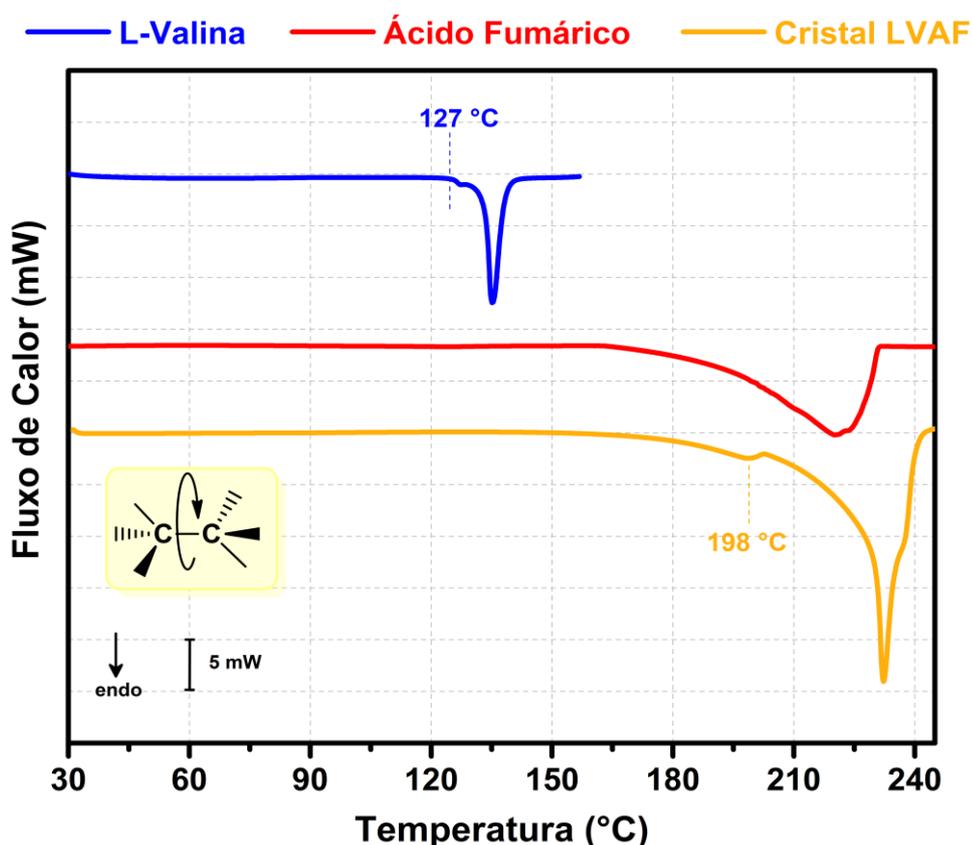


Figura 39 – Curva DSC comparativa entre o cocrystal de LVAF e seus constituintes.

Para confirmação da origem da transição de fase conformacional observada e sua origem, possivelmente, associada à da molécula de L-valina, uma análise DSC em comparativo do cristal e seus compostos de partida foi realizada e os dados são apresentados na Figura 39.

Pelo comparativo da Figura 39, percebe-se que antes da fusão (curva em azul, referente ao aminoácido L-valina), em 127 °C, surge um leve evento endotérmico seguido do pico que caracteriza a fusão e decomposição do material. Ao compararmos a curva do ácido fumárico, em vermelho, nesse mesmo intervalo, constata-se que o evento não é observado, ao passo que na curva do cristal de LVAF um evento semelhante é notado em aproximadamente 198 °C. Assim, evidencia-se

que tal evento térmico de pequena magnitude pode ser originário na molécula de *L*-valina, uma vez o mesmo estar presente somente nas curvas referentes ao cocrystal e ao aminoácido isoladamente.

3.5 Difração de Raios X em Função da Temperatura

A partir das constatações depreendidas das análises térmicas TG-DTA e DSC, em particular a curva DSC (Figura 38, seção 3.4) e para verificação de uma possível transição de fase conformacional com sofrida pelo cocrystal de LVAF realizou-se medidas de difração de Raios X em função da temperatura no intervalo de 27 a 240 °C. Por conseguinte, buscou-se relacionar o comportamento dos padrões de difrações (posição de picos e mudanças de intensidade) com o aumento da temperatura. O padrão de difração de Raios X, *in-situ*, no intervalo de 5 a 45° é apresentado na Figura 40.

De maneira geral, observa-se na Figura 40 que os picos apresentaram intensidades e posições fixas até certa faixa de temperatura (antes da fusão), com um perfil de difração diferente em temperaturas acima de 200 °C. Acima desse ponto, o difratograma é predominantemente marcado por um alargamento da base dos picos, comum em processos de microdeformação, até a completa amorfização em temperaturas acima de 230 °C. Esse comportamento citado, amorfização e microdeformação ante à fusão, relaciona-se diretamente com a temperatura de fusão e decomposição estimadas pelas análises TG-DTA e DSC.

Outro parâmetro de interesse, diz respeito à posição e intensidade dos picos em análises dessa natureza. Mudanças na posição de picos (*shifts*) com o aumento da temperatura para ângulos menores, em sua grande maioria, estão associadas à expansão da rede cristalina [128] que, de certa forma, está relacionada a um aumento nos comprimentos de ligações intermoleculares e posterior dilatação e amorfização do material. Esse processo de amorfização destaca-se pela perda da linha de base do difratograma, conforme observa-se na Figura 40 em 240 °C após a fusão. O difratograma em preto, também na Figura 40, mostra a medida de retorno à temperatura ambiente, comprovando o caráter irreversível da transição após a fusão.

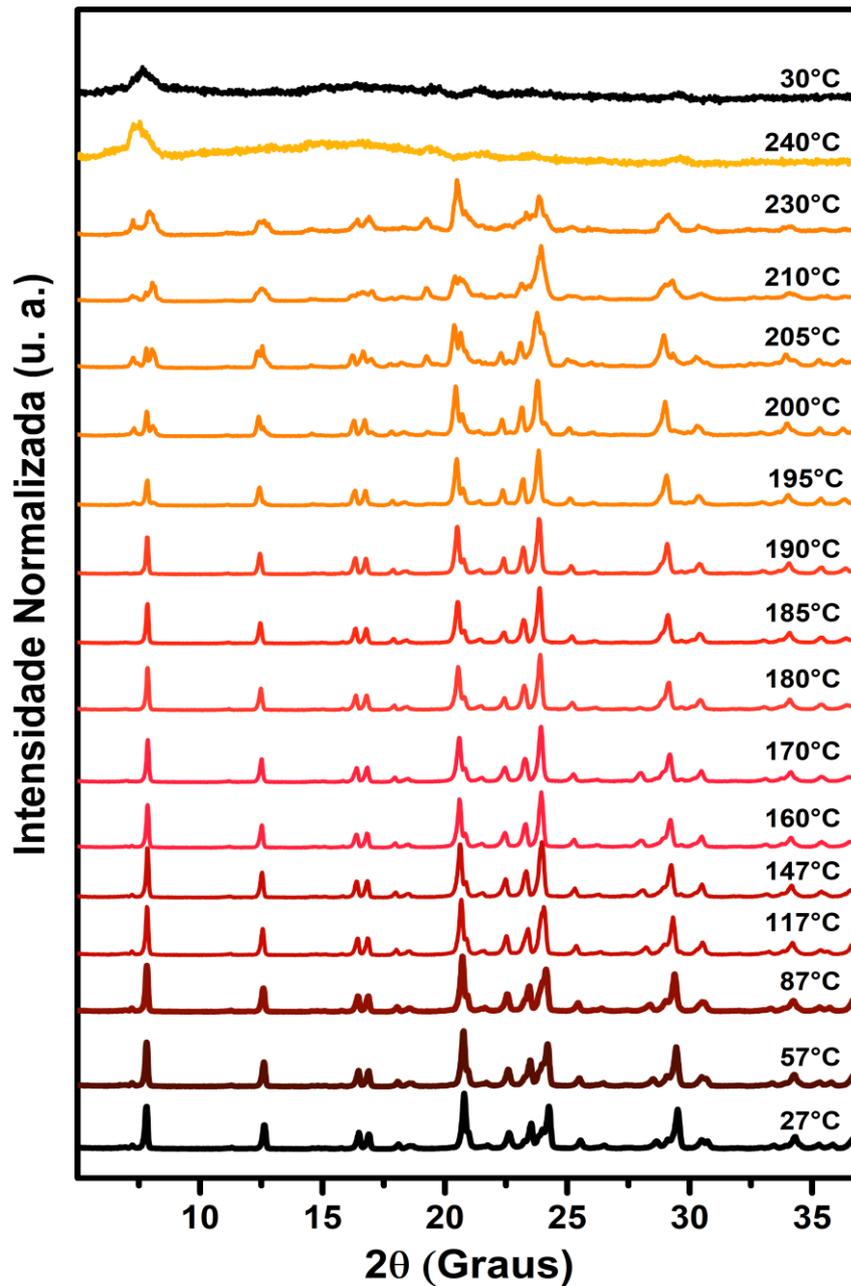


Figura 40 – Padrão de difração de Raios X em função da temperatura (27 a 240 °C) cristal LVAF, no intervalo de 5 – 37, 2θ .

Na Figura 41a, de intervalo 25-30 (2θ), são indicados alguns deslocamentos com o aumento da temperatura. O pico em aproximadamente $28,64^\circ$, referente ao plano cristalográfico $(51\bar{1})$, que com o aumento da temperatura sofre um *downshift* até a temperatura de 180°C , perdendo intensidade e mantendo-se na posição $28,00^\circ$. A partir de 185°C , o mesmo não está mais presente no difratograma. Comportamento semelhante é observado no pico em $29,50^\circ$ (plano (420)), com uma diminuição no

ângulo (2θ) e perda de intensidade. As mudanças até aqui observadas mostram que a estrutura passa por um rearranjo com o aumento da temperatura a partir de determinado ponto, aproximadamente 195 °C. Tais mudanças supracitadas, também são verificadas e utilizadas como parâmetro para determinação de mudanças estruturais em outros trabalhos de natureza semelhante, a saber [128, 129].

As mudanças nas relações de intensidade entre os planos cristalográficos provocadas pelo aumento da temperatura podem ser melhor visualizada a partir da Figura 41a e 41b. À medida que a temperatura se aproxima de 190 - 195 °C, percebe-se uma inversão na intensidade dos picos referentes aos planos (11 $\bar{1}$) e (311), respectivamente em 20° e 24,2° (2θ) da Figura 44b. Essa temperatura onde ocorre a inversão relaciona-se diretamente com a temperatura da possível transição conformacional observada na curva DSC (Figura 38), lá indicada em 198 °C. Alterações nas relações de intensidade entre os picos (planos) do difratograma mostram rearranjos e mudanças na estrutura cristalina que, no caso do cocrystal de LVAF, apesar de sutis, mostram diferentes contribuições entre os planos e não obstante entre suas moléculas componentes.

Paralelamente, com o aumento de temperatura acima de 195 °C, há o aparecimento de um novo pico (marcado na Figura 41b com #) indicando o aparecimento de um novo arranjo estrutural até a fusão em aproximadamente 240 °C, evidenciado também pelo desaparecimento do plano (51 $\bar{1}$) na Figura 41a. Apesar de sutis, tais mudanças indicam até mesmo uma possível mistura de fases conformacionais, tendo em vista o observado na análise DSC.

Uma melhor visualização dos deslocamentos de pico e da perda de intensidade dos planos cristalográficos pode ser obtida por meio do mapa de calor. Na Figura 42, tem-se o mapa de calor apresentado a intensidade dos planos do de 20 a 25 (2θ) em função do aumento de temperatura.

A partir do mapa de calor da Figura 42, a percepção da perda, inversão intensidade e dos deslocamentos (shift) para menores valores de ângulo se torna mais eficaz. Na Figura 42, fica evidente que com o aumento da temperatura as intensidades dos planos (11 $\bar{1}$) e (311) invertem-se. À temperatura ambiente o plano (11 $\bar{1}$) tem intensidade elevada (cor em vermelho) e conforme a temperatura aumenta o mesmo perde em intensidade relativa, ao mesmo tempo que se desloca para menores valores

de 2θ . Comportamento contrastante observa-se com o plano (311) que, em aproximadamente 24 (2θ), o aumento de temperatura o confere um ganho de intensidade relativa.

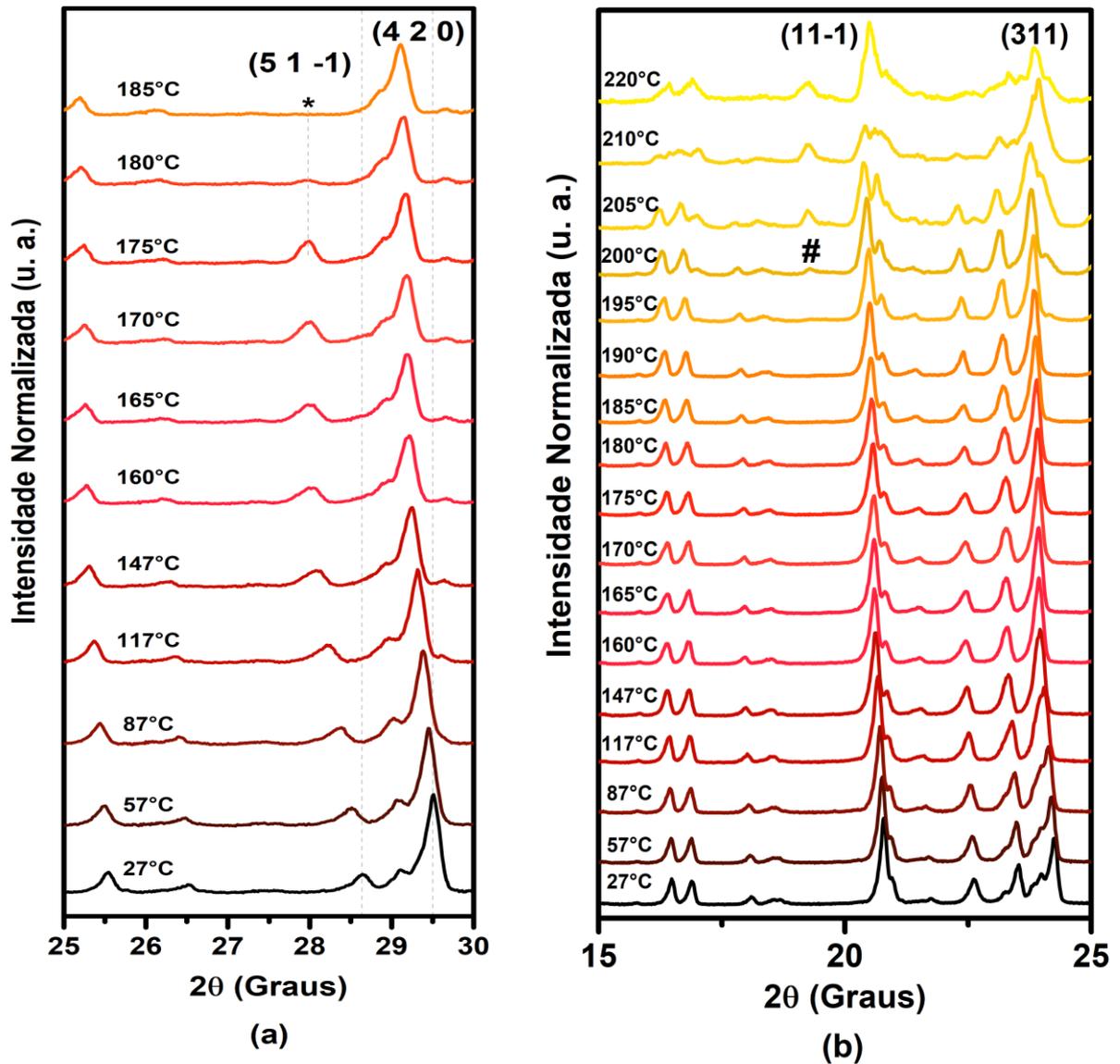


Figura 41 – a) Padrão de difração de Raios X em função da temperatura (27 a 185°C) cristal LFAF, com destaque para o desaparecimento de pico (*) em 27° (2θ) a partir de 185°C . b) Padrão de difração de Raios X em função da temperatura (27 a 220°C) cristal LFAF, com as diferenças de intensidade relativa entre os picos e o aumento da temperatura.

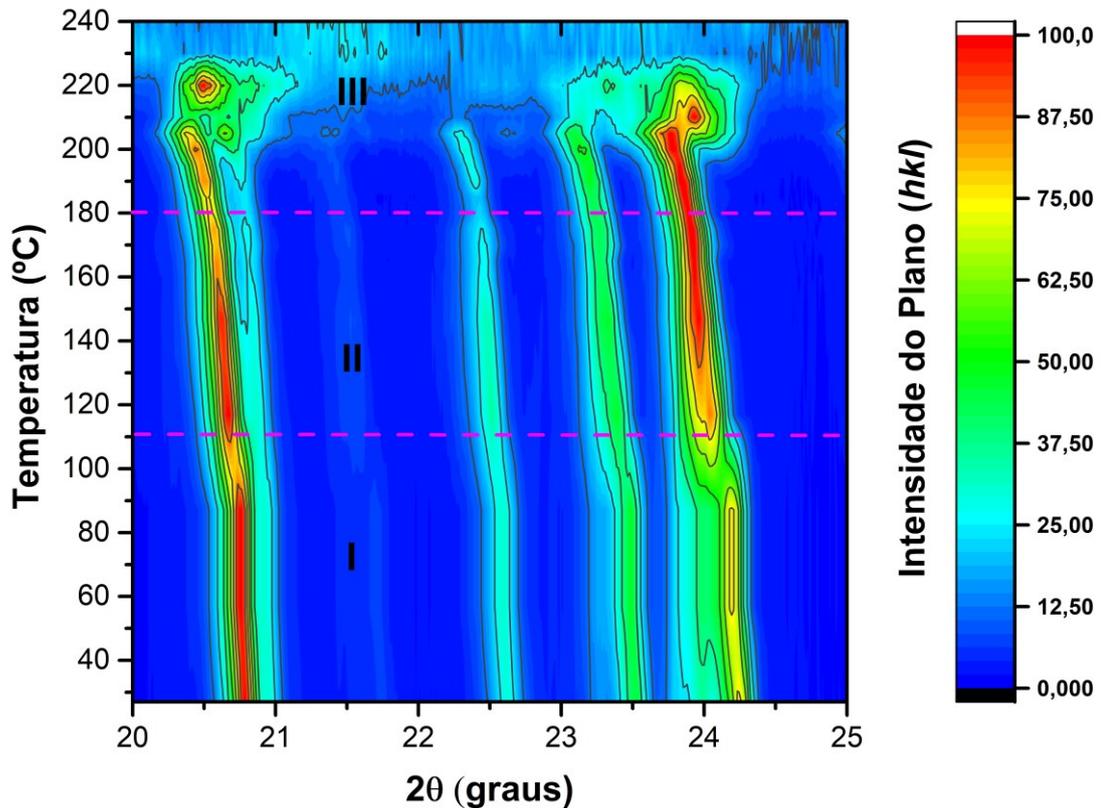


Figura 42 – Mapa de calor com as intensidades dos planos cristalográficos no intervalo de 20 a 25 2θ . Em destaque para os planos de maior intensidade, (420) e (511̄). Fonte: próprio autor.

Do ponto de vista da existência ou coexistência de múltiplas fases, ainda na Figura 42, vale destacar as regiões onde a troca de intensidade ou deslocamento são bem definidas em relação às mudanças de intensidade das cores. A região I, início do mapa de potencial, da temperatura de 27 ° C a aproximadamente 110 °C, as intensidades dos planos supracitados se mantêm constantes e sem deslocamento. Acima desse ponto (região II), mudanças na intensidade e deslocamento são perceptíveis, culminando para um rearranjo total e irreversível (vide a medida de retorno à temperatura ambiente, Figura 40) em temperaturas acima de 180-190 °C até a completa fusão e amorfização em 240 ° C, região III no mapa de calor da Figura 42. Portanto, assim visto e considerando-se todas as constatações das análises em conjunto com os dados de difração em função da temperatura, acredita-se que o cocrystal de LVAf sofra uma transição de fase de caráter conformacional e, mais ainda, pelo padrão de intensidade dos planos cristalográficos da Figura 42, a saber as regiões II e III com inversão de intensidade e manutenção coexistência de picos,

infe-re-se que parte da estrutura se altera com o aumento da temperatura. Entretanto, a manutenção de picos característicos do cocristal desde a temperatura ambiente à temperatura de fusão, indicam uma mistura das duas fases conformacionais até aproximadamente 240 °C.

4 . CONCLUSÃO E PERSPECTIVAS

4 CONCLUSÕES

Neste trabalho sintetizou-se o cocrystal de *L*-valina com ácido fumárico e suas propriedades estruturais e vibracionais foram estudadas teórica e experimentalmente. O cocrystal de LVAF foi sintetizado na proporção molar de 2:1, por meio da técnica de evaporação lenta do solvente. A confirmação estrutural, por meio da técnica de difração de raios X pelo método do pó (DRXP) revelou que o sistema *L*-valina-fumárico, na referida proporção, apresenta simetria monoclinica com 8 moléculas por célula unitária e grupo espacial C₂, em uma rede tridimensional de ligações de hidrogênio mantidas, majoritariamente, pelas moléculas de ácido fumárico em um arranjo *head-to-tail*, também presente em cristais de mistura racêmica. A análise estrutural e otimização de geometria via (DFT-B3LYP) mostrou-se em concordância com os valores medidos experimentalmente. Nos comprimentos e ângulos de ligação (teórico-experimental) as maiores diferenças foram observadas para os grupos que participam diretamente das ligações de hidrogênio que, de certa forma, esperava-se tal comportamento pelo modelo de cálculo empregado. Os comprimentos e ângulos calculados dos principais grupos funcionais da molécula de *L*-valina confirmaram sua conformação espacial gauche I. Para a molécula de ácido fumárico, a simulação também indicou o estado não ionizado dos grupos carboxila. As análises térmicas (TG-DTA) indicaram a fusão do material em 238 °C, sem eventos térmicos relevantes no intervalo anterior à fusão. Na curva DSC, foi possível observar uma possível transição de fase conformacional antes da fusão do material em aproximadamente 198 °C, que posteriormente verificou-se por medida de difração de raios X em função da temperatura. Os dados das medidas de raios X em função da temperatura, no intervalo de 27 a 240 °C mostraram-se em concordância com o comportamento observado na curva DSC. O cristal de LVAF apresenta uma mudança no padrão de difração a partir de 180 °C, que com o aumento da temperatura, acentua-se gradativamente pelo surgimento de novos picos e trocas na relação de intensidade entre os planos cristalográficos até a temperatura de 230 °C para em seguida ocorrer a fusão em 240 °C.

4.1 Perspectivas

Acreditamos que o conjunto de resultados e constatações obtidos no presente trabalho podem ser explorados e aprofundados ainda mais, uma vez que o sistema multicomponente de sólidos cristalinos (não restrito a cocristais) recebe cada vez mais interesse nas pesquisas. Entendemos que os resultados aqui apresentados abrem caminho para um conjunto de questões que fomentariam pesquisas futuras, tais como: Qual o papel do ácido fumárico na estabilização e ocorrência da possível transição de fase conformacional observada? Em uma possível análise Raman em função da temperatura, quais os principais grupos funcionais sofreriam alterações que sugeririam tal transição? Com o isômero maleico tal mudança estrutural seria observada? Comparativamente, entre os cristais com maleico e fumárico, qual o papel da quantidade de ligações de hidrogênio nas propriedades vibracionais e estruturais em função da temperatura ou pressão hidrostática? Essas são algumas das questões que poderiam ser elencadas e que constituem o cerne das perspectivas listadas a seguir:

- Realização de medidas de espalhamento Raman em função de altas temperaturas;
- Realizar experimentos submetendo o cristal de LVAF a altas pressões.
- Medidas de Espectroscopia no Infravermelho, como complementação à descrição do comportamento vibracional aqui constatado;
- Simulação computacional via DFT da distribuição de eletrônicas de cargas para o conjunto de moléculas, bem como o emprego de outros funcionais para melhoramento dos dados teóricos aqui obtidos;
- Medidas de Espalhamento Raman com outras linhas de excitação de comprimento de onda diferentes;
- Comparativamente, relacionar as propriedades aqui vistas com o sistema *L*-valina ácido maleico (isômero *cis*), a fim de se elucidar qual o papel do dicarboxílico na transição conformacional observada.

5 . PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS

5 PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS

5.1 Generalidades

Neste tópico serão apresentados os procedimentos experimentais passo a passo conforme foram executados no decorrer do desenvolvimento deste trabalho.

Os reagentes aqui empregados foram todos de grau analítico, adquiridos da empresa *Sigma-Aldrich* com grau de pureza entre 98-99% sem necessidade de nenhum tratamento prévio à utilização dos mesmos.

A síntese e caracterização das amostras foram realizadas na Unidade de Preparação e Caracterização de Materiais, do Programa de Pós-graduação em Ciência dos Materiais (PPGCM) localizada na Universidade Federal do Maranhão – UFMA, Campus Bom Jesus. Os cálculos da modelagem teórica (DFT) foram realizados (em parceria) no “*cluster*” localizado no Centro Nacional de Processamento de Alto Desempenho de São Paulo (CENAPAD-SP).

5.2 Síntese do Cristal de L-valina com Ácido Fumárico (LVAF)

O cristal de LVAF foi sintetizado pela técnica de evaporação lenta do solvente utilizando-se os materiais e equipamentos disponíveis no Laboratório de Espectroscopia Raman (LER), integrante do PPGCM.

Após a determinação das massas teóricas correspondentes à proporção molar estabelecida (2:1), pesou-se 0,7036 g de L-valina e 0,3482 g de ácido fumárico, ambos com pureza de 99% fornecidos pela *Sigma-Aldrich*. Em seguida, os dois reagentes foram diluídos paulatinamente, sob agitação magnética, em medidas de 5 ml de água deionizada em um béquer de 50 ml até atingir um volume total de 30 ml de solução. Após a dissolução completa, o sistema foi mantido sob agitação durante um período de 6 horas à temperatura de 45 °C, e após o resfriamento, vedado em um béquer com um plástico filme com pequenos furos para evaporação lenta e levados à estufa com temperatura controlado de 35 °C. Vale ressaltar que a solução apresentou pH de 2,8,

5.4 Espectroscopia Raman

O comportamento e propriedades vibracionais do cristal de LVAF foram medidas utilizando-se um espectrômetro modelo Trivista 557 da marca Princeton Instruments. O equipamento aqui utilizado contém um dispositivo de carga acoplada (CCD- Charge-Couple Device) resfriado termoeletricamente, o que fornece maior qualidade na passagem e rejeição de bandas, melhorando o sinal como um todo. A linha de excitação, de laser hélio-neônio, possui comprimento de onda de 632,8 nm, incidindo sobre a amostra pulverizada em um ângulo de 90° em um porta-amostras de vidro. O modelo aqui utilizado conta com três câmaras/estágios para otimização da luz espalhada em um sistema de slits (fendas) refinando o sinal até a chegada no detector. Uma representação esquemática de suas partes e funcionamento é dada na Figura 44.

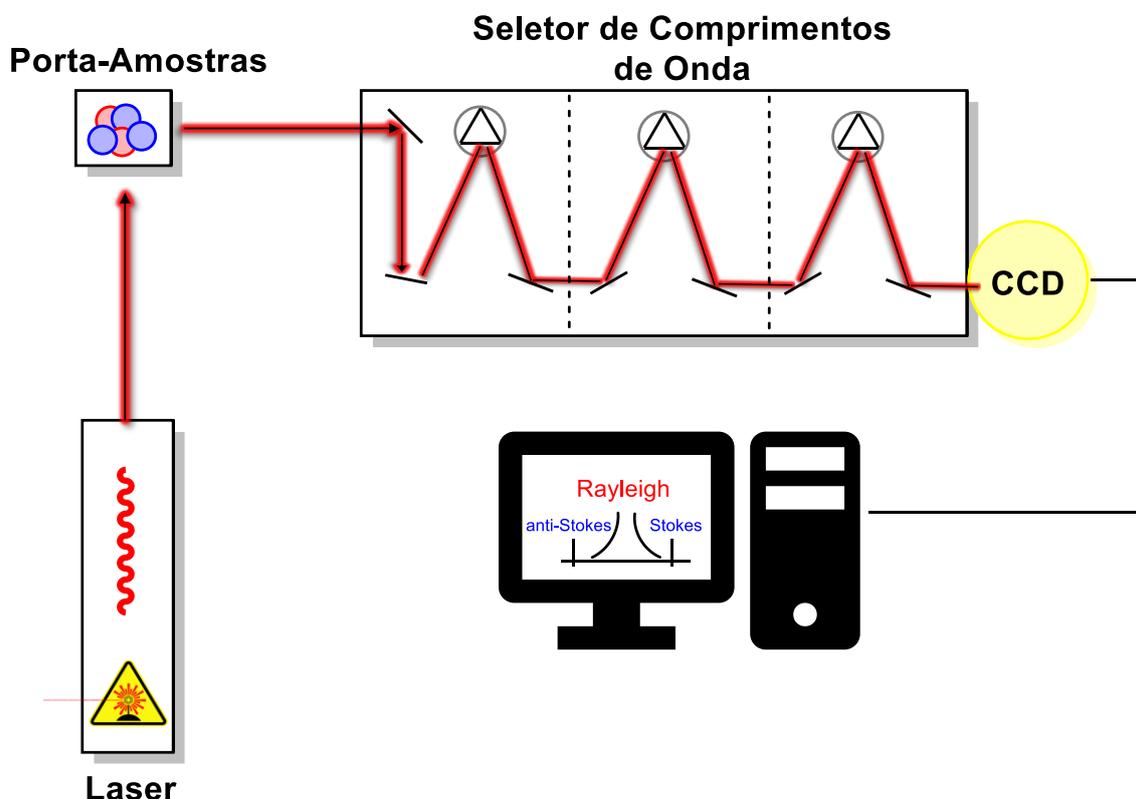


Figura 44 – Representação funcionamento do Espectrômetro TriVista 557 – *Princeton Instruments*.
Fonte: próprio autor.

Todos os espectros experimentais apresentados nos resultados, (de 25 – 3400 cm^{-1}), foram obtidos com 4 acumulações por ciclo de exposição e com 120 s por ciclo de exposição.

5.5 Análises Térmicas

A estabilidade e comportamento térmico do cristal de LVAF por meio das técnicas de Termogravimetria e Análise Térmica Diferencial (em simultâneo), TG-DTA e DSC. Nas medidas de DSC, utilizou-se aproximadamente 2,00 mg de amostra para cada constituinte e cristal. Para tanto, fez-se uso do equipamento DSC-60 da marca *Shimadzu*, em atmosfera de nitrogênio com vazão de 50 mL/min. e taxa de aquecimento 5 °C/min. num intervalo de 25 a 500 °C em cadinho de alumínio aberto.

As medidas de TG-DTA foram realizadas no mesmo equipamento, entretanto, a massa da amostra foi de aproximadamente 5 mg, e um fluxo de nitrogênio de 100 mL/min. A taxa de aquecimento foi de 10 °C/min. e cadinho fechado, para um intervalo térmico de 25 a 700 °C. Ambas as medidas foram realizadas no Laboratório de Análises Térmica do PPGCM.

5.6 Simulação Teórica (DFT)

A otimização de geometria, os parâmetros estruturais da unidade assimétrica (L-valina ácido fumárico) e a determinação dos modos normais de vibração para espectro Raman foram estabelecidos via Teoria do Funcional de Densidade (DFT). Os cálculos foram realizados utilizando-se o software ORCA versão 4.2.0 [88] onde, a partir dos parâmetros e coordenadas atômicas depositados no arquivo CIF para estrutura [56], a otimização de geometria e os modos vibracionais para o sistema isolado (comumente chamado de *gas phase* – fase gás) foram determinados. Um diagrama simplificado do procedimento da simulação teórica é mostrado na Figura 45.

Para tanto, empregou-se o funcional híbrido de correlação de troca B3LYP [88, 89], com correlação de dispersão D3ZERO (amortecimento zero) e conjunto de

funções de base tripla-zeta polarizada (def2-TVZP). Vale destacar que simulação teórica toda a descrição estrutural e vibracional foi realizada em condições normais de temperatura e pressão. No Apêndice B, é dado o arquivo de entrada com os comandos e os parâmetros estruturais de entrada para a simulação teórica.

Para identificação e atribuição dos modos vibracionais calculados, utilizou-se o software VEDA 4 (*Vibrational Energy Distribution Analysis*), onde somente os modos vibracionais com contribuição igual ou superior a 10 % foram considerados.

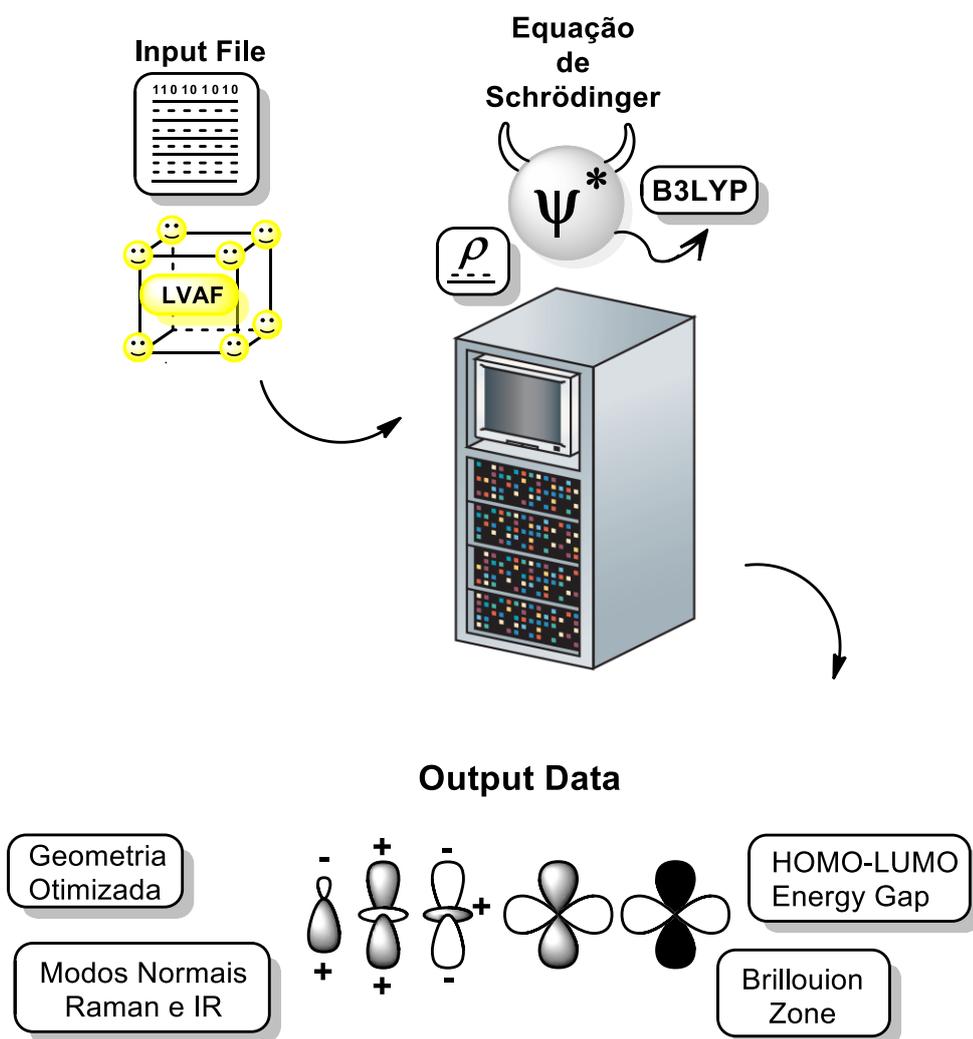


Figura 45 – Diagrama simplificado do procedimento para realização da simulação computacional. Fonte: próprio autor.

REFERÊNCIAS

- [1] M.C. Scheepers, A. Lemmerer, Synthesis and Characterization of a Series of Sulfamethazine Multicomponent Crystals with Various Benzoic Acids, 2020. <https://doi.org/10.1021/acs.cgd.9b01209>.
- [2] A.B.O. Rocha, G. Kuminek, T.C. Machado, J. Rosa, G.S. Rauber, P.A.A. Borba, S. Siedler, H.K. Stulzer, S.L. Cuffini, N. Rodríguez-Hornedo, S.G. Cardoso, Cocrystal: Uma estratégia promissora na área farmacêutica, *Quim. Nova*. 39 (2016) 1112–1125. <https://doi.org/10.21577/0100-4042.20160139>.
- [3] P. Jayaprakash, M. Peer Mohamed, P. Krishnan, M. Nageshwari, G. Mani, M. Lydia Caroline, Growth, spectral, thermal, laser damage threshold, microhardness, dielectric, linear and nonlinear optical properties of an organic single crystal: L-phenylalanine DL-mandelic acid, *Phys. B Condens. Matter*. 503 (2016) 25–31. <https://doi.org/10.1016/j.physb.2016.09.010>.
- [4] M. Fleck, A.M. Petrosyan, Salts of Amino Acids, 2014. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-06299-0>.
- [5] MORRISON, Thornton Rober; BOYD, Neilson Robert. Organic Chemistry. Newton: Allyn and Bacon, 1987.
- [6] L.R. Mingabudinova, V. V. Vinogradov, V.A. Milichko, E. Hey-Hawkins, A. V. Vinogradov, Metal-organic frameworks as competitive materials for non-linear optics, *Chem. Soc. Rev.* 45 (2016) 5408–5431. <https://doi.org/10.1039/c6cs00395h>.
- [7] E. Ramachandran, S. Natarajan, Synthesis of L-valine crystals, *Cryst. Res. Technol.* 44 (2009) 641–646. <https://doi.org/10.1002/crat.200900012>.
- [8] B. Dalhus, C.H. Görbitz, Crystal structures of hydrophobic amino acids I. Redeterminations of L-Methionine and L-Valine at 120 K, *Acta Chem. Scand.* 50 (1996) 544–548. <https://doi.org/10.3891/acta.chem.scand.50-0544>.
- [9] C.C. Seaton, Creating carboxylic acid co-crystals: The application of Hammett substitution constants, (2011) 6583–6592. <https://doi.org/10.1039/c1ce05645j>.

- [10] M.P. Mohamed, S. Sudha, P. Jayaprakash, G. Vinitha, M. Nageshwari, P. Sangeetha, C.R.T. Kumari, M.L. Caroline, Growth and characterization of L-histidinium fumarate fumaric acid monohydrate single crystal: A promising second and third order nonlinear optical material, *Chinese J. Phys.* 60 (2019) 581–597. <https://doi.org/10.1039/c1ce05645j>.
- [11] K. Naseema, S. Ravi, R. Sreedharan, Studies on a novel organic NLO single crystal: L-asparaginium oxalate, *Chinese J. Phys.* 60 (2019) 612–622. <https://doi.org/10.1016/j.cjph.2019.05.037>.
- [12] C.R. Raja, A.A. Joseph, Synthesis, spectral and thermal studies of new nonlinear optical crystal: l-valinium fumarate, *Mater. Lett.* 64 (2010) 108–110. <https://doi.org/10.1016/j.matlet.2009.09.056>.
- [13] F. Paquin, J. Rivnay, A. Salleo, N. Stingelin, C. Silva, Multi-phase semicrystalline microstructures drive exciton dissociation in neat plastic semiconductors, *J. Mater. Chem. C.* 3 (2015) 10715–10722. <https://doi.org/10.1039/b000000x>.
- [14] M. Alagar, M.S. Nandhini, R. V. Krishnakumar, K. Ravikumar, S. Natarajan, DL-valine - Succinic acid (2/1), *Acta Crystallogr. Sect. E Struct. Reports Online.* 60 (2004) 1009–1011. <https://doi.org/10.1107/S1600536804011134>.
- [15] M. Alagar, R. V. Krishnakumar, M. Subha Nandhini, S. Natarajan, DL-Valine-fumaric acid (2/1), *Acta Crystallogr. Sect. E Struct. Reports Online.* 59 (2003) 857–859. <https://doi.org/10.1107/S1600536803010560>.
- [16] E. Boldyreva, High-pressure polymorphs of molecular solids: When are they formed, and when are they not? Some examples of the role of kinetic control, in: *Cryst. Growth Des.*, 2007: pp. 1662–1668. <https://doi.org/10.1021/cg070098u>.
- [17] C.H. Görbitz, Crystal structures of amino acids: From bond lengths in glycine to metal complexes and high-pressure polymorphs, *Crystallogr. Rev.* 21 (2015) 160–212. <https://doi.org/10.1080/0889311X.2014.964229>.
- [18] Boldyreva, Elena, P. Dera, High-Pressure Crystallography: From Fundamental Phenomena to Technological Applications, *NATO Adv. Study Inst. High-Pressure*

Crystallogr. Adv. Armor Mater. Prot. from Explos. (2010) 692.
<https://doi.org/10.1007/978-90-481-9258-8>.

[19] P.F. Façanha Filho, P.T.C. Freire, F.E.A. Melo, V. Lemos, J. Mendes Filho, P.S. Pizani, D.Z. Rossatto, Pressure-induced phase transitions in L-leucine crystal, J. Raman Spectrosc. 40 (2009) 46–51. <https://doi.org/10.1002/jrs.2071>.

[20] J.A. Lima, P.T.C. Freire, R.J.C. Lima, A.J.D. Moreno, J. Mendes Filho, F.E.A. Melo, Raman scattering of L-valine crystals, J. Raman Spectrosc. 36 (2005) 1076–1081. <https://doi.org/10.1002/jrs.1410>.

[21] F.S.C. Rêgo, F.E.A. Melo, C.E.S. Nogueira, A. Polian, P.T.C. Freire, P.F.F. Filho, J.A. Lima, High pressure Raman scattering of DL-isoleucine crystals and DFT calculations, Spectrochim. Acta - Part A Mol. Biomol. Spectrosc. 214 (2019). <https://doi.org/10.1016/j.saa.2019.01.087>.

[22] F.M.S. Victor, F.S.C. Rêgo, F.M. de Paiva, A.O. dos Santos, A. Polian, P.T.C. Freire, J.A. Lima, P.F.F. Filho, Pressure-induced phase transitions in DL-glutamic acid monohydrate crystal, Spectrochim. Acta - Part A Mol. Biomol. Spectrosc. 230 (2020) 118059. <https://doi.org/10.1016/j.saa.2020.118059>.

[23] K. Torii, Y. Iitaka, The crystal structure of L-valine., Acta Crystallogr. B. 26 (1970) 1317–1326. <https://doi.org/10.1107/S0567740870004065>.

[24] S. Binder, Branched-Chain Amino Acid Metabolism in Arabidopsis thaliana, Arab. B. 8 (2010) e0137. <https://doi.org/10.1199/tab.0137>.

[25] M. Mallikarjunan, S.T. Rao, Crystal structure of DL-valine, Acta Crystallogr. Sect. B Struct. Crystallogr. Cryst. Chem. 25 (1969) 296–303. <https://doi.org/10.1107/s0567740869002147>.

[26] O. Ando, T. Ashida, Y. Sasada, M. Kakudo, The crystal structure of L-valine hydrochloride., Acta Crystallogr. 23 (1967) 172–173. <https://doi.org/10.1107/S0365110X67002300>.

[27] B. Dalhus, C.H. Görbitz, Triclinic form of DL-valine, Acta Crystallogr. Sect. C Cryst. Struct. Commun. 52 (1996) 1759–1761. <https://doi.org/10.1107/S0108270196002491>.

- [28] P.Y. Bruice, Organic chemistry, Pearson Education, 2016.
- [29] W. Jones, Benefits of cocrystallisation in pharmaceutical materials science: an update, (2010) 1547–1559. <https://doi.org/10.1111/j.2042-7158.2010.01133.x>.
- [30] J.F. Remenar, S.L. Morissette, M.L. Peterson, B. Moulton, J.M. Macphee, R. Guzman, Crystal Engineering of Novel Cocrystals of a Triazole Drug with 1, 4-Dicarboxylic Acids, (2003) 8456–8457.
- [31] C.C. Seaton, Creating carboxylic acid co-crystals: The application of Hammett substitution constants, (2011) 6583–6592. <https://doi.org/10.1039/c1ce05645j>.
- [32] L. Mazur, I. Materek, A.D. Bond, W. Jones, Multicomponent Crystal Forms of a Biologically Active Hydrazone with Some Dicarboxylic Acids: Salts or Cocrystals? Cryst. Growth Des. 19 (2019) 2663–2678. <https://doi.org/10.1021/acs.cgd.8b01795>.
- [33] G. Borodi, A. Turza, O. Onija, A. Bende, Succinic, fumaric, adipic and oxalic acid cocrystals of promethazine hydrochloride research papers, (2019). <https://doi.org/10.1107/S2053229618017904>.
- [34] C.R. Taylor, G.M. Day, Evaluating the Energetic Driving Force for Cocrystal Formation, Cryst. Growth Des. (2018). <https://doi.org/10.1021/acs.cgd.7b01375>.
- [35] M.C. Bayer, C. Jessen, A.J. Kornath, Preparation and Characterization of Protonated Fumaric Acid, Zeitschrift Fur Anorg. Und Allg. Chemie. 646 (2020) 333–339. <https://doi.org/10.1002/zaac.202000091>.
- [36] A. R. Fiorucci, M. H. F. B. Soares, and É. T. G. Cavalheiro, “Alguns ácidos orgânicos do nosso cotidiano,” Química Nova na Esc., no. 15, pp. 6–10, 2002.
- [37] Z. J. G. Lawless; B, Dicarboxylic Acids in the Murchison Meteorite, Sci. ed. 275 (1997).
- [38] P.S. Liss, P.G. Slater, Enantiomeric Excesses in Meteoritic Amino Acids, (1974).
- [39] D. Kalita, J.B. Baruah, Visual distinction of dicarboxylic acids and their salts by 1-phenyl-3-(quinolin-5-yl)urea, J. Mol. Struct. 969 (2010) 75–82. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2010.01.045>.

- [40] W. Chen, X. Chen, S. Yi, Kinetic Study on the Preparation of Fumaric Acid from Maleic Acid by Batch Noncatalytic Isomerization, *ACS Omega*. 4 (2019) 8274–8281. <https://doi.org/10.1021/acsomega.9b00316>.
- [41] S. Selyani, M. Dinçer, Salt and co-crystal formation from the reaction of fumaric acid with different N-heterocyclic compounds: Experimental and DFT study, *Mol. Cryst. Liq. Cryst.* 666 (2019) 85–98. <https://doi.org/10.1080/15421406.2018.1512451>.
- [42] S.B.M. L., An experimental screen for quinoline/fumaric acid salts and co-crystals, *CrystEngComm*. (2012) 1967–1971. <https://doi.org/10.1039/c2ce06439a>.
- [43] S. Cherukuvada, A. Nangia, Fast dissolving eutectic compositions of two anti-tubercular drugs, *CrystEngComm*. 14 (2012) 2579. <https://doi.org/10.1039/c2ce06391c>.
- [45] T. Sir, W. Ramsay, R.F. Laboratories, G. Street, The crystal structure of fumaric acid, *Acta Crystallogr.* 21 (1966) 0–4. <https://doi.org/10.1107/S0365110X66002226>.
- [46] A.L.B.B. POST, Direct determination of the crystal structure of β -fumaric acid, *Acta Crystallogr.* 21 (1966) 566–571. <https://doi.org/10.1107/S0365110X66003463>.
- [47] C.F. Macrae, I. Sovago, S.J. Cottrell, P.T.A. Galek, E. Pidcock, M. Platings, G.P. Shields, J.S. Stevens, M. Towler, P.A. Wood, Mercury 4.0: from visualization to analysis , design and prediction, *J. Appl. Crystallogr.* 53 (2020) 226–235. <https://doi.org/10.1107/S1600576719014092>.
- [48] M. Alagar, R. V. Krishnakumar, K. Rajagopal, M. Subha Nandhini, S. Natarajan, L-phenylalanine fumaric acid, *Acta Crystallogr. Sect. E Struct. Reports Online*. 59 (2003) 952–954. <https://doi.org/10.1107/S1600536803011942>.
- [49] A.O.L. Évora, C.E.S. Bernardes, M.F.M. Piedade, A.C.L. Conceição, M.E. Minas Da Piedade, Energetics of Glycine Cocystal or Salt Formation with Two Regioisomers: Fumaric Acid and Maleic Acid, *Cryst. Growth Des.* 19 (2019) 5054–5064. <https://doi.org/10.1021/acs.cgd.9b00379>.
- [50] R. Dhanjayan, S. Gunasekaran, S. Srinivasan, Synthesis, crystal structure, optical, thermal and dielectric studies of a potential novel organic material: L-histidinium

fumarate Fumaric acid monohydrate single crystal, *Mater. Lett.* (2017).
<https://doi.org/10.1016/j.matlet.2017.07.028>.

[51] P.F. Façanha Filho, P.T.C. Freire, F.E.A. Melo, V. Lemos, J. Mendes Filho, P.S. Pizani, D.Z. Rossatto, Pressure-induced phase transitions in L-leucine crystal, *J. Raman Spectrosc.* 40 (2009) 46–51. <https://doi.org/10.1002/jrs.2071>.

[52] A.M.R. Teixeira, P.T.C. Freire, A.J.D. Moreno, J.M. Sasaki, A.P. Ayala, J. Mendes Filho, F.E.A. Melo, High-pressure Raman study of L-alanine crystal, *Solid State Commun.* 116 (2000) 405–409. [https://doi.org/10.1016/S0038-1098\(00\)00342-2](https://doi.org/10.1016/S0038-1098(00)00342-2).

[53] F.S.C. Rêgo, F.E.A. Melo, C.E.S. Nogueira, A. Polian, P.T.C. Freire, P.F.F. Filho, J.A. Lima, High pressure Raman scattering of DL-isoleucine crystals and DFT calculations, *Spectrochim. Acta - Part A Mol. Biomol. Spectrosc.* 214 (2019).
<https://doi.org/10.1016/j.saa.2019.01.087>.

[54] E. V. Boldyreva, Multicomponent organic crystals at high pressure, *Zeitschrift Fur Krist.* 229 (2014) 236–245. <https://doi.org/10.1515/zkri-2013-1699>.

[55] MarvinSketch (version 6.2.2, calculation module developed by ChemAxon, <http://www.chemaxon.com/products/marvin/marvinsketch/>, 2014.

[56] M. Klussmann, T. Izumi, A.J.P. White, A. Armstrong, D.G. Blackmond, Emergence of solution-phase homochirality via crystal engineering of amino acids, *J. Am. Chem. Soc.* 129 (2007) 7657–7660. <https://doi.org/10.1021/ja0708870>.

[57] M. Alagar, R. V. Krishnakumar, M. Subha Nandhini, S. Natarajan, DL-Valine-fumaric acid (2/1), *Acta Crystallogr. Sect. E Struct. Reports Online.* 59 (2003) 857–859. <https://doi.org/10.1107/S1600536803010560>.

[58] B.Z. Chowdhry, T.J. Dines, S. Jabeen, R. Withnall, Vibrational spectra of α -amino acids in the zwitterionic state in aqueous solution and the solid state: DFT calculations and the influence of hydrogen bonding, *J. Phys. Chem. A.* 112 (2008) 10333–10347.
<https://doi.org/10.1021/jp8037945>.

- [59] M. Alagar, R. V. Krishnakumar, K. Rajagopal, M. Subha Nandhini, S. Natarajan, L-phenylalanine fumaric acid, *Acta Crystallogr. Sect. E Struct. Reports Online*. 59 (2003) 952–954. <https://doi.org/10.1107/S1600536803011942>.
- [60] K. Robeyns, B. Norberg, J. Wouters, T. Leyssens, *Cocrystal Formation between Chiral Compounds: How Cocrystals Differ from Salts*, (2014). <https://doi.org/10.1021/cg500588t>.
- [61] S. Aitipamula, R. Banerjee, A.K. Bansal, K. Biradha, M.L. Cheney, A.R. Choudhury, G.R. Desiraju, A.G. Dikundwar, R. Dubey, N. Duggirala, P.P. Ghogale, S. Ghosh, P.K. Goswami, N.R. Goud, R.R.K.R. Jetti, P. Karpinski, P. Kaushik, D. Kumar, V. Kumar, B. Moulton, A. Mukherjee, G. Mukherjee, A.S. Myerson, V. Puri, A. Ramanan, T. Rajamannar, C.M. Reddy, N. Rodriguez-Hornedo, R.D. Rogers, T.N.G. Row, P. Sanphui, N. Shan, G. Shete, A. Singh, C.C. Sun, J.A. Swift, R. Thaimattam, T.S. Thakur, R. Kumar Thaper, S.P. Thomas, S. Tothadi, V.R. Vangala, N. Variankaval, P. Vishweshwar, D.R. Weyna, M.J. Zaworotko, *Polymorphs, salts, and cocrystals: What's in a name?*, *Cryst. Growth Des.* 12 (2012) 2147–2152. <https://doi.org/10.1021/cg3002948>.
- [62] S.A. Seth, T. Kar., S. Kumar, *Synthesis, crystal growth and characterization of Di-valine maleic - a new nonlinear optical material*, *CrystEngComm*. 3 (2016) 11002–11003. <https://doi.org/10.1039/c0xx00000x>.
- [63] K.-W. Benz, W. Neumann, *Introduction to Crystal Growth and Characterization*, 1st ed., Wiley, 2016.
- [64] T. Edition, B.D. Fahlman, *Materials Chemistry*, 3rd ed., Springer, 2018.
- [65] S.R. Vippagunta, H.G. Brittain, D.J.W. Grant, *Crystalline solids*, 48 (2001) 3–26. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0169-409X\(01\)00097-7](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0169-409X(01)00097-7).
- [66] HOLDEN, Alan.; MORRISON, Phylis. *Crystals and Crystal Growing*, MIT Press Edition, 1982.
- [67] B.D. HAMES, *Crystallization of Nucleic Acids and Proteins*, 2nd ed., Oxford University Press, 2000.
- [68] J.W. Mullin, *Crystallization*, 4th ed., Butterworth Heinmann, 2001.

- [69] S. Karthika, T.K. Radhakrishnan, P. Kalaichelvi, A Review of Classical and Nonclassical Nucleation Theories, *Cryst. Growth Des.* 16 (2016) 6663–6681. <https://doi.org/10.1021/acs.cgd.6b00794>.
- [70] A.S. Myerson, B.L. Trout, Nucleation from Solution, *Science* 80. 855 (2014). <https://doi.org/10.1126/science.1243022>.
- [71] B.D. Cullity, S.R. Stock, *Elements of X-Ray Diffraction*, 3 ed, Pearson Education, 2014.
- [72] V.K. Pecharsky, P.Y. Zavalij, *Fundamentals of Powder Diffraction and Structural Characterization of Materials*, 2 ed., Springer, 2009.
- [73] R.D.A. Martins, A Descoberta dos Raios X: O Primeiro Comunicado de Rontgen, *Rev. Bras. Ensino Física.* 20 (1998).
- [74] D.A. Skoog, F.J. Holler, S.R. Crouch, *Principles of Instrumental Analysis*, 7 ed., Cengage Learning, 2018.
- [75] J. William D. Callister, D.G. Rethwisch, *Materials Science and Engineering: An Introduction*, 9 ed., Wiley, 2013.
- [76] YOUNG, R. A. The Rietveld Method. *International union of crystallography*, 1993.
- [77] P. Scardi, Diffraction line profiles in the Rietveld method, *Cryst. Growth Des.* (2020). <https://doi.org/10.1021/acs.cgd.0c00956>.
- [78] L.B. Mccusker, R.B. Von Dreele, D.E. Cox, D. Louër, P. Scardi, Rietveld refinement guidelines, *J. Appl. Crystallogr.* 32 (1999) 36–50. <https://doi.org/10.1107/S0021889898009856>.
- [79] B.H. Toby, R factors in Rietveld analysis: How good is good enough?, *Powder Diffr.* 21 (2006) 67–70. <https://doi.org/10.1154/1.2179804>.
- [80] J.L.F. A. Le Bail , H. Duroy, Ab-initio Structure Determination of LiSbW08 by X-Ray Powder Diffraction, *Mat. Res. Bull.* 23 (1988) 447–452.
- [81] V.K. Peterson, Lattice parameter measurement using Le Bail versus structural (Rietveld) refinement: A caution for complex, low symmetry systems, *Powder Diffr.* 20 (2005) 14–17. <https://doi.org/10.1154/1.1810156>.

- [82] Larson, A. C., & Von Dreele, R. B. (1994). Gsas. Report IAUR, 86-748.
- [83] A. Altomare, C. Cuocci, C. Giacovazzo, A. Moliterni, R. Rizzi, N. Corriero, A. Falcicchio, EXPO2013: A kit of tools for phasing crystal structures from powder data, *J. Appl. Crystallogr.* 46 (2013) 1231–1235. <https://doi.org/10.1107/S0021889813013113>.
- [84] P. F. Façanha Filho, “Estudo de Espalhamento Raman em Cristais de L-leucina Submetidos a Altas Temperaturas e Altas Pressões”, 2007.
- [85] G. Keresztury, Raman Spectroscopy: Theory, *Handb. Vib. Spectrosc.* 10 (2006) 695–729. <https://doi.org/10.1002/9780470027325.s0109>.
- [86] C. V. Raman, K.S. Krishnan, A New Type of Secondary Radiation, *Nature.* 121 (1928) 501.
- [87] D. A. Long. Raman Spectroscopy. McGraw-Hill International Book Company, 1997.
- [88] R. Singh, C. V. Raman and the Discovery of the Raman Effect, *Phys. Perspect.* 4 (2002) 399–420. <https://doi.org/10.1007/s000160200002>.
- [89] F. Neese, The ORCA program system, *Wiley Interdiscip. Rev. Comput. Mol. Sci.* 2 (2012) 73–78. <https://doi.org/10.1002/wcms.81>.
- [90] A.D. Becke, Density-functional thermochemistry. III. The role of exact exchange, *J. Chem. Phys.* 98 (1993) 5648–5652. <https://doi.org/10.1063/1.464913>.
- [91] C. Lee, W. Yang, R.G. Parr, Development of the Colle-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density, *Phys. Rev. B.* 50 (1988) 36–39.
- [92] M. Ionashiro, Giolito, Fundamentos da Termogravimetria, Análise Térmica Diferencial, Calorimetria Exploratória Diferencial, Giz Editorial, 2004.
- [93] P. Gabbott, Principles and Applications of Thermal Analysis, 2008. <https://doi.org/10.1002/9780470697702>.
- [94] A. Jain, Y. Shin, K.A. Persson, Computational predictions of energy materials using density functional theory, *Nat. Rev. Mater.* 1 (2016). <https://doi.org/10.1038/natrevmats.2015.4>.

- [95] V.B. U, Basic Density-Functional Theory — an Overview, *Phys. Scr.* 109 (2004) 9–34. <https://doi.org/https://doi.org/10.1238/Physica.Topical.109a00009>.
- [96] T. Van Mourik, M. Bühl, M.P. Gaigeot, Density functional theory across chemistry, physics and biology, *Philos. Trans. R. Soc. A Math. Phys. Eng. Sci.* 372 (2014). <https://doi.org/10.1098/rsta.2012.0488>.
- [97] J.P. Perdew, A. Ruzsinszky, Fourteen Easy Lessons in Density Functional Theory, *Int. J. Quantum Chem.* 111 (2011) 4020–4029. <https://doi.org/10.1002/qua>.
- [98] T. Tsuneda, *Density functional theory in quantum chemistry*, 2013. https://doi.org/10.1007/978-4-431-54825-6_1.
- [99] W. Koch, M.C. Holthausen, Wolfram Koch, Max C. Holthausen *A Chemist's Guide to Density Functional Theory*, 2001. <https://doi.org/10.1002/3527600043>.
- [100] C.J. Cramer, *Essentials of Computational Chemistry*, 2 ed, 2004.
- [101] C. Lee, W. Yang, R.G. Parr, Development of the Colle-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density, *Phys. Rev. B.* 50 (1988) 36–39.
- [102] A.D. Becke, Density-functional thermochemistry. III. The role of exact exchange, *J. Chem. Phys.* 98 (1993) 5648–5652. <https://doi.org/10.1063/1.464913>.
- [103] Y. Du, H.X. Fang, Q. Zhang, H.L. Zhang, Z. Hong, Spectroscopic investigation on cocrystal formation between adenine and fumaric acid based on infrared and Raman techniques, *Spectrochim. Acta - Part A Mol. Biomol. Spectrosc.* 153 (2016) 580–585. <https://doi.org/10.1016/j.saa.2015.09.020>.
- [103] Y. Du, Q. Cai, J. Xue, Q. Zhang, D. Qin, Structural investigation of the cocrystal formed between 5-fluorocytosine and fumaric acid based on vibrational spectroscopic technique, *Spectrochim. Acta - Part A Mol. Biomol. Spectrosc.* 178 (2017) 251–257. <https://doi.org/10.1016/j.saa.2017.02.004>.
- [104] J.A. Lima, P.T.C. Freire, R.J.C. Lima, A.J.D. Moreno, J. Mendes Filho, F.E.A. Melo, Raman scattering of L-valine crystals, *J. Raman Spectrosc.* 36 (2005) 1076–1081. <https://doi.org/10.1002/jrs.1410>.

- [105] Y. Du, H.X. Fang, Q. Zhang, H.L. Zhang, Z. Hong, Spectroscopic investigation on cocrystal formation between adenine and fumaric acid based on infrared and Raman techniques, *Spectrochim. Acta - Part A Mol. Biomol. Spectrosc.* 153 (2016) 580–585. <https://doi.org/10.1016/j.saa.2015.09.020>.
- [106] D.L.M. Vasconcelos, C.B. Silva, J.G. da Silva Filho, P.F. Façanha-Filho, A.M.R. Teixeira, J.A. Lima, P.R.S. Ribeiro, P.T.C. Freire, Raman spectra of captopril under high pressure, *Vib. Spectrosc.* 102 (2019) 116–124. <https://doi.org/10.1016/j.vibspec.2019.05.006>.
- [107] F.S.C. Rêgo, F.E.A. Melo, C.E.S. Nogueira, A. Polian, P.T.C. Freire, P.F.F. Filho, J.A. Lima, high pressure Raman scattering of DL-isoleucine crystals and DFT calculations, *Spectrochim. Acta - Part A Mol. Biomol. Spectrosc.* 214 (2019). <https://doi.org/10.1016/j.saa.2019.01.087>.
- [108] A.L. Jenkins, R.A. Larsen, T.B. Williams, Characterization of amino acids using Raman spectroscopy, *Spectrochim. Acta - Part A Mol. Biomol. Spectrosc.* 61 (2005) 1585–1594. <https://doi.org/10.1016/j.saa.2004.11.055>.
- [109] J.M. Hollas, *Modern Spectroscopy*, 4th ed., Wiley, 2004.
- [110] A. Pawlukojs, K. Bajdor, J.C. Dobrowolski, J. Leciejewicz, I. Natkaniec, The IINS spectroscopy of amino acids: L-isoleucine, *Spectrochim. Acta - Part A Mol. Biomol. Spectrosc.* 53 (1997) 927–931. [https://doi.org/10.1016/S1386-1425\(96\)01875-6](https://doi.org/10.1016/S1386-1425(96)01875-6).
- [111] A.S. Sabino, G.P. De Sousa, C. Luz-Lima, P.T.C. Freire, F.E.A. Melo, J. Mendes Filho, High-pressure Raman spectra of L-isoleucine crystals, *Solid State Commun.* 149 (2009) 1553–1556. <https://doi.org/10.1016/j.ssc.2009.05.048>.
- [112] Y. Du, H.X. Fang, Q. Zhang, H.L. Zhang, Z. Hong, Spectroscopic investigation on cocrystal formation between adenine and fumaric acid based on infrared and Raman techniques, *Spectrochim. Acta - Part A Mol. Biomol. Spectrosc.* 153 (2016) 580–585. <https://doi.org/10.1016/j.saa.2015.09.020>.
- [113] M.A. Elbagerma, H.G.M. Edwards, T. Munshi, M.D. Hargreaves, Characterization of New Cocrystals by Raman Spectroscopy, Powder X-ray

Diffraction, Differential Scanning Calorimetry, and Transmission Raman Spectroscopy, *Cryst. Growth Des.* 10 (2010) 2360–2371. <https://doi.org/10.1021/cg100156a>.

[114] J.M.F. and F.E.A.M. F. M. Almeida, P. T. C. Freire, R. J. C. Lima, C. M. R. Remédios, Raman spectra of L-isoleucine crystals, *J. Raman Spectrosc.* (2006) 1296–1301. <https://doi.org/10.1002/jrs>.

[116] K. Momma, F. Izumi, VESTA 3 for three-dimensional visualization of crystal, volumetric and morphology data, *J. Appl. Crystallogr.* 44 (2011) 1272–1276. <https://doi.org/10.1107/S0021889811038970>.

[117] S. Moitra, S. Kumar, T. Kar, Synthesis, crystal structure, characterization and DFT studies of L-valine L-valinium hydrochloride, *J. Cryst. Growth.* 312 (2010) 1977–1982. <https://doi.org/10.1016/j.jcrysgro.2010.03.016>.

[117] G. Socrates, *Infrared and Raman Characteristic Group Frequencies Contents*, 3 ed., Wiley, 2001.

[120] L.-V. Daimay, N.B. Colthup, J.G. Grasselli, *The Handbook of Infrared and Raman Characteristic Frequencies of Organic Molecules*, Academic Press, 1991.

[120] P. V Sreelaja, C. Ravikumar, Structural and spectroscopic investigations of nonlinear optical crystal L -phenylalanine fumaric acid by DFT calculations, *J. Mol. Struct.* 1186 (2019) 91–101. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2019.03.013>.

[121] C. Jesintha John, T.S. Xavier, G. Lukose, I. Hubert Joe, Electronic absorption and vibrational spectra and nonlinear optical properties of l-valinium succinate, *Spectrochim. Acta - Part A Mol. Biomol. Spectrosc.* 85 (2012) 66–73. <https://doi.org/10.1016/j.saa.2011.09.013>.

[122] T. Joselin Beaula, D. Manimaran, I. Hubert Joe, V.K. Rastogi, V. Bena Jothy, Vibrational spectroscopic studies and DFT computation of the nonlinear optical molecule L-Valinium formate, *Spectrochim. Acta - Part A Mol. Biomol. Spectrosc.* 126 (2014) 170–177. <https://doi.org/10.1016/j.saa.2014.01.088>.

[123] E. Ramachandran, S. Natarajan, Synthesis of L-valine crystals, *Cryst. Res. Technol.* 44 (2009) 641–646. <https://doi.org/10.1002/crat.200900012>.

- [124] V. Pokorný, C. Červinka, V. Štejfa, J. Havlín, K. Růžička, M. Fulem, Heat Capacities of L-Alanine, L-Valine, L-Isoleucine, and L-Leucine: Experimental and Computational Study, *J. Chem. Eng. Data.* 65 (2020) 1833–1849. <https://doi.org/10.1021/acs.jced.9b01086>.
- [125] P. Taylor, M. Prakash, D. Geetha, M.L. Caroline, M. Prakash, D. Geetha, M.L. Caroline, Growth and Characterization of Nonlinear Optics (NLO) Active L-Phenylalanine Fumaric Acid (LPFA) Single Crystal. *Mater. Manuf. Process.* (n.d.) 37–41. <https://doi.org/10.1080/10426914.2011.593228>.
- [126] E. Ramachandran, S. Natarajan, Synthesis of L-valine crystals, *Cryst. Res. Technol.* 44 (2009) 641–646. <https://doi.org/10.1002/crat.200900012>.
- [127] A. Lesarri, E.J. Cocinero, J.C. López, J.L. Alonso, The Shape of Neutral Valine, *Angew. Chemie Int. Ed.* 43 (2004) 605–610. <https://doi.org/10.1002/anie.200352543>.
- [128] J.G.O. Neto, J.G. da Silva Filho, N.S. Cruz, F.F. de Sousa, P.F.F. Filho, A.O. Santos, Growth, structural, vibrational, DFT and thermal studies of bis(β -alanine) nickel(II) dihydrate crystals, *J. Phys. Chem. Solids.* 141 (2020) 109435. <https://doi.org/10.1016/j.jpcs.2020.109435>.
- [129] R.S.F. Junior, G.M. Moura, A.C. Pereira, P.R. da S. Ribeiro, L.M. da Silva, A.O. dos Santos, Time and temperature induced phase transformation in L-isoleucine hydrochloride monohydrated crystal, *Cryst. Res. Technol.* 4 (2016) 1–4. <https://doi.org/10.1002/crat.201600186>.
- [130] A.S. De Menezes, F.M. Ardito, A.O. Dos Santos, A.J.D. Moreno, R.J.C. Lima, M.A. Hayashi, L.P. Cardoso, Characterization of the time-dependent L-asparagine monohydrate crystal phase transition, *J. Appl. Crystallogr.* 44 (2011) 954–957. <https://doi.org/10.1107/S002188981103322X>.
- [131] M.D. Halls, J. Velkovski, H.B. Schlegel, Regular article Harmonic frequency scaling factors for Hartree-Fock, S-VWN, B-LYP, B3-LYP, B3-PW91 and MP2 with the Sadlej pVTZ electric property basis set, (2001) 413–421. <https://doi.org/10.1007/s002140000204>.

APÊNDICE A

Nesta seção serão apresentados os espectros Raman entre o cocrystal de LVAF e seus constituintes (L-valina e ácido fumárico) à temperatura ambiente. A atribuição dos modos observados e suas respectivas referências é indicada na Tabela 5.

- Região de 40 a 250 cm^{-1}

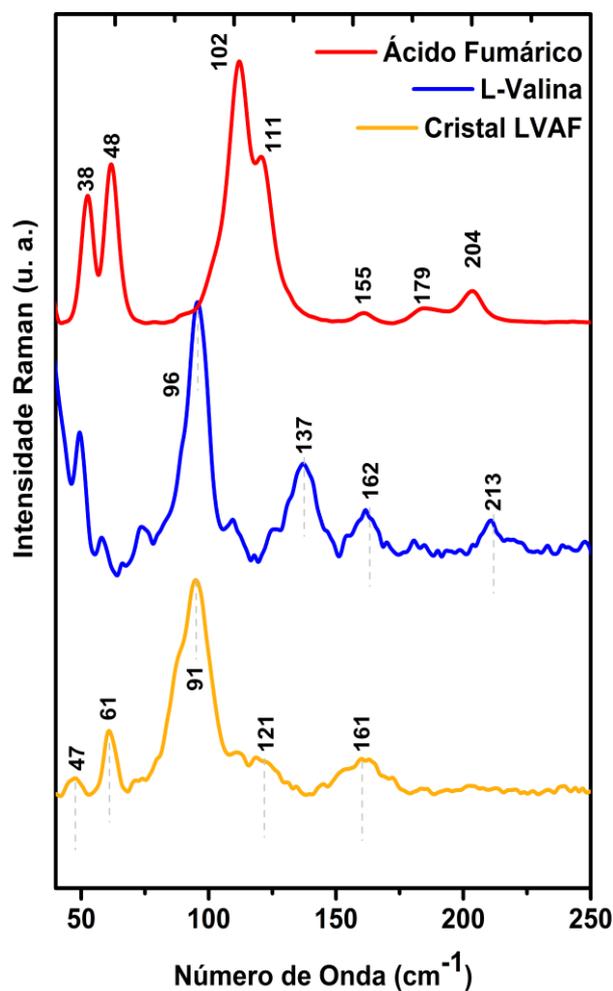


Figura 46 – Comparativo entre dos espectros dos reagentes de partida e o cristal de LVAF. Região dos modos de rede (40 – 250 cm^{-1})

▪ Região de 250 a 1800 cm^{-1} (*Fingerprint*)

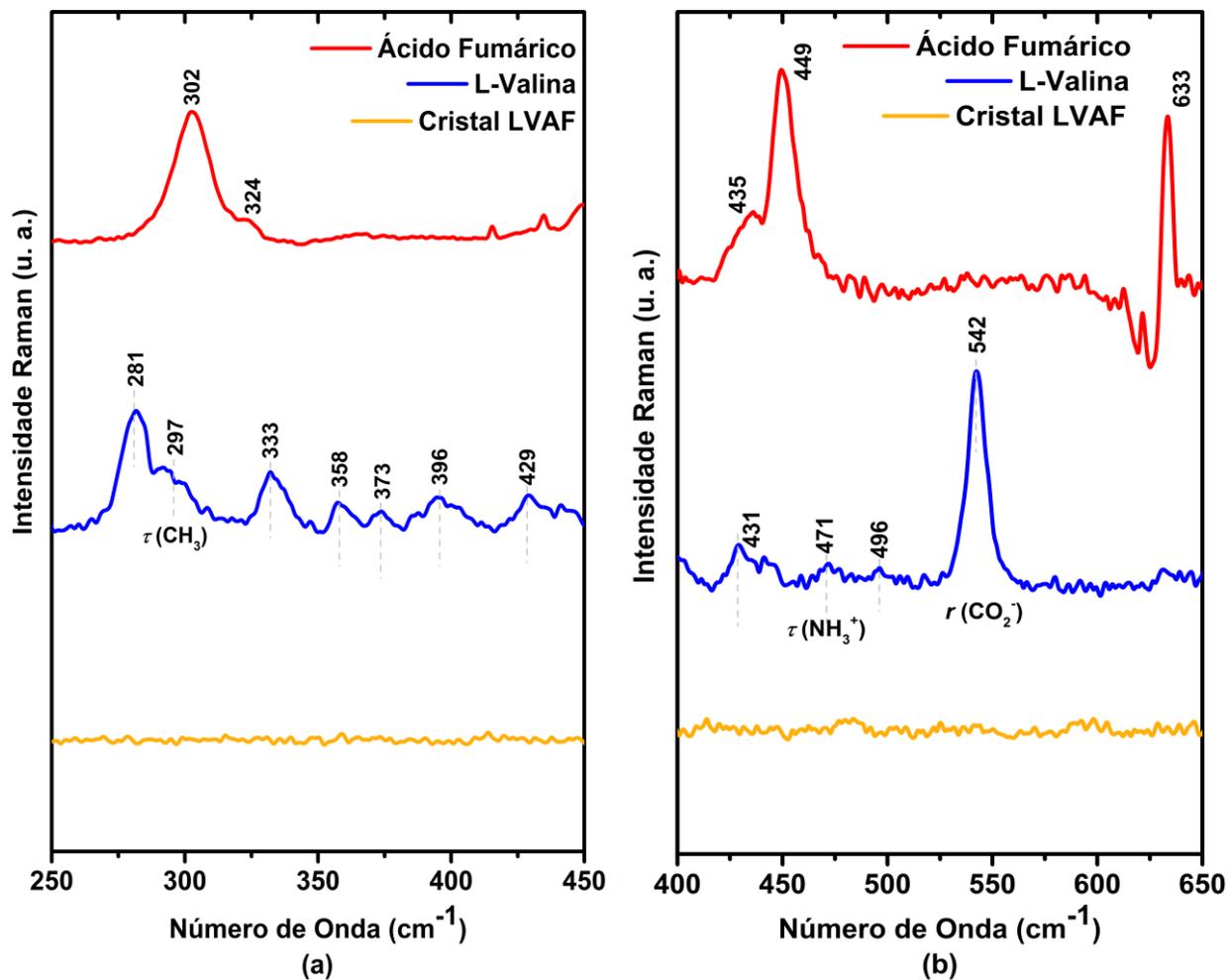


Figura 47 – Comparativo entre os espectros cristal LVAF e constituintes. (a) Região de 250 a 450 cm^{-1} e (b) Região de 450 a 650 cm^{-1} .

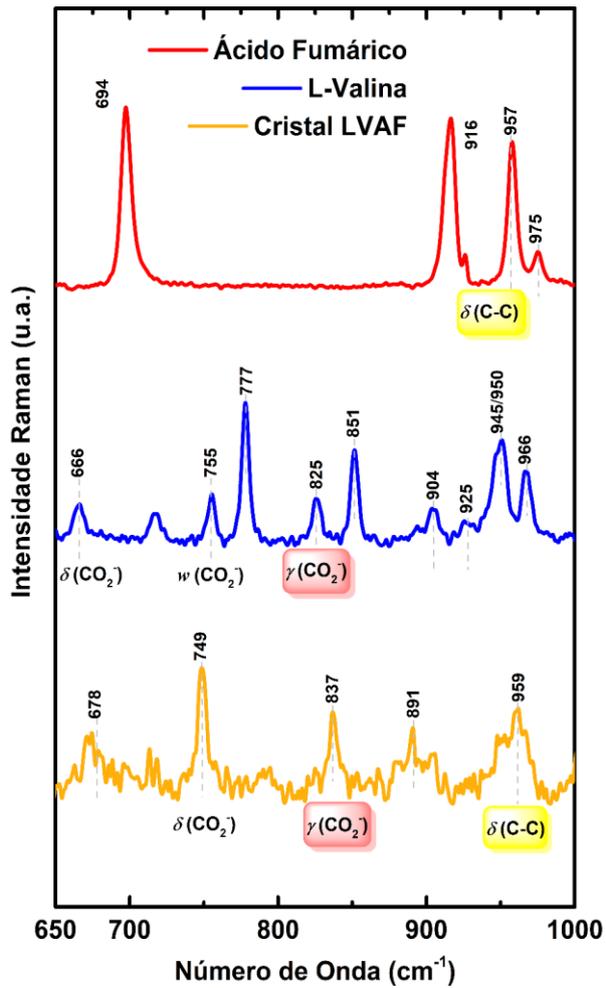


Figura 48 – Comparativo entre os espectros cristal LVAf e constituintes no intervalo 650 a 1000 cm⁻¹.

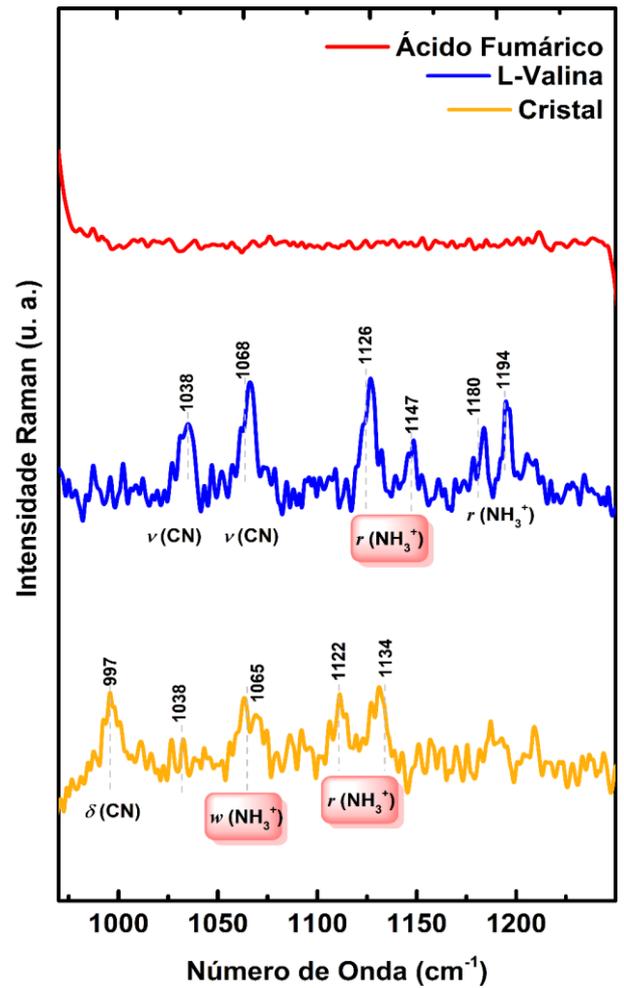


Figura 49 – Comparativo entre os espectros cristal LVAf e constituintes no intervalo 970 a 1250 cm⁻¹

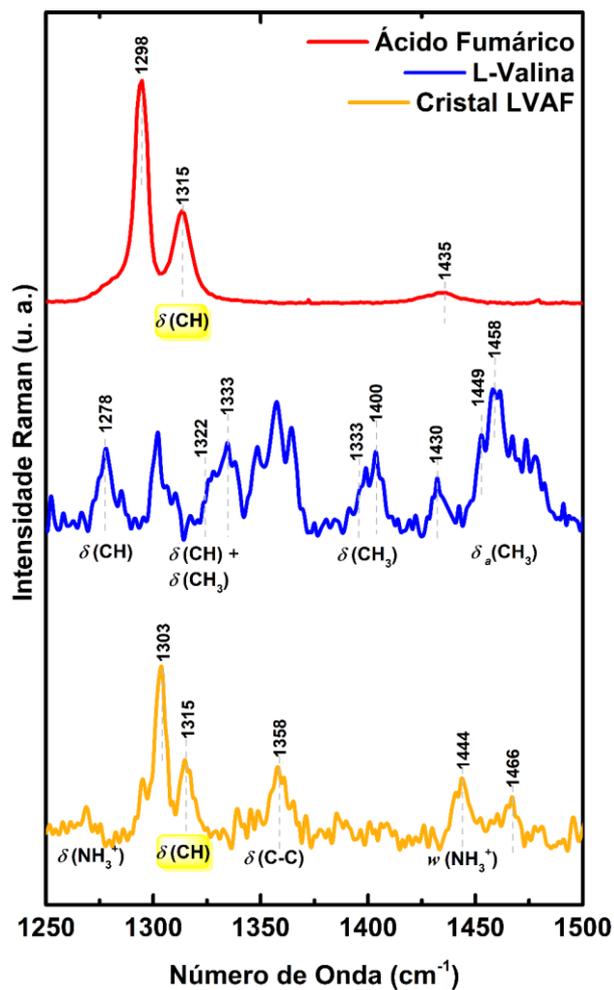


Figura 50 – Comparativo entre os espectros LVAF e constituintes no intervalo 1250 a 1500 cm⁻¹

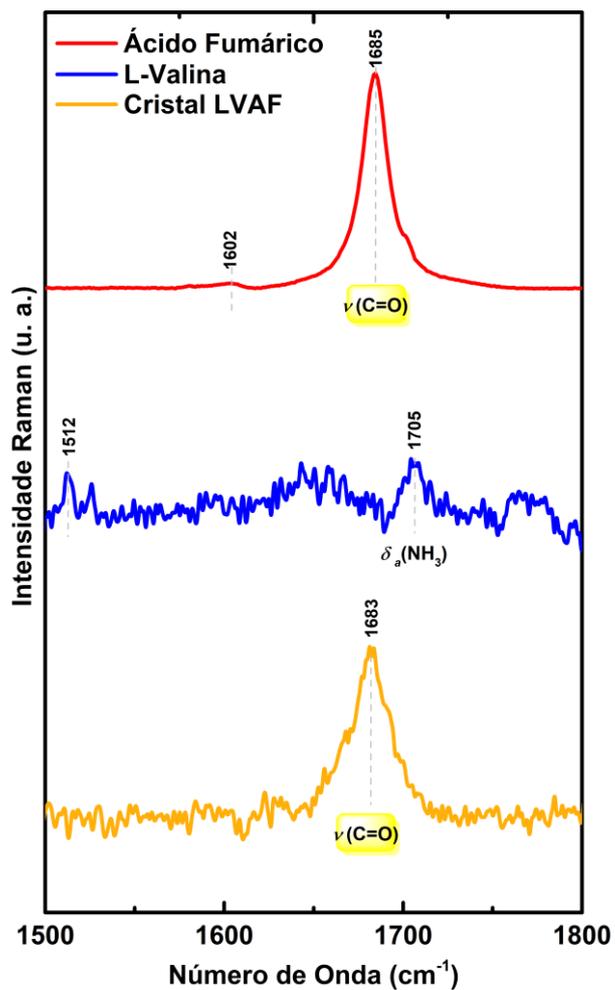


Figura 51 – Comparativo entre os espectros LVAF e constituintes no intervalo 1500 a 1800 cm⁻¹.

▪ Região de 2800 a 3400 cm^{-1}

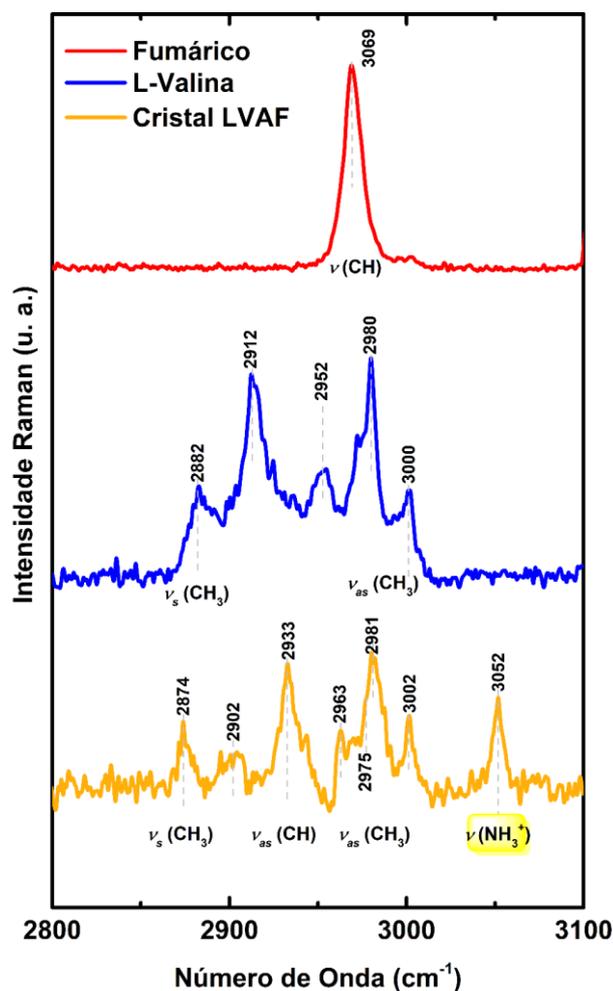


Figura 52 – Comparativo entre os espectros LVAF e constituintes no intervalo 2800 a 3200 cm^{-1} .

Grande parte das atribuições e correlações de modos observados no cocrystal de LVAF foram feitas a partir das referências [102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111 e 112]. Alguns dos modos atribuídos foram extraídos de materiais de natureza semelhante ao aqui estudado, em sua maioria cocrystal de aminoácidos com dicarboxílicos. Destaca-se também que o comportamento do espectro como um todo, marcadamente de modos provenientes da molécula de *L*-valina, foi correlacionado com outros materiais de comportamento semelhante encontrados nas referências supracitadas.

Tabela 5 – Atribuição dos modos vibracionais em comparativo (cristal x constituintes).

Cristal LVAF (cm-1)	L-Valina (cm-1)	Ácido Fumárico (cm-1)	Atribuição [84], [92] e [93]	Cristal LVAF (cm-1)	L-Valina (cm-1)	Ácido Fumárico (cm-1)	Atribuição [84], [92] e [93]
47	-	38	Rede	-	1180	-	$r(\text{NH}_3^+)$
61	-	48	Rede	-	1194	-	$r(\text{NH}_3^+)$
91	96	101	Rede	-	1278	-	$\delta(\text{CH})$
121	137	111	Rede	-	-	1298	$\delta(-\text{CH})$
161	162	155	Rede	1303	1322	-	$\delta(\text{CH})_{\text{F}}$; $d(\text{CH})$
-	213	179	-	1315	1333	1315	$\delta(\text{CH})_{\text{F}}$; $\delta(\text{CH}_3)$; $\delta(\text{CH})$
-	-	200	-	1358	-	-	$\delta(\text{CC})_{\text{Val}}$
-	281	-	$\tau(\text{CH})$	-	1393	-	-
-	297	-	$\tau(\text{CH}_3)$	-	1400	-	$\delta_{\text{s}}(\text{CH}_3)$
-	333	-	$\delta(\text{NCC}_3)$	-	1430	1435	$\delta_{\text{s}}(\text{CH}_3)$; $\delta(\text{CH})$
-	358	-	$\delta(\text{est})$	1444	1449	-	$\omega(\text{NH}_3^+)$; $\delta_{\text{as}}(\text{CH}_3)$
-	373	-	$\delta(\text{est})$	1466	1458	-	$\delta(\text{CH}_3)$; $\delta_{\text{as}}(\text{CH}_3)$
-	396	-	$\delta(\text{est})$	-	-	1605	$\nu(\text{C}=\text{C})$
-	431	-	-	1683	1705	1685	$\delta(\text{C}=\text{O})_{\text{F}}$; $\delta(\text{NH}_3^+)$; $\nu(\text{C}=\text{C})$
-	471	-	$\tau(\text{NH}_3^+)$	2874	2882	-	$\nu_{\text{s}}(\text{CH}_3)$; $\nu_{\text{s}}(\text{CH}_3)$
-	496	-	$\tau(\text{NH}_3^+)$	2902	2912	-	$\nu_{\text{s}}(\text{CH}_3)$; $\nu_{\text{s}}(\text{CH}_3)$
-	542	-	$r(\text{CH})$	2933	2952	-	$\nu(\text{CH})$; $\nu(\text{CH})$
678	666	694	$\delta(\text{COO}^-)_{\text{F}}$; $\delta(\text{COO}^-)$; $\omega(-\text{OH})$	2963	-	-	$\nu_{\text{s}}(\text{CH}_3)$
749	755	-	$\omega(\text{COO}^-)_{\text{Val}}$; $\omega(\text{COO}^-)$	2975	-	-	$\nu_{\text{as}}(\text{CH}_3)$
-	777	-	$\delta(\text{COO}^-)$	2981	2980	-	$\nu(-\text{CH})$; $\nu_{\text{as}}(\text{CH}_3)$
837	825	-	$\delta(\text{NH}_3^+)_{\text{Val}}$; $\delta(\text{COO}^-)$	3002	3000	-	$\nu_{\text{as}}(\text{CH}_3)$; $\nu_{\text{as}}(\text{CH}_3)$
-	851	-	-	3052	-	3069	$\nu(\text{NH}_3^+)$; $\nu(\text{CH})$
891	906	916	$\omega(\text{COO}^-)_{\text{Val}}$; $\nu(\text{CC})$; $\omega(-\text{CH})$	-	-	-	-
-	925	-	$\nu(\text{CC})$	-	-	-	-
959	945	-	$\delta(\text{CC})_{\text{Val}}$; $\nu(\text{CC})$	-	-	-	-
-	950	957	$\nu(\text{CC})$; $\omega(-\text{CH})$	-	-	-	-
-	966	975	$\nu(\text{CC})$; $\delta(-\text{CH})$	-	-	-	-
997	-	-	$d(\text{CN})_{\text{Val}}$	-	-	-	-
1038	1038	-	$\delta(-\text{CH})_{\text{F}}$; $\nu(\text{CN})$	-	-	-	-
1065	1068	-	$\omega(\text{NH}_3^+)_{\text{Val}}$; $\nu(\text{CN})$	-	-	-	-
1122	1126	-	$r(\text{NH}_3^+)_{\text{Val}}$; $r(\text{NH}_3^+)$	-	-	-	-
1134	1147	-	$r(\text{NH}_3^+)_{\text{Val}}$; $r(\text{NH}_3^+)$	-	-	-	-

Nomenclatura adotada: ν = estiramento; ν_{s} = estiramento simétrico; ν_{as} = estiramento assimétrico; δ = deformação; ω = *wagging*; τ = torção; r = *rocking*.

APÊNDICE B

```
# =====  
# Orca input file made in Gabedit  
# =====  
%pal nprocs 12 end  
! tightscf grid5 finalgrid6 tightopt numfreq nousesym  
! 6-31++G(d,p) hf b3lyp D3 printbasis  
! cpcm(water)  
%cpcm vdw_gaussian ndiv 6 end  
%elprop polar 1 tol 1e-7 end  
* xyz 0 1  
C 7.122308 4.605417 0.804469  
H 7.494840 5.249990 0.136890  
C 8.140038 3.455220 0.961681  
H 8.059120 2.888145 0.142196  
C 9.571504 3.970820 0.995373  
H 10.187292 3.216360 1.097245  
H 9.680525 4.584886 1.751453  
H 9.767545 4.443189 0.159705  
N 6.875703 5.359082 2.071342  
H 6.361327 6.061852 1.846428  
H 7.610679 5.682309 2.477821  
H 6.451162 4.835023 2.666178  
C 5.789843 4.086852 0.253353  
O 5.756842 3.852330 -0.977545  
O 4.849829 3.914792 1.078462  
C 7.846531 2.551761 2.146366  
H 8.524586 1.844943 2.193959  
H 6.959625 2.147855 2.037437  
H 7.865742 3.079002 2.972324  
C 9.437921 7.141635 4.249277  
C 10.862025 7.273571 4.664670  
H 11.531714 7.360252 3.996349  
O 9.168799 6.622709 3.171611  
O 8.555281 7.574171 5.104152  
H 7.716279 7.576411 4.775244  
C 12.646872 7.141635 6.362376  
C 11.222766 7.273571 5.946982  
H 10.553076 7.360252 6.615304  
O 12.915993 6.622709 7.440042  
O 13.529510 7.574171 5.507501  
H 14.368513 7.576411 5.836409
```

Figura 53 – *Script* (Instruções arquivo de entrada) com as coordenadas atômicas e funcionais empregados na simulação teórica empregada no cristal de LVAF.

APÊNDICE C

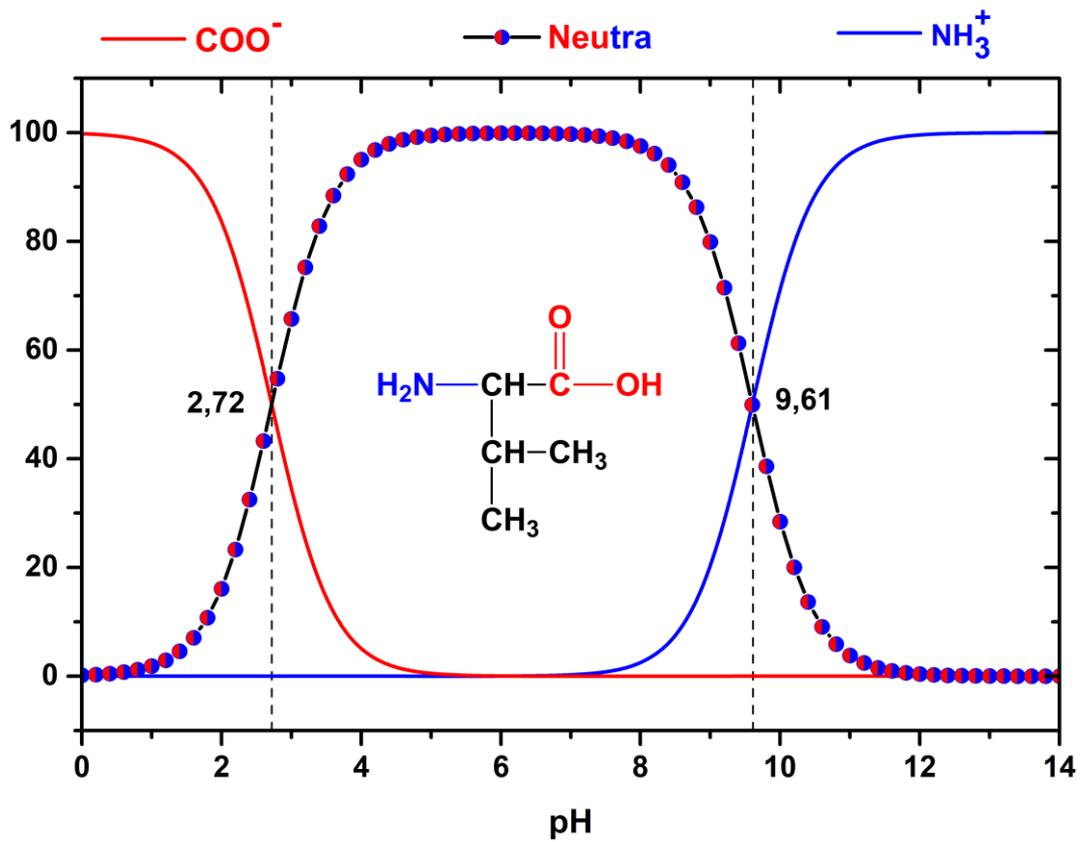


Figura 54 – Estados de ionização dos grupos funcionais da molécula de L-valina em função do pH.
Fonte: próprio autor.

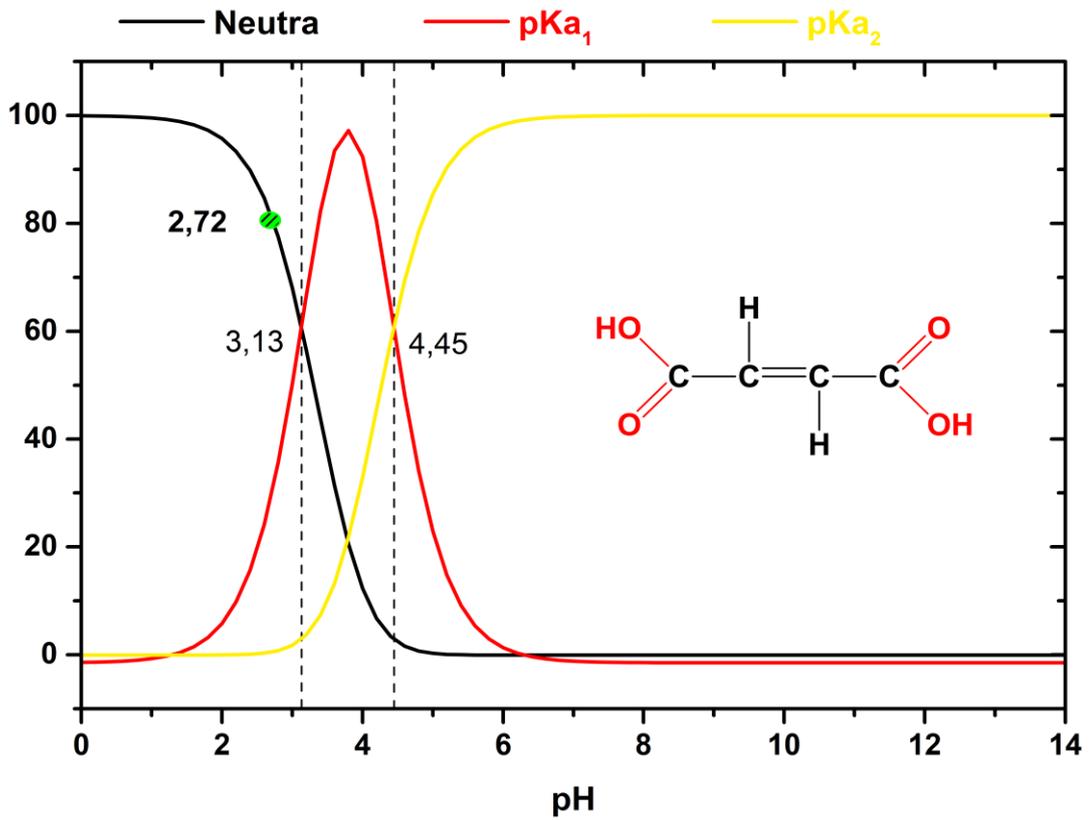


Figura 55 – Estados de ionização dos grupos funcionais da molécula de ácido fumárico em função do pH. Fonte: próprio autor.