



UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO  
Fundação Instituída nos termos da lei nº 5.152, de 21/10/1966 – São Luís – MA  
Centro de Ciências Sociais, da Saúde e Tecnologia – CCSST  
Coordenação do Programa de Pós-Graduação em Ciência dos Materiais – PPGCM



**RONALDO SILVA**

**CRISTAIS DE CLORIDRATO DE ÉSTER METÁLICO DE L-TIROSINA E L-CISTEÍNA: estudo DFT, caracterização térmica, eletrônica, estrutural e vibracional sob diferentes pressões**

Imperatriz – MA  
2024

RONALDO SILVA

**CRISTAIS DE CLORIDRATO DE ÉSTER METÁLICO DE L-TIROSINA E L-CISTEÍNA: estudo DFT, caracterização térmica, eletrônica, estrutural e vibracional sob diferentes pressões**

Trabalho de Tese submetido à coordenação do Programa de Pós-Graduação em Ciência dos Materiais, da Universidade Federal do Maranhão, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor em Ciência dos Materiais.

**Área de concentração:** Ciências Exatas e da Terra.

**Orientador:** Prof. Dr. Pedro de Freitas Façanha Filho.

Imperatriz – MA  
2024

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

Silva, Ronaldo.

CRISTAIS DE CLORIDRATO DE ÉSTER METÁLICO DE L-TIROSINA  
E L-CISTEÍNA: estudo DFT, caracterização térmica,  
eletrônica, estrutural e vibracional sob diferentes  
pressões / Ronaldo Silva. - 2024.

192 f.

Orientador(a): Pedro de Freitas Façanha Filho.

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

1. Cem-cisteína. 2. Cem-tirosina. 3. Espectroscopia  
Raman. 4. Estudos Dft. 5. Pressão. I. de Freitas  
Façanha Filho, Pedro. II. Título.



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO - UFMA**

**Centro de Ciências de Imperatriz - CCIM**

**Programa Pós-Graduação em Ciência dos Materiais - PPGCM**



Membros da comissão julgadora da defesa da tese de doutorado do aluno Ronaldo Silva apresentada e aprovada ao Programa de Pós-graduação em Ciência dos Materiais (PPGCM), em 23 / 12 / 2024 .

**COMISSÃO JULGADORA:**

- Prof. Dr. Pedro de Freitas Façanha Filho (PPGCM/UFMA) - Presidente e Orientador(a).
- Prof. Dr. José Alves de Lima Júnior (PPGFis/UFC) - Avaliador(a) externo.
- Prof. Dr. José Gadelha da Silva Filho (FECLESC/UECE) - Avaliador(a) externo.
- Prof. Dr. Paulo de Tarso Cavalcante Freire (PPGFis/UFC) - Avaliador(a) externo.
- Prof. Dr. Adenilson Oliveira dos Santos (PPGCM/UFMA) -Avaliador(a) interno.

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

## AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus pela dádiva da Vida e do Conhecimento e por sua magnânima Graça e Misericórdia.

À minha família, minhas amigas e amigos de vida por todo apoio, amor e carinho nos momentos bons ou ruins; em especial minha amada irmã amiga Tamires Silva Tavares e meu amado amigo irmão Fabiano Sousa Lira.

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

Ao professor Doutor Pedro de Freitas Façanha Filho, por ter aceitado me orientar, por sua paciência e compreensão, suas sugestões construtivas e enriquecedoras e sua orientação humanizada e profissional.

Ao professor Dr. José Gadelha da Silva Filho pela realização dos cálculos teóricos baseados na teoria do Funcional da Densidade (DFT) para a célula unitária da CEM-tirosina, assim como, pelo auxílio prestado na organização, interpretação e entendimento destes resultados.

Aos professores: Dr. Adenilson Oliveira dos Santos; Dra. Luzeli M. Silva; Dr. Paulo Roberto da Silva Ribeiro; Dr. Pedro F. F. Filho; Dr. Mateus Ribeiro Lage; Dr. José Gadelha da Silva Filho, Dr. Alan; Dra. Franciana Pedrochi e Dr. Alysson Steimacher, por ministrarem as disciplinas do curso, orientarem de forma humanizada e profissional e/ou gerenciarem de modo significativo e construtivo os laboratórios do PPGCM.

Aos meus amigos e/ou colegas de laboratório: Alexandre Saraiva Costa, Francisco Weldem, Hilton, Francisco Dânio, Danilo, Carlos Alberto, Adriano, Jhonatam de Oliveira Carvalho e Lendeson, pela ajuda com a obtenção das amostras, com o processo de caracterização dos materiais e interpretação dos resultados e pelo apoio psicológico para encarar os desafios de uma Pós-Graduação. Em especial, ao Alexandre, Danilo e ao Jhonatam pelo auxílio com a realização de cálculos teóricos e interpretação de resultados e ao Lendeson pelas boas memórias das conversas nos ônibus e pelas boas lembranças da viagem do SBPMat em Maceió (idem, Marcelo e Jad).

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

Ao Laboratório de Difração de Raios X (LDRX) em que a medida relativa à caracterização estrutural por difração de raios X foi feita.

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) pela realização das análises térmicas (TG-DTA e DSC) e algumas medições dos pH das amostras.

Agradeço à Universidade Federal do Pará (UFPA), ao programa de Pós-graduação em Física, na figura dos professores Dr. Francisco F. de Sousa e Dr. Waldeci Paraguassu Feio pela realização das medidas de espectroscopia Raman a altas pressões.

Agradeço aos meus colegas de outros laboratórios: Djany, Jaílton, João, Otávio, Jéssica, Ellen Karolyne da Silva Pinho, Marcelo, Jad, Henrique, Diego, Antônio Douglas, Raychiman Douglas, Jardel e outros, pelo apoio, tanto na pesquisa quanto no companheirismo, nesta árdua e gratificante jornada de acadêmicos de Pós-Graduação.

Agradeço, também, à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pelo auxílio financeiro para o desenvolvimento dessa pesquisa.

## RESUMO

Aminoácidos proteínogênicos constituem proteínas por meio de ligações peptídicas. Modificações pós-traducionais das proteínas (tais como a metilação) é um mecanismo de variabilidade do código genético e de regulação da fisiologia celular. Assim, o objetivo deste trabalho foi: estudar, por meio de algumas caracterizações (eletrônica, espectroscópica, estrutural, térmica e vibracional), os seguintes cristais de aminoácidos metilados: Cloridratos de Éster Metílico de L-cisteína (CEM-cisteína) e de L-tirosina (CEM-tirosina), em função da pressão e/ou temperatura; com ênfase nos resultados de Espectroscopia Raman. Para tanto, foram realizadas as seguintes caracterizações: estrutural, por Difração de Raios X pelo Método do Pó e Refinamento Rietveld; espectroscópica e vibracional, por Espectroscopia Raman (em função da pressão de 0,0 a 9,0 GPa) e Infravermelho com Transformada de Fourier (FTIR), em condições ambiente (298 K e 1 atm); eletrônica (Cálculo dos Orbitais Moleculares de fronteira – Orbital de mais alta energia ocupado (HOMO) e de mais baixa energia desocupado (LUMO), determinação dos índices de reatividade química e das Superfícies de Hirshfeld,  $d_e$ ,  $d_i$ ,  $d_{\text{Norm}}$  e *2D-fingerprint*); bem como, caracterização térmica, por Termogravimetria (TG), Termogravimetria Derivada (DTG), Análise Térmica Diferencial (DTA) e Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC). De modo complementar, foram realizados cálculos computacionais baseados em Teoria do Funcional da Densidade (DFT): com funcionais cam-B3LYP e wB97x-D3 e conjunto de funções de base Def2-TZVP (cálculos referentes às moléculas) ou funcional LDA-PZ (cálculo para a Célula unitária). Cristais de CEM-cisteína e CEM-tirosina foram obtidos com sistemas cristalinos ortorrômbico e monoclinico e grupos espaciais  $P2_12_12_1$  ( $D_2^4$ ) e  $P2_1$  ( $C_2^2$ ); os parâmetros  $R_p$ ,  $R_{wp}$  e  $S$  para a CEM-cisteína foram 6,88%, 9,33% e 1,27 enquanto, para a CEM-tirosina, foram 6,65%, 9,5% e 1,48. A Espectroscopia Raman em função da pressão indicou que a CEM-cisteína e a CEM-tirosina, possivelmente, sofrem modificações conformacionais contínuas reversíveis, entre: 0,0-0,7 GPa e 0,7- 4,2 GPa para a CEM-cisteína; 0,3-1,3 GPa e 2,8-6,0 GPa para a CEM-tirosina (com possíveis transições de fase entre 0,5 - 0,7 GPa e 3,8 – 4,2 GPa e por volta de 1,0 e de 6,0 GPa, respectivamente). Os resultados sugerem que os aminoácidos metilados em estudo indicam ter maior flexibilidade e menor estabilidade estrutural que seus análogos não metilados, devido, provavelmente, à influência da metilação, do anel aromático e do grupo tiol nas interações químicas da CEM-tirosina e CEM-cisteína.

**Palavras-chave:** CEM-cisteína. CEM-tirosina. Espectroscopia Raman. Estudo DFT. Pressão.

## ABSTRACT

Proteinogenic amino acids constitute proteins via peptide bonds. Post-translational modifications of proteins, such as methylation, are a mechanism for genetic code variability and cellular physiology regulation. Thus, the main purpose of this work was to study, using various characterizations (electronic, spectroscopic, structural, thermal, and vibrational), the hydrochlorides of methylated amino acids: L-Cysteine Methyl Ester Hydrochloride (LCMEHCl) and L-Tyrosine Methyl Ester Hydrochloride (LTMEHCl), as a function of pressure and/or temperature, with emphasis on Raman Spectroscopy results. For this objective, the following characterizations were performed: structural by X-Ray Diffraction using the Powder Method and Rietveld Refinement; spectroscopic and vibrational by Raman Spectroscopy (as a function of pressure from 0.0 to 9.0 GPa) and Fourier Transform Infrared Spectroscopy (FTIR) under room conditions (298 K and 1 atm); electronic (Calculation of Frontier Molecular Orbitals – Highest Occupied Molecular Orbital (HOMO) and Lowest Unoccupied Molecular Orbital (LUMO), determination of chemical reactivity indices and Hirshfeld Surfaces,  $d_e$ ,  $d_i$ ,  $d_{\text{Norm}}$  and 2D-fingerprint); thermal characterization by Thermogravimetric Analysis (TGA), Derivative Thermogravimetric Analysis (DTG), Differential Thermal Analysis (DTA) and Differential Scanning Calorimetry (DSC). Computational calculations based on Density Functional Theory (DFT) were performed: with cam-B3LYP and wB97x-D3 functionals and Def2-TZVP basis set (to calculations for the molecules) or LDA-PZ functional (to calculation for the unit cell). Crystals of LCMEHCl and LTMEHCl were obtained with orthorhombic and monoclinic crystal systems and space groups  $P2_12_12_1$  ( $D_2^4$ ) and  $P2_1$  ( $C_2^2$ ), respectively. Additionally, the parameters  $R_p$ ,  $R_{wp}$ , and  $S$  for LCMEHCl were 6.88%, 9.33%, and 1.27, while, for LTMEHCl, they were 6.65%, 9.5%, and 1.48. High-pressure Raman spectroscopy results indicated that LCMEHCl and LTMEHCl possibly undergo continuous reversible conformational modifications within the pressure ranges: 0.0-0.7 GPa and 0.7-4.2 GPa for LCMEHCl, and 0.3-1.3 GPa and 2.8-6.0 GPa for LTMEHCl (with possibly phase transitions between 0.5-0.7 GPa and 3.8-4.2 GPa for LCMEHCl; around 1.0 and 6.0 GPa for LTMEHCl). The results suggest that the methylated amino acids, in this study, seem to have greater flexibility and lower stability than their non-methylated analogues, probably due to the influence of methylation, the aromatic ring, and the thiol group on the chemical interactions of LCMEHCl and LTMEHCl.

**Keywords:** DFT studies. LCMEHCl. LTMEHCl. Pressure. Raman Spectroscopy.

## LISTA DE FIGURAS

- Figura 1** - Estrutura Molecular Básica dos Aminoácidos. Fonte: Adaptado de Petrosyan (2014)[25].....4
- Figura 2** – L-tirosina: (A) Estrutura molecular; (B) Célula unitária. Fonte: Adaptado de Mostad, et al. (1972)[27].....6
- Figura 3** - L-cisteína: (A) Estrutura molecular; (B) Célula unitária. Fonte: Adaptado de Harding e Long (1968) [39].....8
- Figura 4** – Estrutura molecular: (A) Citosina; (B) 5-metilcitosina. Fonte: Adaptado de Parry, Rulands e Reik (2021) [58]. ..... 11
- Figura 5** – Hipermetilação e Hipometilação das ilhas CpG e das regiões epigenéticas do DNA e sua associação com formação de Tumores. Legenda: os círculos vermelhos são fragmentos metilados e os brancos não metilados. Fonte: Adaptado de Pfeifer (2018) [59]..... 12
- Figura 6** – Estrutura molecular: (A) L-tirosina Hidroclorídrica; (B) CEM-tirosina. Fonte: Adaptado de (Michel et. al., 1973) [34] e (Bryndal et al., 2006) [63]..... 14
- Figura 7** – Célula unitária: (A) L-tirosina Hidroclorídrica; (B) CEM-tirosina. Fonte: Adaptado de (Michel, et al., 1973) [34] e (Bryndal, et al., 2006)[63]..... 15
- Figura 8** – Estrutura Molecular: (A) L-cisteína Hidroclorídrica Monohidratada; (B) CEM-cisteína. Fonte: Adaptado de Görbitz (1989) [40] e Chapman (2007) [65]. ..... 17
- Figura 9** – Célula Unitária: (A) L-cisteína Hidroclorídrica Monohidratada; (B) CEM-cisteína. Fonte: Adaptado de Chapman (2007) [65] e Görbitz (1989) [40]..... 18
- Figura 10** – Difratômetro Modelo *Empyrean* da *PANalytical*. Laboratório de Difração de Raios X – LDRX -PPGCM/UFMA.....22
- Figura 11** - Espectrômetro *Horiba Jobin Yvon Tripletmate 64000* (Laboratório de Espectroscopia Vibracional - UFPA). .....23
- Figura 12** - Espectrômetro Vertex 70v da *Bruker*. (Laboratório de Espectroscopia Ótica e Fototérmica II- (LEOF II) - UFMA). .....24
- Figura 13** - (A) e (B): Célula de pressão *Diamond Anvil Cell (DAC)*; (C) e (D): imagens das células de pressão carregadas e ajuste focal, obtida pelo microscópio *Olympus BH40* (ampliação de 20x) para CEM-cisteína e CEM-tirosina (Laboratório de Espectroscopia Vibracional - UFPA). ..... 25
- Figura 14** - Analisador térmico DTG-60 da *Shimadzu Instruments*. (Laboratório de Análise Térmica- (LAT) -PPGCM/UFMA). ..... 26
- Figura 15** - Analisador térmico DSC-60 da *Shimadzu Instruments*. (Laboratório de Análise Térmica- (LAT) -PPGCM/UFMA). .....26

<b>Figura 16</b> - Monocristais: (A) CEM-tirosina (2,4x1,8x0,4 cm) e (B) CEM-cisteína.....	30
<b>Figura 17</b> - Padrão de difração de raios X refinados pelo método de Rietveld para CEM-cisteína.....	31
<b>Figura 18</b> - Padrão de difração de raios X refinados pelo método de Rietveld para CEM-tirosina.....	34
<b>Figura 19</b> – Rede de Ligações de Hidrogênio para a CEM-tirosina vista paralela ao plano a x c.....	35
<b>Figura 20</b> – (A) e (B): Moléculas da L-cisteína Hidroclorídrica Monohidratada e CEM-cisteína no <i>software Crystal Explorer</i> ; Superfícies da L-cisteína Hidroclorídrica Monohidratada: (C) $d_{\text{Norm.}}$ , (E) $d_e$ , (G) $d_i$ . Superfícies da CEM-cisteína: (D) $d_{\text{Norm.}}$ , (F) $d_e$ , (H) $d_i$ . Legenda – As esferas azul claro, amarelo claro, cinza, vermelha e verde representam, respectivamente, átomos de Nitrogênio (N), Enxofre (S); Carbono (C), Oxigênio (O) e Cloro (Cl).....	40
<b>Figura 21</b> – Alguns gráficos <i>2D-fingerprint</i> para a L-cisteína Hidroclorídrica Monohidratada – todas as interações e interações de contatos átomo com átomo (incluindo contatos recíprocos).....	41
<b>Figura 22</b> - Gráficos <i>2D-fingerprint</i> para a CEM-cisteína – todas as interações e interações de contatos átomo com átomo (incluindo contatos recíprocos).....	42
<b>Figura 23</b> - (A) e (B) Moléculas de L-tirosina Hidroclorídrica e CEM-tirosina no <i>software Crystal Explorer</i> ; Superfícies da L-tirosina Hidroclorídrica: (C) $d_{\text{Norm.}}$ , (E) $d_e$ , (G) $d_i$ . Superfícies da CEM-tirosina: (D) $d_{\text{Norm.}}$ , (F) $d_e$ , (H) $d_i$ . Legenda – As esferas azul-claros, cinza, vermelha e verde representam, respectivamente, átomos de Nitrogênio (N), Carbono (C), Oxigênio (O) e Cloro (Cl).....	44
<b>Figura 24</b> - Gráficos <i>2D-fingerprint</i> para L-tirosina Hidroclorídrica – todas as interações e interações de contatos átomo com átomo (incluindo contatos recíprocos).....	45
<b>Figura 25</b> - Gráficos <i>2D-fingerprint</i> para a CEM-tirosina – todas as interações e interações de contatos átomo com átomo (incluindo contatos recíprocos).....	46
<b>Figura 25</b> – (A) Molécula da CEM-cisteína obtida do ChemCraft; Orbitais moleculares: (B) HOMO; (C) LUMO.....	47
<b>Figura 26</b> - (A) Molécula da CEM-tirosina obtida do ChemCraft; Orbitais moleculares: (B) HOMO; (C) LUMO.....	49
<b>Figura 27</b> – Espectros Raman Experimental e Calculados (funcionais cam-B3LYP e wB97x-D3) para a CEM-cisteína: região R1(40-300 $\text{cm}^{-1}$ ).....	53
<b>Figura 28</b> - Espectros Raman Experimental e Calculados (funcionais cam-B3LYP e wB97x-D3) para a CEM-cisteína, regiões: (A) R2(300-700 $\text{cm}^{-1}$ ), (B) R3(700-1000 $\text{cm}^{-1}$ ) e (C) R4(1000-1300 $\text{cm}^{-1}$ ).....	55

<b>Figura 29</b> - Espectros Raman Experimental e Calculados (funcionais cam-B3LYP e wB97x-D3) para a CEM-cisteína, regiões: (A) R5(1300-1800 $\text{cm}^{-1}$ ) e (B) R6(2500-3400 $\text{cm}^{-1}$ ). .....	56
<b>Figura 30</b> – Espectros FTIR Experimental e calculado para a CEM-cisteína. ....	57
<b>Figura 31</b> - Espectros Raman Experimental e Calculado (funcional LDA-PZ) para a CEM-tirosina regiões espectrais: (a) R1(30-300 $\text{cm}^{-1}$ ); (b) R2(300-760 $\text{cm}^{-1}$ ); (c) R3(760-1000 $\text{cm}^{-1}$ ); (d) R4(1000-1300 $\text{cm}^{-1}$ ); (e) R5(1400-1800 $\text{cm}^{-1}$ ) e (f) R6(2600-3450 $\text{cm}^{-1}$ ) .....	62
<b>Figura 32</b> – Espectro FTIR experimental e calculado (funcional LDA-PZ de 400 a 3600 $\text{cm}^{-1}$ para a CEM-tirosina.....	63
<b>Figura 33</b> – Espectro Raman em função da pressão (0,0 – 9,0 GPa) para a CEM-cisteína - região R1(50-300 $\text{cm}^{-1}$ ): (A) em compressão hidrostática; (B) em descompressão hidrostática; (C) Comportamento do número de onda em função da pressão ( $d\omega/dP$ ).....	68
<b>Figura 34</b> - Espectro Raman em função da pressão (0,0 – 9,0 GPa) para a CEM-cisteína - região R2(300-660 $\text{cm}^{-1}$ ): (A) em compressão hidrostática; (B) em descompressão hidrostática; (C) Comportamento do número de onda em função da pressão ( $d\omega/dP$ ). .....	71
<b>Figura 35</b> - Espectro Raman em função da pressão (0,0 – 9,0 GPa) para a CEM-cisteína - região R3(660-1000 $\text{cm}^{-1}$ ): (A) em compressão hidrostática; (B) em descompressão hidrostática; (C) Comportamento do número de onda em função da pressão ( $d\omega/dP$ ). .....	74
<b>Figura 36</b> - Espectro Raman em função da pressão (0,0 – 9,0 GPa) para a CEM-cisteína - região R4(1000-1300 $\text{cm}^{-1}$ ): (A) em compressão hidrostática; (B) em descompressão hidrostática; (C) Comportamento do número de onda em função da pressão ( $d\omega/dP$ ). .....	76
<b>Figura 37</b> - Espectro Raman em função da pressão (0,0 – 9,0 GPa) para a CEM-cisteína - região R5(1400-1800 $\text{cm}^{-1}$ ): (A) em compressão hidrostática; (B) em descompressão hidrostática; (C) Comportamento do número de onda em função da pressão ( $d\omega/dP$ ). .....	78
<b>Figura 38</b> - Espectro Raman em função da pressão (0,0 – 9,0 GPa) para a CEM-cisteína - região R6(2400-3200 $\text{cm}^{-1}$ ): (A) em compressão hidrostática; (B) em descompressão hidrostática; (C) Comportamento do número de onda em função da pressão ( $d\omega/dP$ ). .....	80
<b>Figura 39</b> - Espectro Raman em função da pressão (0,0 – 9,0 GPa) para a CEM -Tirosina - região R1(50-300 $\text{cm}^{-1}$ ): (A) em compressão hidrostática; (B) em descompressão hidrostática; (C) Comportamento do número de onda em função da pressão ( $d\omega/dP$ ). .....	87
<b>Figura 40</b> - Espectro Raman em função da pressão (0,0 – 9,0 GPa) para a CEM -Tirosina - região R2(300-760 $\text{cm}^{-1}$ ): (A) em compressão hidrostática; (B) em descompressão hidrostática; (C) Comportamento do número de onda em função da pressão ( $d\omega/dP$ ). .....	91
<b>Figura 41</b> - Espectro Raman em função da pressão (0,0 – 9,0 GPa) para a CEM -Tirosina - região R3(760-1005 $\text{cm}^{-1}$ ): (A) em compressão hidrostática; (B) em descompressão hidrostática; (C) Comportamento do número de onda em função da pressão ( $d\omega/dP$ ). .....	93

<b>Figura 42</b> - Espectro Raman em função da pressão (0,0 – 9,0 GPa) para a CEM -Tirosina - região R4(1000-1300 $\text{cm}^{-1}$ ): (A) em compressão hidrostática; (B) em descompressão hidrostática; (C) Comportamento do número de onda em função da pressão ( $d\omega/dP$ ). .....	97
<b>Figura 43</b> - Espectro Raman em função da pressão (0,0 – 9,0 GPa) para a CEM -Tirosina - região R5(1540-1840 $\text{cm}^{-1}$ ): (A) em compressão hidrostática; (B) em descompressão hidrostática; (C) Comportamento do número de onda em função da pressão ( $d\omega/dP$ ). .....	99
<b>Figura 44</b> - Espectro Raman em função da pressão (0,0 – 9,0 GPa) para a CEM -Tirosina - região R6(3060-3450 $\text{cm}^{-1}$ ): (A) em compressão hidrostática; (B) em descompressão hidrostática; (C) Comportamento do número de onda em função da pressão ( $d\omega/dP$ ). .....	101
<b>Figura 45</b> – CEM-cisteína curvas: (A) TGA/DTG; (B) DTA e (C) DSC. ....	109
<b>Figura 46</b> – CEM-tirosina curvas: (A) TGA/DTG; (B) TGA-DTA; (C) DSC. ....	111
<b>Figura 47</b> - Representação da Rede, Base e Estrutura Cristalina. Fonte: Adaptado de Kittel (2005)[153]. .....	139
<b>Figura 48</b> – Diagrama de Saturação – Supersaturação. Fonte: Adaptado de Jones [158]. ....	142
<b>Figura 49</b> – Difração de raios X em estrutura cristalina. Fonte: Adaptado de Cullity e Stock (2014) [162]. .....	145
<b>Figura 50</b> - Célula Unitária e parâmetros de rede. Fonte: Adaptado de Cullity e Stock (2014) [162]. .....	146
<b>Figura 51</b> – Representação esquemática do funcionamento de um tubo de raios X. Fonte: Adaptado de Cullity e Stock (2014) [162]. .....	148
<b>Figura 52</b> – Alguns modos normais de vibração para molécula não linear. Fonte: Adaptado de Skoog et al (2008) [177]. .....	151
<b>Figura 53</b> - Diagrama de Jablonski para os espalhamentos Raman e Rayleigh e absorção infravermelha. Fonte: Adaptado de Hollas (2004) [121]. .....	154
<b>Figura 54</b> – Estrutura molecular, Superfícies de Hirshfeld $d_e$ e $d_i$ e impressão digital 2D (2D- <i>fingerprint</i> ) para a Formamida. Fonte: Spackman & McKinnon (2002) [102]. .....	168
<b>Figura 55</b> – Exemplo de Curva DSC evidenciando alguns eventos térmicos. Fonte: Menczel (2009)[233]. .....	172
<b>Figura 56</b> – Princípio de Funcionamento de uma DAC. Fonte: Adaptado de Shen & Mao (2017) [242]. .....	174

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b> – Comparativo entre os Parâmetros de rede, volume da célula unitária e outros dados para L-tirosina Hidroclorídrica e CEM-tirosina.....	16
<b>Tabela 2</b> - Comparativo entre os Parâmetros de rede, volume da célula unitária e outros dados para L-cisteína Hidroclorídrica Monohidratada e CEM- Cisteína. ....	19
<b>Tabela 3</b> - Parâmetros de rede, volume da célula unitária e outros dados para CEM-cisteína. ....	32
<b>Tabela 4</b> – Comparativo entre Comprimento das ligações químicas, ângulos entre as ligações e ângulos diedros para a molécula de CEM-cisteína a partir dos dados do cálculo DFT utilizando funcional cam-B3LYP e conjunto de funções de base Def2-TZVP e da referência que fornece as informações cristalográficas [40]. ....	33
<b>Tabela 5</b> - Parâmetros de rede, volume da célula unitária e outros dados para CEM-tirosina. ....	34
<b>Tabela 6</b> - Parâmetros de rede, volume da célula unitária e outros dados para CEM-tirosina – comparativo entre valores obtidos via cálculo DFT com funcional LDA-PZ e os dados reportados na literatura [63]. ....	35
<b>Tabela 7</b> - Comparativo entre comprimento das ligações químicas e ângulos entre estas para a célula unitária de CEM-tirosina a partir dos dados do cálculo DFT utilizando funcional LDA-PZ e dos dados reportados na referência que fornece as informações cristalográficas sobre este material [63]. ....	37
<b>Tabela 8</b> – Comparativo entre os Índices de Reatividade Química para a CEM-cisteína e CEM-tirosina calculados em função das energias dos orbitais HOMO e LUMO.....	50
<b>Tabela 9</b> – Tentativa de atribuição dos modos normais de vibração observados nos espectros Raman experimentais da CEM-cisteína com base no cálculo teórico DFT com funcionais cam-B3LYP e wB97x-D3 e conjunto de funções de base Def2-TZVP com percentual de vibração determinado por VMARD. ....	58
<b>Tabela 10</b> – Tentativa de atribuição dos modos normais de vibração para os espectros Raman e FTIR Experimentais e Calculados baseados no cálculo consoante a Teoria DFT (funcional LDA-PZ) para CEM-tirosina em condições ambiente de temperatura e pressão (1 atm, 298 K). ....	64
<b>Tabela 11</b> – Coeficientes de ajuste linear ( $\omega = \omega_0 + \Omega P$ ) para as bandas observadas nos espectros Raman da CEM-cisteína de 30 a 3200 $\text{cm}^{-1}$ no intervalo de pressão de 0,0 a 9,0 GPa. ....	83

**Tabela 12** - Coeficientes de ajuste linear ( $\omega = \omega_0 + \Omega P$ ) para as bandas observadas nos espectros Raman da CEM-tirosina de 40 a 3450  $\text{cm}^{-1}$  no intervalo de pressão de 0,0 a 9,0 GPa. .... 103

**Tabela 13** – Índices de Reatividade Química: Fórmula matemática, Interpretação e referência analisada. .... 170

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO.....</b>	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....</b>	<b>3</b>
2.1	Aminoácidos.....	3
2.1.1	<i>L-tirosina</i> .....	5
2.1.2	<i>L-cisteína</i> .....	7
2.2	Haletos e processos biológicos.....	9
2.3	Metilação em materiais orgânicos.....	10
2.4	Cloridrato de Éster Metílico de L-tirosina, Cloridrato de Éster metílico de L-cisteína e seus análogos não metilados.....	13
2.4.1	<i>L-tirosina Hidroclorídrica e Cloridrato de Éster Metílico de L-tirosina</i> .....	13
2.4.2	<i>L-cisteína Hidroclorídrica Monohidratada e Cloridrato de Éster metílico de L-cisteína</i> .....	16
<b>3</b>	<b>PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL.....</b>	<b>20</b>
3.1	Obtenção dos cristais.....	20
3.1.1	Obtenção do Cloridrato de Éster metílico de L-tirosina.....	21
3.1.2	Obtenção do Cloridrato de Éster metílico de L-cisteína.....	21
3.2	Medidas de Difração de Raios X pelo método do pó a temperatura e pressão ambiente (298 K e 1 atm).....	22
3.3	Espectroscopia Raman a temperatura e pressão ambiente (298 K e 1 atm).....	23
3.4	Espectroscopia no Infravermelho com transformada de Fourier-FTIR.....	23
3.5	Espectroscopia Raman em função da pressão.....	24
3.6	Análises Térmicas (TG-DTA, DSC).....	25
3.6.1	<i>Medidas TG-DTA</i> .....	25
3.6.2	<i>Medidas DSC</i> .....	26
3.7	Cálculos Computacionais.....	27
<b>4</b>	<b>RESULTADOS E DISCUSSÃO.....</b>	<b>30</b>
4.1	Cristais obtidos: Cloridrato de Éster Metílico de Cisteína e Cloridrato de Éster Metílico de Tirosina.....	30
4.2	Caracterização por Difração de raios X pelo método do pó à temperatura e pressão ambiente (298 K e 1 atm).....	31
4.2.1	<i>Difração de Raios X pelo método do pó para CEM-cisteína</i> .....	31
4.2.2	<i>Difração de Raios X pelo método do pó para CEM-tirosina</i> .....	34

4.3	Superfícies de Hirshfeld.....	38
4.3.1	<i>Superfícies de Hirshfeld para L-cisteína Hidroclorídrica Monohidratada e para CEM-cisteína.....</i>	<i>38</i>
4.3.2	<i>Superfícies de Hirshfeld para L-tirosina Hidroclorídrica e para CEM-tirosina.....</i>	<i>43</i>
4.4	Orbitais Moleculares de Fronteira e Índices de Reatividade Química .....	47
4.5	Caracterização da CEM-cisteína e CEM-tirosina por Espectroscopia Raman e FTIR à temperatura e pressão ambiente (298 K e 1 atm).....	51
4.5.1	<i>Caracterização da CEM-cisteína por Espectroscopia Raman e FTIR à temperatura e pressão ambiente (298 K e 1 atm).....</i>	<i>52</i>
4.5.2	<i>Caracterização da CEM-tirosina por Espectroscopia Raman e FTIR à temperatura e pressão ambiente (298 K e 1 atm).....</i>	<i>60</i>
4.6	Caracterização por Espectroscopia Raman a altas pressões (da ordem de grandeza do Gigapascal – GPa).....	66
4.6.1	<i>Espectros Raman a altas pressões para CEM-cisteína.....</i>	<i>66</i>
4.6.2	<i>Espectros Raman a altas pressões para CEM-tirosina.....</i>	<i>85</i>
4.6.3	<i>Análise comparativa dos resultados da caracterização por Espectroscopia Raman a altas pressões para CEM-tirosina e CEM-cisteína.....</i>	<i>106</i>
4.7	Caracterização Térmica Comparativa entre CEM-tirosina e CEM-cisteína .....	108
<b>5</b>	<b>CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS.....</b>	<b>114</b>
5.1	Conclusões.....	114
5.2	Perspectivas.....	116
	<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>117</b>
	<b>APÊNDICE A – PRODUÇÃO E DIVULGAÇÃO CIENTÍFICA: Artigos produzidos e participação em eventos e congressos .....</b>	<b>137</b>
	<b>ANEXO A – FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA .....</b>	<b>139</b>
A1.1	Sólidos cristalinos: Conceitos fundamentais.....	139
A1.2	Difração de Raios X e Método de Rietveld .....	144
A1.3	Vibrações moleculares: Conceitos elementares .....	150
A1.4	Espalhamento e Espectroscopia Raman .....	152
A1.5	Espectroscopia no infravermelho com transformada de Fourier (FTIR).....	157
A1.6	Estudo teórico-computacional e Teoria do Funcional da Densidade.....	159
A1.6.1	<i>Teoria do Funcional da Densidade (DFT - Density Functional Theory) .....</i>	<i>159</i>
A1.6.2	<i>Superfícies de Hirshfeld.....</i>	<i>166</i>
A1.6.3	<i>Orbitais moleculares de fronteira e índices de reatividades globais .....</i>	<i>169</i>

A1.7	Análises Térmicas (TG – DTA, DSC).....	170
A1.8	Influência dos parâmetros intensivos da Termodinâmica nas propriedades físicas e químicas dos materiais .....	173

# 1 INTRODUÇÃO

Os aminoácidos têm sido alvo frequente de pesquisas científicas, pois, apresentam papéis importantes em processos biológicos [1,2], aplicabilidade farmacológica [3,4] e tecnológica [5,6]. Alguns deles, por exemplo, exibem propriedades que propiciam seu uso como material ferroelétrico e piezoelétrico [7] e aplicação em dispositivos com propriedades óticas não lineares (NLO, sigla inglesa de *Non-Linear Optical Properties*) [8]. Aminoácidos formam proteínas por meio de ligações peptídicas e participam de processos biológicos como a metilação do ácido desoxirribonucleico (DNA) e outras reações metabólicas [9].

Modificações pós-traducionais das proteínas (permuta de aminoácidos em uma cadeia polipeptídica; adição de grupos funcionais aos aminoácidos por acetilação, fosforilação, metilação, entre outros processos) são mecanismos de variabilidade do código genético e de regulação da fisiologia celular [10]. A metilação de proteínas, em particular, auxilia nos processos celulares de transdução, regulação, ativação, repressão e supressão gênica [10]. Pesquisas sugerem uma relação entre anomalias ocasionadas por modificações pós-traducionais de proteínas e algumas patologias, tais como, desordens neurodegenerativas [11,12]; esclerose múltipla [13,14]; cânceres [15–18]; artrite reumatoide [19,20] e doenças cardiovasculares [21,22].

A influência do processo de metilação em aminoácidos vem sendo estudada, em 2016, por exemplo, relatou-se que a ocorrência de metilação do aminoácido L-lisina, cujas modificações pós-traducionais são mediadas pelas proteínas lisina metiltransferase (PKMTs) e lisina dimetilase (PKDMs), acarretam uma desregulação de PKMTs, relacionadas ao aminoácido L-lisina, podendo ocasionar o desenvolvimento de tumores [23]. Ainda neste contexto, resultados de análise estrutural por difração de raios X e espectroscopia Raman em função da pressão (até 6 GPa) para a glicina metilada (N-metilglicina ou sarcosina, dois polimorfos da dimetilglicina e a N,N,N trimetilglicina ou betaína) foram publicados em 2014 e sugeriram que a metilação dos grupos funcionais de aminoácidos restringe a formação de ligações de hidrogênio e aumenta a mobilidade dos fragmentos moleculares metilados [24].

Dada a relevância científica dos aminoácidos e da metilação em processos biológicos, compreender o papel das ligações de hidrogênio na estabilidade de cristais de aminoácidos metilados se constitui um dos principais objetivos deste trabalho. Efetivamente, este abordou um estudo de propriedades estruturais, vibracionais, eletrônicas e térmicas dos cloridratos metilados dos aminoácidos L-cisteína e L-tirosina; denominados de Cloridrato de Éster

Metílico de L-cisteína (CEM-cisteína) e Cloridrato de Éster Metílico de L-tirosina (CEM-tirosina), por meio experimental e/ou de cálculo computacional.

Foi enfatizada a caracterização estrutural e vibracional por espectroscopia Raman em função da pressão (de 0,0 a 9,0 GPa); dada a importância, biológica, científica e tecnológica dos aminoácidos e do processo de metilação, que realçam a necessidade de compreender suas propriedades estruturais, físicas e químicas, por exemplo. Para tanto, esta tese foi organizada da seguinte forma: Capítulo 2 - Fundamentação Teórica; Capítulo 3 - Procedimentos Experimentais; Capítulo 4 - Resultados e Discussão; Capítulo 5 - Conclusões e Perspectivas.

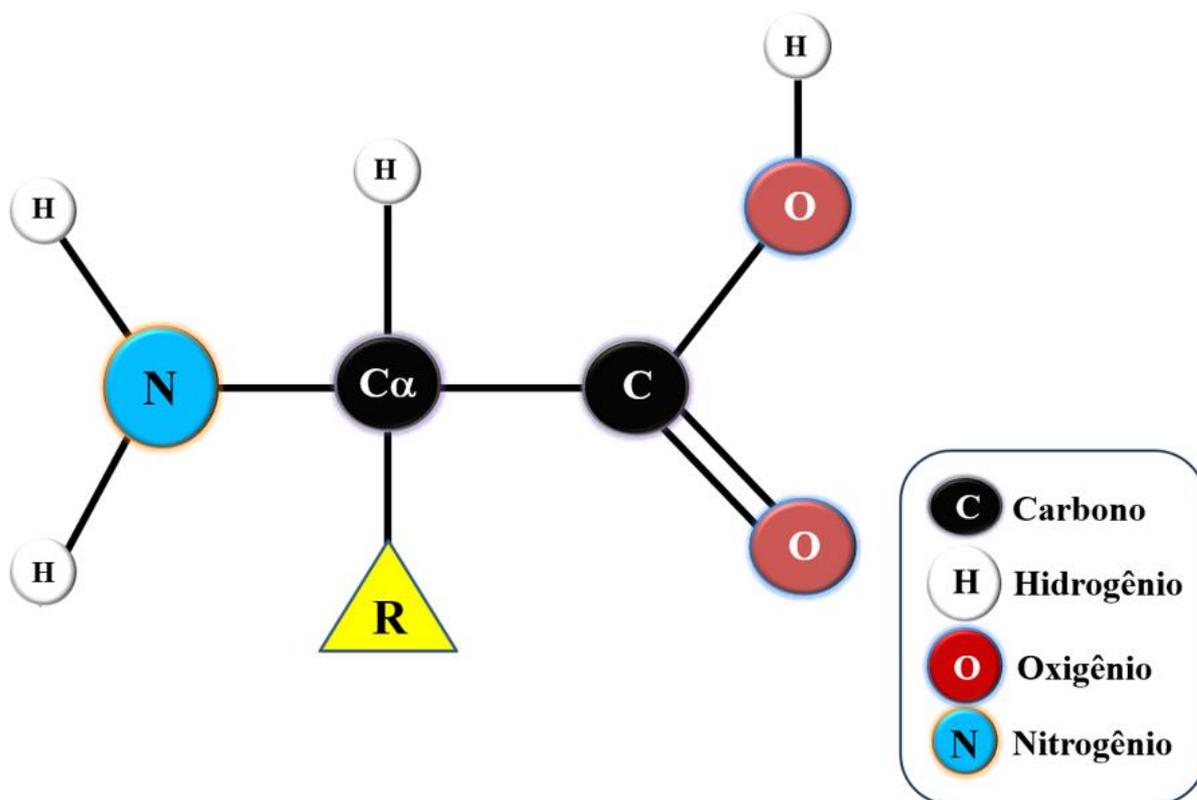
## 2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

Neste capítulo será exposto os fundamentos teóricos e conceituais básicos sobre aminoácidos e o processo de metilação; serão apresentadas algumas informações relativas aos aminoácidos L-cisteína e L-tirosina, bem como, sobre seus cloridratos L-cisteína hidrocloreídrica Monohidratada e L-tirosina hidrocloreídrica, respectivamente. Uma discussão teórica, uma breve descrição do estado da arte e a delimitação do gap de pesquisa com relação aos cloridratos metilados destes aminoácidos (Cloridrato de Éster Metílico de L-tirosina (CEM-tirosina) e Cloridrato de Éster Metílico de L-cisteína (CEM-cisteína) também será apresentada.

No Anexo A deste trabalho encontra-se uma fundamentação teórica básica que possibilitará a compreensão dos procedimentos experimentais e técnicos, bem como, o entendimento inicial necessário para uma interpretação relativamente adequada dos resultados e da discussão apresentada; concernentes ao estudo dos destes cristais de cloridratos de aminoácidos metilados com relação ao processo de formação e obtenção destes, assim como, relativo às técnicas de caracterização utilizadas nesta pesquisa.

### 2.1 Aminoácidos

A definição de aminoácidos vem sofrendo algumas alterações no percurso da história, devido a diversidade de formas (alifáticos, aromáticos, com ou sem heteroátomo, por exemplo) e funcionalidade destes [25]. Eles podem ser definidos como substâncias ou moléculas orgânicas que possuem um átomo de carbono alfa ( $C_{\alpha}$ ) interagindo, por meio de ligações covalentes, com um átomo de hidrogênio, um radical R (grupo de átomos específico para cada aminoácido), um grupo funcional amina ( $NH_2$ ) e um grupo funcional ácido carboxílico ( $COOH$ ), de onde deriva o nome aminoácido [25]. A Figura 1 mostra a estrutura molecular básica dos aminoácidos.



**Figura 1** - Estrutura Molecular Básica dos Aminoácidos. **Fonte:** Adaptado de Petrosyan (2014)[25].

Quanto ao grupo atômico ácido, presente nos aminoácidos naturais, ele pode ser um ácido carboxílico (na L-alanina, por exemplo), mas também, ácido sulfônico ( $\text{SO}_3\text{H}$ , para a taurina, como exemplo), ácido fosfórico ( $\text{PO}_4\text{H}_2$ , para a fosfoetanolamina) e ácido fosfônico ( $\text{PO}_3\text{H}_2$ , entre eles, o 2-aminoetilfosfanato) [26]. Tais materiais podem variar quanto ao número de grupos amins ou de grupos atômicos ácidos, exibindo dois ou mais destes, e, também, podem ter grupos funcionais ligados a outros carbonos da cadeia principal, tais como, o carbono beta ( $\text{C}_\beta$ ) e o carbono gama ( $\text{C}_\gamma$ ); uma exemplificação disto é a  $\beta$  – alanina [26]. Existem mais de 500 tipos de aminoácidos identificados, destes, 20 são proteinogênicos, isto é, são formadores das proteínas nos organismos vivos; aminoácidos proteinogênicos são  $\alpha$ -aminoácidos [25,26].

A quiralidade é um fenômeno no qual o carbono  $\text{C}_\alpha$  liga-se a quatro grupos atômicos diferentes, neste caso, o aminoácido apresentará dois enantiômeros (levogiro L e dextrogiro D), que são imagens espaciais mútuas; o único aminoácido que não exibe estes enantiômeros é a glicina [25]. Os aminoácidos quirais são opticamente ativos e polarizam a luz no sentido horário ou anti-horário (forma dextrogiro D e levogiro L, respectivamente) [25].

Os aminoácidos proteinogênicos, produzidos no organismo, são nomeados não essenciais ou naturais, os restantes são denominados essenciais [25]. Entre os vinte

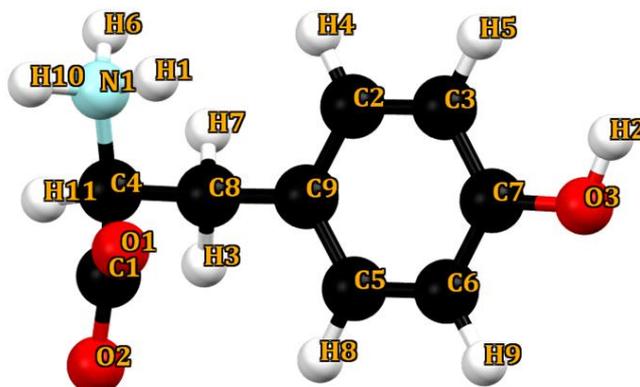
aminoácidos proteinogênicos, oito são apolares (alanina, valina, leucina, isoleucina, prolina, metionina, fenilalanina e triptofano), os demais são polares [25]. Cinco aminoácidos proteinogênicos (glicina, L-leucina, L-isoleucina, L-valina e L-alanina) são alifáticos (sem presença de grupos atômicos em ciclos ou anéis) e sem heteroátomo em seu radical R (os quais são átomos diferentes de carbono ou hidrogênio) [25,26]. Nos subitens seguintes serão abordadas algumas características dos aminoácidos em estudo.

### 2.1.1 *L-tirosina*

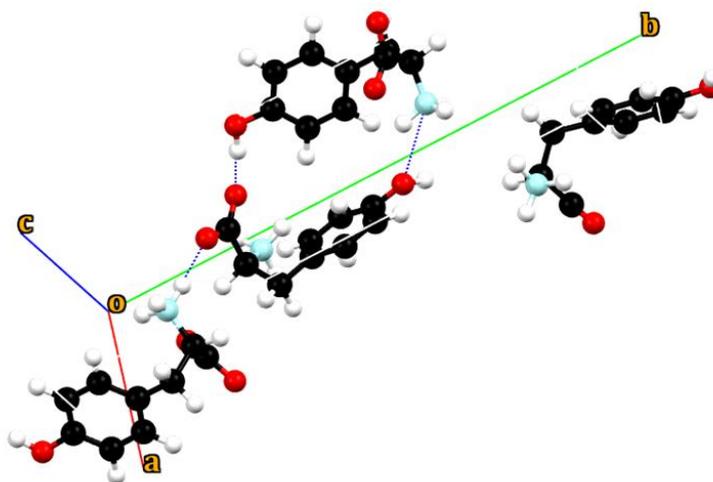
O aminoácido L-tirosina foi isolado, em 1846, da caseína bruta (proteína encontrada no leite de vaca e ovelha, por exemplo) pelo cientista e professor alemão Justus von Liebig (1803-1869) [26]; seu nome deriva da palavra grega *Tyros* que significa queijo, sua estrutura cristalina ortorrômbica, em condições ambiente de temperatura e pressão, foi determinada, a partir de estudos por difração de raios X, em 1972 [25,27]. Ele é um aminoácido proteinogênico natural e polar, sua fórmula química é  $C_9H_{11}NO_2$ , denominado de ácido 2-amino-3-(4-hidroxifenil)-propanoico ou 4-hidroxifenilalanina, com abreviação Tyr ou Y [25,26]. A Figura 2 exibe a estrutura molecular (Figura 2 (A)) e a célula unitária ortorrômbica (Figura 2 (B)) da L-tirosina.

A L-tirosina cristaliza, em condições ambientes de temperatura e pressão, no sistema cristalino ortorrômbico, grupo espacial, em notação de Herman-Mauguin,  $P2_12_12_1$  e  $D_2^4$ , em notação Schoenflies; (a partir de agora, a notação do grupo espacial Herman-Mauguin será dada explicitamente e a Schoenflies entre parênteses, neste caso,  $P2_12_12_1 (D_2^4)$ ); A célula unitária deste aminoácido exibe, também, parâmetros de rede  $a = 6,91 \text{ \AA}$ ,  $b = 21,11 \text{ \AA}$  e  $c = 5,82 \text{ \AA}$ ; o número de moléculas por célula unitária  $Z = 4$ , e a forma molecular é neutra ou zwitteriônica (com grupos  $NH_3^+$  e  $COO^-$ ) [27]. Os valores de pKa da L-tirosina são:  $pKa(COO^-) = 2,20$ ,  $pKa(NH_3^+) = 9,11$ ,  $pKa$  (cadeia lateral ionizada) = 10,07, ponto isoelétrico  $pI = 5,66$  (a 298 K) [26].

### (A) L-Tirosina (Molécula)



### (B) L-Tirosina (Célula unitária)



**Figura 2** – L-tirosina: (A) Estrutura molecular; (B) Célula unitária. **Fonte:** Adaptado de Mostad, et al. (1972)[27].

É perceptível na Figura 2 (A) e (B) que a L-tirosina se apresenta na forma neutra ou zwitteriônica (com carga total nula, grupos  $\text{NH}_3^+$  e  $\text{COO}^-$ ), com o anel aromático (hidroxifenil) e exibe sistema cristalino ortorrômbico com  $Z = 4$  [26,27].

A L-tirosina ( $\text{C}_9\text{H}_9\text{NO}_2$ ), ácido 2-amino-3-(4-hidroxifenil)-propanoico ou 4-hidroxifenilalanina), é um aminoácido não essencial que serve como precursor de algumas substâncias importantes para atividade biológica, tais como, os neurotransmissores das catecolaminas cerebrais norepinefrina (NE) e a dopamina; sua ingestão pode auxiliar em um desempenho satisfatório na realização de exercícios aeróbicos, pode aprimorar o desempenho cognitivo [3,28–31] e reduzir o estresse [32]; e, possivelmente, importante no processo de metabolização da glucose [1,33].

A L-tirosina exibe, em condições ambiente de pressão e temperatura (1 atm e 298 K), sistema cristalino ortorrômbico e grupo espacial  $\text{P2}_1\text{2}_1\text{2}_1$ ; conforme determinação estrutural

publicada em 1973 [34]. Estudos sobre propriedades térmicas (por Análise Termogravimétrica e Análise Térmica Diferencial (TG-DTA, sigla inglesa de *Differential Thermal Analysis*) e Calorimetria Exploratória Diferencial (sigla inglesa de *Differential Scanning Calorimetry - DSC*)), propriedades estruturais (por difração de nêutrons e raios X), espectroscópicas (por espectroscopia Raman, a temperatura ambiente e/ou em função da temperatura), entre outras propriedades já foram reportadas na literatura científica analisada [34–36]. A caracterização estrutural por espectroscopia Raman em função da pressão (1 atm a 5,9 GPa) indicou que a L-tirosina, provavelmente, sofre duas transições de fase estruturais reversíveis em 2,1 e 3,6 GPa com modificações espectrais expressivas na região dos modos de rede e algumas sutis alterações nas regiões dos modos internos [37].

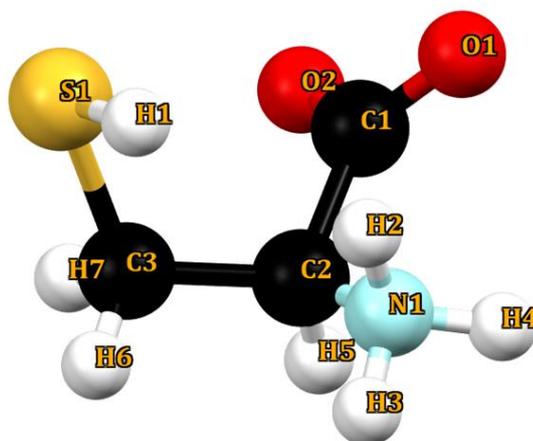
### 2.1.2 L-cisteína

A L-cisteína (ácido 3-tiol-2-amino-propanóico) é um aminoácido proteínogênico semiessencial sulfurado que pode ser obtido por meio da ingestão direta, da degradação da L-metionina e da endopeptidase [26,38]. Ele é um aminoácido neutro e polar que foi isolado em 1884, pelo cientista E. Baumann, como produto da redução da cistina (componente presente nos cálculos biliares) [25,26].

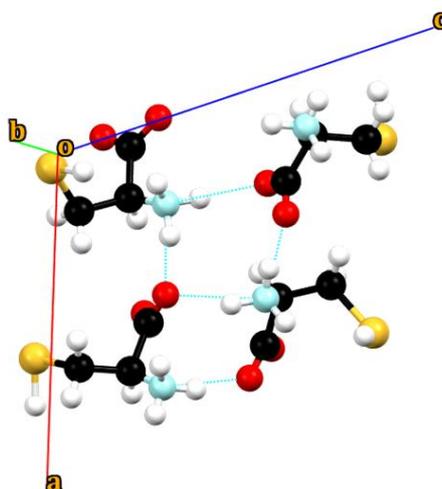
A estrutura cristalina e molecular da L-cisteína ( $\text{HSCH}_2\cdot\text{CH}(\text{NH}_2)\cdot\text{COOH}$ ) foi determinada em 1968, a partir de estudos por difração de raios X, por Harding e Long [39]. Em condições ambiente de temperatura e pressão, a L-cisteína apresenta sistema cristalino monoclinico; grupo espacial  $P2_1$  ( $C_2^2$ ); parâmetros de rede  $a = 11,51 \text{ \AA}$ ,  $b = 5,24 \text{ \AA}$ ,  $c = 9,517 \text{ \AA}$  e  $\beta = 109,13^\circ$  [39]. Este aminoácido exibe unidade assimétrica composta por duas moléculas em forma zwitteriônica que não exibem diferença expressiva quanto a comprimento de ligações e ângulos entre ligações primárias, contudo, diferem conformacionalmente por torção de  $118^\circ$  ao redor do eixo da ligação  $C_\alpha - C_\beta$  e por torção de  $33^\circ$  entorno do eixo da ligação C-  $C_\alpha$  [39]. A Figura 3 (A) e (B) mostra a estrutura molecular e a célula unitária da L-cisteína.

A abreviatura utilizada para o aminoácido cisteína é Cys e seu símbolo é C, além disto, apresenta  $\text{pKa}(\text{COO}^-) = 1,96$ ; o  $\text{pKa}(\text{NH}_3^+) = 8,18$ ;  $\text{pKa}$  (cadeia lateral ionizada) = 10,28 e o  $\text{pI} = 5,07$  (a 303 K) [25,26].

### (A) L-Cisteína (Molécula)



### (B) L-Cisteína (Célula unitária)



**Figura 3** - L-cisteína: (A) Estrutura molecular; (B) Célula unitária. **Fonte:** Adaptado de Harding e Long (1968) [39].

A L-cisteína, como observado na Figura 3 (A e B) é um aminoácido proteínogênico alifático com heteroátomo (átomo de enxofre S no grupo tiol). O Cloridrato de Éster Metílico de L-cisteína, também exibe estrutura molecular alifática com grupo tiol, todavia, apresenta L-cisteína catiônica e grupo carboxílico metilado [40].

A L-cisteína (ácido 3-tiol-2-amino-propanóico), um dos aminoácidos base deste estudo, é um aminoácido sulfurado. A sua estrutura cristalina exibe ligações de hidrogênio do tipo  $\text{SH}\cdots\text{O}$  e são mais fracas que as ligações  $\text{OH}\cdots\text{O}$ ; deste modo, este aminoácido possui moléculas mais conformacionalmente lábeis [41]. Ele é um aminoácido semiessencial e pode ser obtido por meio da ingestão direta, da degradação da L-metionina e da endopeptidase [38]. Pesquisas recentes apontam que um índice adequado de L-cisteína no organismo auxilia na

prevenção e no tratamento de algumas patologias ou estão envolvidas em seus processos biológicos, entre elas, estresse oxidativo [4,42,43]; diabetes tipo 2 [44–46] e doenças neurodegenerativas [38].

A L-cisteína em condições ambiente pode existir na forma monoclinica ou ortorrômbica [47]. Um estudo da L-cisteína ortorrômbica por espectroscopia Raman em função da pressão de 0 a 20,2 GPa, tendo como fluido hidrostático o gás argônio (Ar), reportou duas prováveis transições de fase estruturais entre 1,8-3,6 GPa (provavelmente devido à permuta da predominância das ligações de hidrogênio de SH•••O para SH•••S) e 6,9-7,8 GPa (possivelmente associada a rupturas de ligações de hidrogênio), e atestou que, por volta de 10,0 GPa, as bandas sofreram queda abrupta de intensidade e alargamento acentuado [48].

Um estudo comparativo entre a L-cisteína ortorrômbica e a L-cisteína monoclinica por espectroscopia Raman em função da pressão indicou, para forma monoclinica, a ocorrência de transições de fase estruturais reversíveis sem histerese evidente, por volta de 2,9 e 3,9 GPa, contudo, acompanhada de contínuas modificações na conformação molecular devido à dinâmica de orientação e interação do grupo sulfidril (SH) com os demais, fortemente evidenciado pela expressiva mudança dos modos associados ao estiramento do SH ( $\nu(\text{SH})$ ) e do CS ( $\nu(\text{CS})$ ) [49].

## 2.2 Haletos e processos biológicos

Os halogênios são 6 elementos químicos do Grupo 17 (família VII A) da tabela periódica: flúor - F (Número atômico  $Z = 9$ ); cloro - Cl ( $Z = 17$ ); bromo – Br ( $Z = 35$ ); iodo – I ( $Z = 53$ ); astato – At ( $Z = 85$ ) e tenesso – Ts ( $Z = 117$ ) [50,51]. O nome halogênio origina-se do grego e significa formadores de sais; eles são bastante reativos e, em condições ambiente de temperatura e pressão, existem na forma de íons ou compostos iônicos – flúor e cloro são gasosos, iodo é sólido e bromo é líquido [50]; além disto, exibem reatividade e eletronegatividade relativamente elevadas [50,51]. O nome do elemento cloro, o qual está presente nos materiais em estudo, provém da palavra grega Khlôros e significa amarelo esverdeado. Por ser bastante reativo, ele é encontrado na natureza combinado a outros elementos formando sais, tais como, o cloreto de sódio ( $\text{Na}^+.\text{Cl}^-$ ) [50].

A relevância dos íons haletos para os processos biológicos em organismos vivos baseia-se, entre outros fatores, no equilíbrio ácido-base, necessário para manutenção de condições fisiológicas adequadas, entre elas, o controle do pH sanguíneo e do pH intra e

intercelular [52]. O pH sanguíneo, por exemplo, varia entre 7,32 e 7,42 em condições normais, contudo, algumas patologias - câncer, hipoxia e infarto, podem torná-lo ácido (pH entre 5,5 e 7,0), isso pode alterar a estrutura e funcionalidade de proteínas e interferir na atividade celular e enzimática [52].

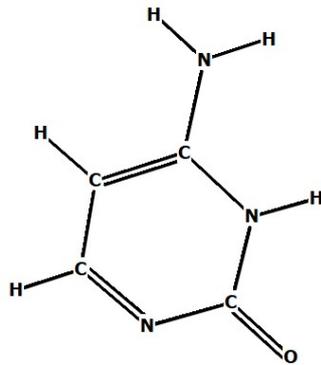
Um processo biológico que pode envolver a participação de íons halletos são os canais iônicos sensíveis a ácidos (sigla inglesa ASICs – *Acid-Sensing Ions Channels*), entre eles, os canais iônicos de  $\text{Na}^+$  e  $\text{H}^+$  e os Canais de prótons ativados por cloretos  $\text{Cl}^-$  (PACs, do inglês, *Proton-Activated Chloride Channel*) [52,53]. Os PACs são importantes para regulação da contração muscular e do volume celular, controle da acidificação das organelas intracelulares, sensibilidade e excitabilidade da membrana celular e transporte do fluido transepitelial [52,53]. O íon  $\text{Cl}^-$  é um dos principais ânions do corpo humano (representa cerca de 70% dos ânions biologicamente ativos) [53].

Nas membranas celulares, poros ou canais proteicos permitem o trânsito de íons  $\text{Cl}^-$  do meio extracelular para intracelular [53]; até mesmo no interior das células, existem canais iônicos entre o meio intracelular e as organelas citoplasmáticas que ajudam a manter o equilíbrio ácido-base e a funcionalidade das células, organelas e organismo [53].

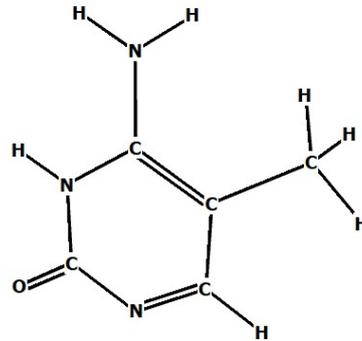
### **2.3 Metilação em materiais orgânicos**

Um processo químico e biológico que pode estar relacionado com os aminoácidos e com a transcrição gênica é a metilação [24,54–56]. Na metilação do DNA, o grupo metil ( $\text{CH}_3$ ) é adicionado, por meio de ligação covalente, à Citosina do dinucleotídeo CpG (citosina e guanina) [15,54,55]. Esta reação, geralmente, é catalisada pela atuação da DNA metiltransferase (DNMT), a qual transfere um grupo metil de um aminoácido (L-metionina presente no S-adenosilmetionina, por exemplo) ou do folato, da colina ou vitamina B12 para o carbono 5 de uma citosina do dinucleotídeo CpG [15,55,57]. A Figura 4 exibe a estrutura molecular da citosina e da 5-metilcitosina.

### (A) Citosina



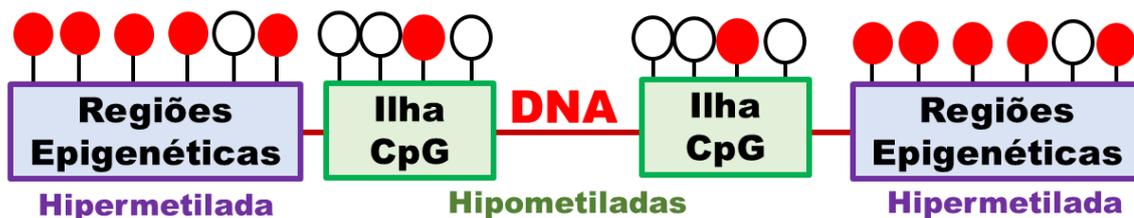
### (B) 5-metilcitosina



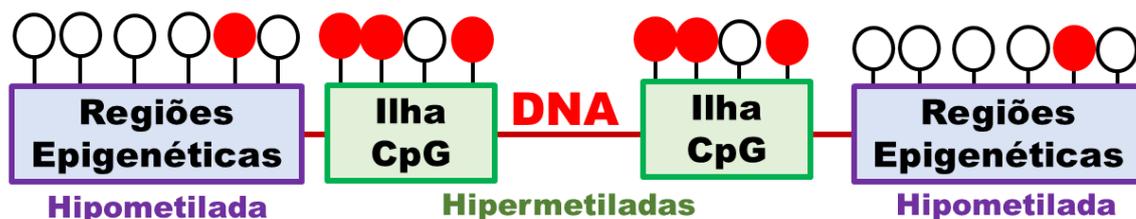
**Figura 4** – Estrutura molecular: (A) Citosina; (B) 5-metilcitosina. **Fonte:** Adaptado de Parry, Rulands e Reik (2021) [58].

A Figura 5 exibe o processo de metilação das ilhas CpG. A metilação do DNA é associada à transcrição gênica [15]. Quando grupos ou ilhas CpG promotores são metilados, a transcrição gênica é comprometida [15,57]. Em condições normais, as ilhas ou grupos CpG promotores (retângulos verdes na Figura 5) não são metilados (evidenciado pelos círculos brancos indicativos de ausência de metilação), o que permite a transcrição gênica; observa-se uma metilação acentuada (círculos vermelhos) de regiões epigenéticas do DNA (retângulos roxos na Figura 5), estas são regiões pertencentes ao epigenoma e diferentes para cada tipo de célula [58,59]. Em condições anormais, as ilhas CpG são hipermetiladas e as regiões epigenéticas são hipometiladas, isto dificulta a transcrição gênica e pode acarretar uma desordem neste processo, a qual, possivelmente, resulta na proliferação de células cancerígenas (aparecimento de tecidos tumorais).

## Tecido Normal



## Tecido Tumoral



**Figura 5** – Hipermetilação e Hipometilação das ilhas CpG e das regiões epigenéticas do DNA e sua associação com formação de Tumores. **Legenda:** os círculos vermelhos são fragmentos metilados e os brancos não metilados. **Fonte:** Adaptado de Pfeifer (2018) [59].

Modificações pós-traducionais das proteínas (permuta de aminoácidos em uma cadeia polipeptídica; adição de grupos funcionais aos aminoácidos por acetilação, fosforilação, metilação, entre outros processos) é um mecanismo de variabilidade do código genético e de regulação da fisiologia celular [10]. A metilação de proteínas auxilia nos processos celulares de transdução, regulação, ativação, repressão e supressão gênica [10]. Pesquisas sugerem uma relação entre anomalias ocasionadas por modificações pós-traducionais de proteínas e algumas patologias, dentre elas, desordens neurodegenerativas [11,12], esclerose múltipla [13,21], cânceres [16–18]; artrite reumatoide [19,20] e doenças cardiovasculares [21,22]. Observa-se que a metilação, assim como, a interação com ânions haletos interfere em diversos processos químicos e biológicos do organismo. Estruturas formadas por aminoácidos metilados e por haletos, cujas estabilidades se deve, principalmente, a uma rede de ligações de hidrogênio, fornecem valiosas informações sobre as interações entre as unidades moleculares. Deste modo, os subitens seguintes discutirão alguns aspectos sobre aminoácidos clorados e metilados estudados neste trabalho.

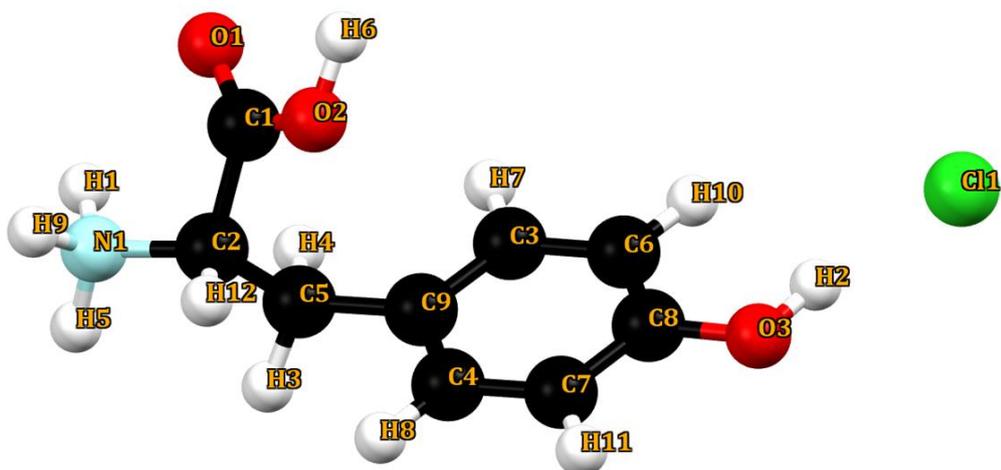
## 2.4 Cloridrato de Éster Metílico de L-tirosina, Cloridrato de Éster metílico de L-cisteína e seus análogos não metilados

Os cloridratos de aminoácidos metilados em estudo (CEM-cisteína e CEM-tirosina) apresentam algumas caracterizações reportadas: A CEM-cisteína (*L-cysteine methyl ester hydrochloride* – sigla inglesa - LCMEHCl), que apresenta fórmula química  $C_4H_{10}ClNO_2S$ , sistema cristalino ortorrômbico, grupo espacial  $P2_12_12_1$  e número de bases por célula unitária -  $Z = 4$  [40], possui resultados de medidas de difração de raios X, Espectroscopia Raman e FTIR, a temperatura ambiente, e de Espectroscopia Raman amplificada por superfície (*Surface-Enhanced Raman Spectroscopy* –SERS) [60–62]; a CEM-tirosina (*L-Tyrosine methyl ester hydrochloride* – sigla inglesa LTMEHCl) é um sal orgânico de fórmula química  $C_{10}H_{14}NO_3^+.Cl^-$ , exibe grupo espacial  $P2_1 (C_2^2)$  e número de moléculas por célula unitária  $Z = 2$  [63], ele não apresenta caracterização estrutural, térmica e vibracional reportada na literatura científica analisada. Os análogos não metilados da CEM-cisteína e CEM-tirosina, L-cisteína hidrocloreídrica monohidratada e L-tirosina hidrocloreídrica exibem caracterização estrutural e vibracional por espectroscopia Raman em função da pressão reportados em trabalhos recentes [47,64]. Os subitens seguintes abordam algumas informações sobre estes materiais.

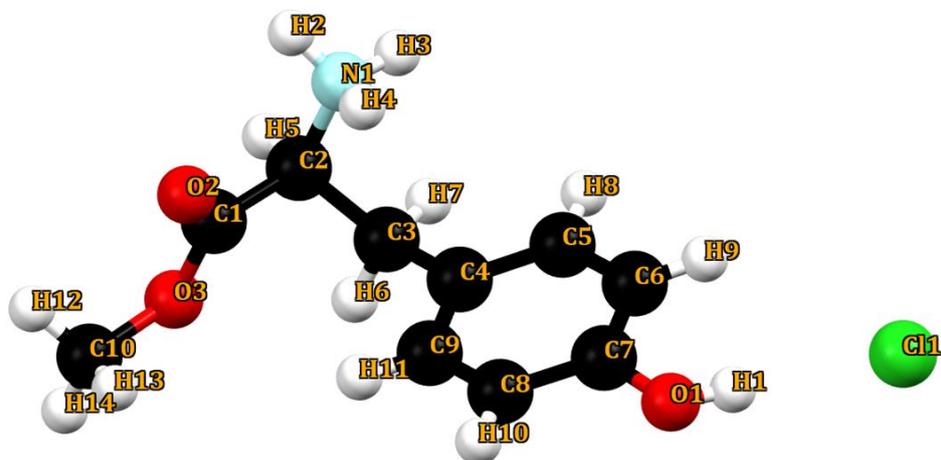
### 2.4.1 L-tirosina Hidrocloreídrica e Cloridrato de Éster Metílico de L-tirosina

A Figura 6 mostra a estrutura molecular da L-tirosina hidrocloreídrica (Fig. 6 (A)) e do Cloridrato de Éster Metílico de L-tirosina (CEM-tirosina) (Fig. 6 (B)). Percebe-se que, ambas as moléculas exibem o ânion cloro ( $Cl^-$ ), o grupo hidroxifenil e a amina protonada ( $NH_3^+$ ), constituindo um sal orgânico, em que a estrutura referente ao aminoácido se encontra na forma catiônica [34,63]. A CEM-tirosina exibe a substituição do hidrogênio presente na hidroxila do grupo carboxílico por um grupo metil, portanto, em termos de estrutura molecular, equivale a L-tirosina hidrocloreídrica em sua forma metilada.

### (A) L-Tirosina Hidroclorídrica



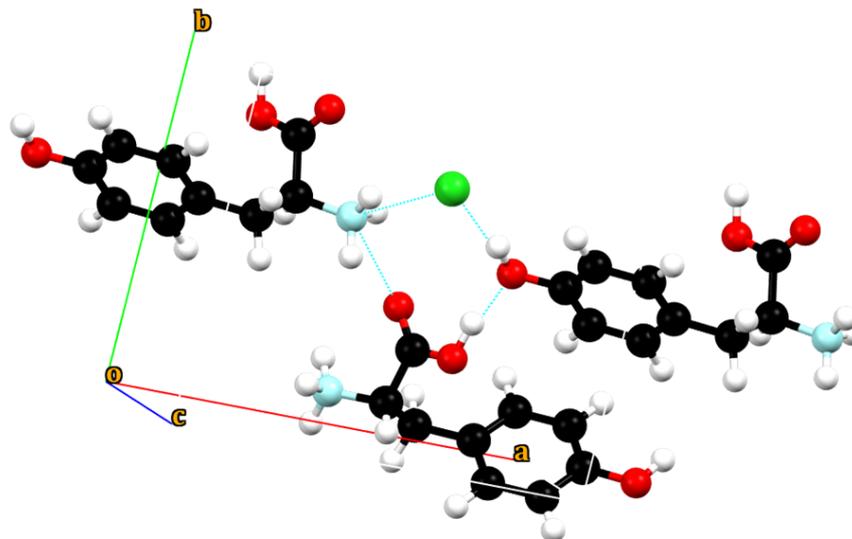
### (B) CEM-Tirosina



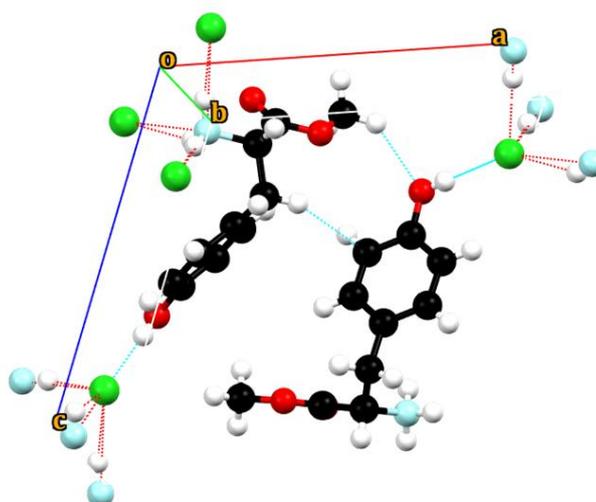
**Figura 6** – Estrutura molecular: (A) L-tirosina hidroclorídrica; (B) CEM-tirosina. **Fonte:** Adaptado de (Michel et. al., 1973) [34] e (Bryndal et al., 2006) [63].

A Figura 7 (A) e (B) mostra a célula unitária da L-tirosina hidroclorídrica e da CEM-tirosina, respectivamente. Observa-se que estes exibem fortes ligações de hidrogênio do tipo  $\text{NH}\cdots\text{Cl}^-$  e  $\text{OH}\cdots\text{Cl}^-$ , entretanto, apenas a L-tirosina hidroclorídrica, exibe ligações do tipo  $\text{NH}\cdots\text{O}$  e  $\text{OH}\cdots\text{O}$  enquanto, somente a CEM-tirosina apresenta fracas ligações  $\text{CH}\cdots\text{O}$  [34,63].

### (A) L-Tirosina Hidroclorídrica (Célula)



### (B) CEM-Tirosina (Célula)



**Figura 7** – Célula unitária: (A) L-tirosina hidroclorídrica; (B) CEM-tirosina. **Fonte:** Adaptado de (Michel, et al., 1973) [34] e (Bryndal, et al., 2006)[63].

A Tabela 1 expõe um comparativo entre as informações cristalográficas da L-tirosina hidroclorídrica e da CEM-tirosina. Estes materiais apresentam grupo espacial  $P2_1 (C_2^2)$  e número de moléculas por célula unitária  $Z = 2$  [34,63].

**Tabela 1** – Comparativo entre os Parâmetros de rede, volume da célula unitária e outros dados para L-tirosina hidrocloreídrica e CEM-tirosina.

Parâmetro	L-tirosina hidrocloreídrica [34]	CEM-tirosina [63]
$a(\text{Å})$	11,083(5)	9,943(3)
$b(\text{Å})$	9,041(4)	5,351(2)
$c(\text{Å})$	5,099(3)	11,154(3)
$V(\text{Å}^3)$	510,66(9)	572,2(3)
$\beta$ (graus)	91,82(3)	105,38(3)
Grupo Espacial	P2 <sub>1</sub> (C <sub>2</sub> <sup>2</sup> )	P2 <sub>1</sub> (C <sub>2</sub> <sup>2</sup> )
Número de moléculas por célula unitária (Z)	2	2

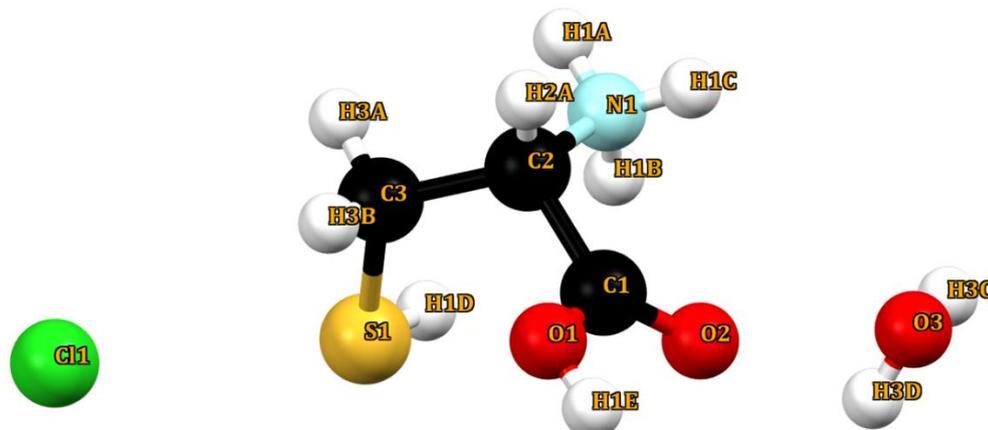
**Legenda** - Simbologia utilizada para os parâmetros reportados:  $a$ ,  $b$  e  $c$ , são os parâmetros de rede;  $V$  é o volume da célula unitária e  $\beta$  é um dos ângulos entre os eixos da célula unitária.

O Cloridrato de Éster Metílico de L-tirosina - CEM-tirosina (*L-Tyrosine methyl ester hydrochloride* – sigla inglesa LTMEHCl) é um sal orgânico de fórmula química C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>NO<sub>3</sub><sup>+</sup>.Cl<sup>-</sup>[63]. Como observado na Figura 7(B), a CEM-tirosina exhibe ligações intermoleculares do tipo ligações de hidrogênio Cl<sup>-</sup>•••NH e Cl<sup>-</sup>•••OH; cada ânion Cl<sup>-</sup> atua comoceptor de três ligações de hidrogênios com os grupos amina protonado [63]. Uma ligação N-H1•••N•••Cl<sup>-</sup> é comum a dois motivos adjacentes do anel aromático formando uma estrutura em escada (do inglês ‘*puckered ladder*’); a quarta ligação de hidrogênio O1-H1•••Cl<sup>-</sup> ocorre entre o ânion Cl<sup>-</sup> e a hidroxila OH do hidroxifenil [63]. A participação da hidroxila na rede de ligações de hidrogênio acarreta a formação de camadas moleculares bidimensionais antiparalelas contendo o grupo éster catiônico e os ânions Cl<sup>-</sup> [63].

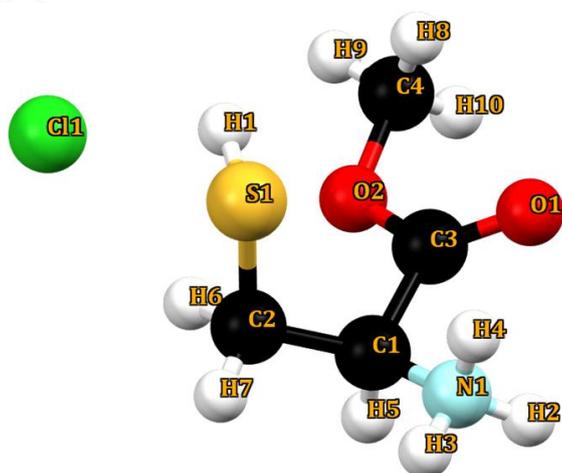
#### 2.4.2 *L-cisteína Hidrocloreídrica Monohidratada e Cloridrato de Éster metílico de L-cisteína*

A Figura 8 apresenta a estrutura molecular da L-cisteína hidrocloreídrica monohidratada (Fig. 8 (A)) e do Cloridrato de Éster Metílico de L-cisteína (CEM-cisteína) (Fig. 8 (B)). Nota-se que, o grupo metil, semelhante ao observado para a CEM-tirosina, substituiu o hidrogênio da hidroxila que estava presente no grupo ácido carboxílico; porém, a estrutura da L-cisteína hidrocloreídrica monohidratada contém uma molécula de água, a qual é ausente na CEM-cisteína [40,65]. Além disso, a CEM-cisteína apresenta um grupo tiol, enquanto, a CEM-tirosina é não sulfurada.

### (A) L-Cisteína Hidroclorídrica Monohidratada



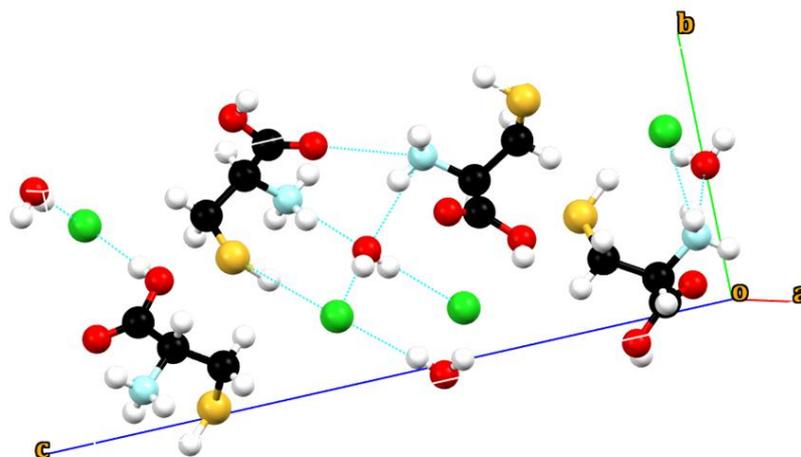
### (B) CEM-Cisteína



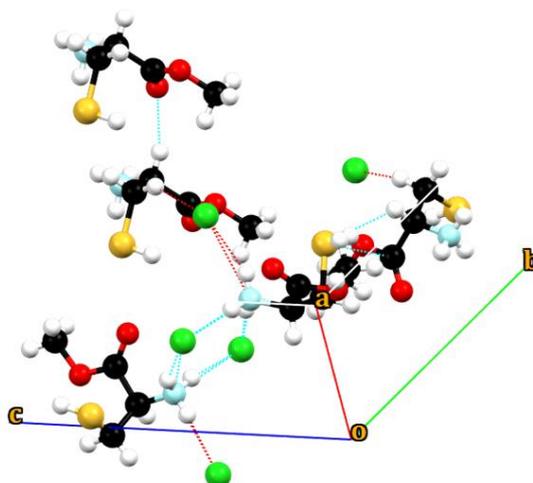
**Figura 8** – Estrutura Molecular: (A) L-cisteína hidroclorídrica monohidratada; (B) CEM-cisteína. **Fonte:** Adaptado de Görbitz (1989) [40] e Chapman (2007) [65].

A Figura 9 mostra as células unitárias para a L-cisteína hidroclorídrica monohidratada (Fig. 9 (A)) e para CEM-cisteína (Fig. 9 (B)). Observa-se que, estes materiais exibem fortes ligações de hidrogênio do tipo  $\text{NH}\cdots\text{Cl}^-$  e  $\text{SH}\cdots\text{Cl}^-$ , entretanto, apenas a L-cisteína hidroclorídrica Monohidratada contém ligações do tipo  $\text{NH}\cdots\text{O}$  (realizada entre o hidrogênio do grupo amina e o oxigênio da água) e  $\text{OH}\cdots\text{Cl}^-$  (entre a molécula de água e o ânion  $\text{Cl}^-$ ), ao passo que, somente para CEM-cisteína foram reportadas ligações do tipo  $\text{C1H}\cdots\text{O1}$  [40,47,65].

## (A) L-Cisteína Hidroclorídrica Monohidratada (Célula)



## (B) CEM-Cisteína (Célula)



**Figura 9** – Célula Unitária: (A) L-cisteína hidroclorídrica monohidratada; (B) CEM-cisteína. **Fonte:** Adaptado de Chapman (2007) [65] e Görbitz (1989) [40].

A Tabela 2 mostra uma comparação entre as informações cristalográficas da L-cisteína hidroclorídrica monohidratada e da CEM-cisteína; estes materiais exibem grupo espacial  $P2_12_12_1$  ( $D_2^4$ ), e número de moléculas por célula unitária  $Z = 4$  [40,47,65]. Na CEM-cisteína uma interação de Van der Waals entre SH e  $Cl^-$  é relativamente forte, pois, apesar de haver uma interação entre SH e o átomo O1, esta, também, não configura uma ligação de hidrogênio e sim uma interação de Van der Waals fraca; o grupo SH não participa, conforme o autor, de ligações de hidrogênio, apenas interações de Van der Waals de magnitudes variadas de força de interação [40]. O ângulo de torção entre N1-C1-C3-O2 é, aproximadamente  $180^\circ$ , isto significa que o grupo amina está praticamente no mesmo plano que o grupo éster [40].

**Tabela 2** - Comparativo entre os Parâmetros de rede, volume da célula unitária e outros dados para L-cisteína Hidroclorídrica Monohidratada e CEM- Cisteína.

<b>Parâmetro</b>	<b>L-cisteína Hidroclorídrica Monohidratada [65]</b>	<b>CEM-cisteína [40]</b>
$a(\text{Å})$	5,458(9)	5,128(1)
$b(\text{Å})$	7,157(11)	11,779(2)
$c(\text{Å})$	19,389(3)	13,498(2)
$V(\text{Å}^3)$	757,39(1)	815,3(2)
<b>Grupo Espacial</b>	$P2_12_12_1 (D_2^4)$	$P2_12_12_1 (D_2^4)$
<b>Número de moléculas por célula unitária (Z)</b>	4	4

**Legenda** - Simbologia utilizada para os parâmetros reportados:  $a$ ,  $b$  e  $c$ , são os parâmetros de rede;  $V$  é o volume da célula unitária.

### 3 PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL

Neste capítulo será apresentada uma descrição dos procedimentos experimentais empregados na síntese e caracterização dos cristais de Cloridrato de Éster Metílico de L-tirosina (CEM-tirosina) e Cloridrato de Éster Metílico de L-cisteína (CEM-cisteína). Os processos utilizados para caracterização das propriedades estruturais, vibracionais e térmicas destes materiais podem ser interpretados com a utilização dos conceitos e formulações matemáticas descritos na Fundamentação Teórica do capítulo 2.

A síntese dos cristais em estudo ocorreu no Laboratório de espectroscopia Raman (LER) e o processo de crescimento de cristais foi realizado no Laboratório de espectroscopia Raman (LER) e na sala de crescimento de cristais do Laboratório de difração de raios X (LDRX). A medida relativa à caracterização estrutural por difração de raios X à temperatura ambiente foi realizada no Laboratório de difração de raios X (LDRX). As medidas de espectroscopia FTIR foram desenvolvidas no Laboratório de Espectroscopia Ótica e Fototérmica II (LEOF II). As análises térmicas (TG-DTA e DSC) foram realizadas no Laboratório de Análise Térmica (LAT). As medidas de Espectroscopia Raman a temperatura e pressão ambiente (298 K, 1 atm) foram realizadas no Laboratório de Espectroscopia Raman (LER) e/ou no Laboratório de Espectroscopia Vibracional do Programa de Pós-Graduação em Física da Universidade Federal do Pará (UFPA) – Campus Belém. Os laboratórios mencionados acima se localizam nas dependências da Unidade de Preparação e Caracterização de Materiais (UPCM) da Universidade Federal do Maranhão (UFMA) – Campus Imperatriz II/ Unidade Avançada (Bairro Bom Jesus) ou na Universidade Federal do Pará (UFPA) - Campus Belém.

As medidas de Espectroscopia Raman em função da pressão (da ordem de grandeza do GigaPascal – GPa) foram realizadas no Laboratório de Espectroscopia Vibracional do Programa de Pós-Graduação em Física da Universidade Federal do Pará (UFPA) – Campus Belém.

#### 3.1 Obtenção dos cristais

O processo de crescimento dos cristais de cloridrato de éster metílico de L-cisteína (CEM-cisteína) e de cloridrato de éster metílico de L-tirosina (CEM-tirosina) (ambos da *Sigma Aldrich* com grau de pureza de 98%) aconteceu a partir do uso do método de

evaporação lenta do solvente conforme descrito na literatura científica sobre estes materiais [40,63,66].

### 3.1.1 Obtenção do Cloridrato de Éster metílico de L-tirosina

Soluções saturadas de CEM-tirosina foram preparadas em solvente água deionizada (3g do soluto em 45 mL de solvente, aproximadamente). As soluções foram postas em um aquecedor-agitador magnético digital (marca AREC - *Velp Scientifica*) a 45°C (318 K) e 200 RPM por 3 horas. Posteriormente, ocorreu o resfriamento a uma taxa de 5°C (5 K) a cada 20 minutos até atingir a temperatura de 25°C (298 K). Foi realizado o processo de filtração utilizando papel filtro para eliminação de impurezas ou resíduos suspensos nas soluções, e a medição do pH (2,15 a 25 °C (298K)) foi realizada utilizando o pHmetro HI 2221 (pH/ORP *Meter*) da *Hanna Instruments*.

Após isso, a solução foi colocada em béquer de vidro e coberta com filme de polietileno com 3 furos de aproximadamente 1 mm de diâmetro cada, no intuito de ocasionar o processo de evaporação lenta do solvente. Algumas soluções foram postas em uma estufa (marca *Ethiktechnology*) com temperatura média de 308 K (35 °C), outras foram mantidas em temperatura ambiente (aproximadamente 25 °C – 298 K), a fim de verificar se a influência de diferentes parâmetros termodinâmicos dos ambientes de crescimento de cristais afetou o processo de obtenção destes. Em 3 meses foram obtidos monocristais de CEM-tirosina.

### 3.1.2 Obtenção do Cloridrato de Éster metílico de L-cisteína

Soluções saturadas de CEM-cisteína foram preparadas tendo como solvente uma mistura de metanol e água deionizada (1:1) (2,03 g do soluto em 60 mL de solvente). As soluções foram postas em um aquecedor-agitador magnético digital (marca AREC- *Velp Scientifica*) a 40°C (313 K) e 400 RPM por 05 horas e 40 minutos. Em seguida, houve o resfriamento a uma taxa de 5°C (5 K) a cada 20 minutos até a temperatura de 25°C (298 K). Depois, foi executado o processo de filtração, utilizando papel filtro para eliminação de impurezas ou resíduos suspensos nas soluções, e a medição do pH (2,71 a 23,5 °C (296,5 K)) ocorreu com uso do pHmetro HI 2221 (pH/ORP *Meter*) da *Hanna Instruments*.

Posteriormente, as soluções foram colocadas em béqueres de vidro e cobertas com filme de polietileno com 4 furos com cerca de 1 mm de diâmetro cada. Algumas soluções foram deixadas em uma estufa (marca *Ethiktechnology*) a 308 K (35 °C), com temperatura média de 35°C (308 K) e outras mantidas em temperatura ambiente (cerca de 25 °C – 298 K). Em 2 meses foram obtidos monocristais de CEM-cisteína.

### 3.2 Medidas de Difração de Raios X pelo método do pó a temperatura e pressão ambiente (298 K e 1 atm)

Os cristais dos materiais orgânicos estudados tiveram estruturas cristalinas analisadas com o uso do difratômetro modelo *Empyrean* da *PANalitical* (40 kV e 30mA) (Figura 10), na geometria Bragg-Brentano com passo angular de  $0,02^\circ$  a cada 2 segundos; valor de  $2\theta$  no intervalo de  $5^\circ$  a  $50^\circ$  e radiação  $\text{CuK}\alpha$  ( $\lambda = 1,5418 \text{ \AA}$ ). As amostras foram pulverizadas e colocadas em porta amostra de vidro para medidas de difração de raios X a temperatura ambiente ( $25^\circ\text{C} - 298 \text{ K}$ ).



**Figura 10** – Difratômetro Modelo *Empyrean* da *PANalitical*. Laboratório de Difração de Raios X – LDRX - PPGCM/UFMA.

Os dados obtidos serviram para o refinamento estrutural por meio do método de Rietveld [67], utilizando o *software General Structure Analysis System (GSAS)* [68]. Os dados experimentais obtidos (Padrão de difração das amostras) foram comparados aos fornecidos no arquivo de informações cristalográficas - CIF (*Crystallographic Information File*) obtidos na base de dados cristalográficos - COD (*Crystallography Open Database*) ou no banco de dados cristalográficos - CCDC (*Cambridge Crystallographic Data Centre*).

### 3.3 Espectroscopia Raman a temperatura e pressão ambiente (298 K e 1 atm)

As medidas de espectroscopia Raman a pressão e temperatura ambiente (1 atm e 298 K) para a CEM-tirosina e a CEM-cisteína foram realizadas utilizando o espectrômetro *Horiba Jobin Yvon Triplemate 64000* exposto na Figura 11. Ele conta com um sistema micro-Raman que exibe um microscópio Olympus BH40 de lente objetiva com ampliação de 20x, distância focal de 26,5 mm e abertura numérica de 0,25. Devido ao ajuste das fendas foi possível uma resolução espectral de  $2\text{ cm}^{-1}$ . A fonte de excitação foi um laser de Argônio/Criptônio resfriado a água por ressonador rápido, modelo *Innova 70C Spectrum* da *Coherent*, operando na linha de 532 nm, coletado na geometria de retroespalhamento (*backscattering*). A potência do laser e o número e tempo das acumulações para a CEM-cisteína foram 20 mW e 2 x 30s e para a CEM-tirosina foram 20 mW e 1 x 25s.



**Figura 11** - Espectrômetro *Horiba Jobin Yvon Triplemate 64000* (Laboratório de Espectroscopia Vibracional - UFPA).

### 3.4 Espectroscopia no Infravermelho com transformada de Fourier-FTIR

As medidas em Espectroscopia no Infravermelho com transformada de Fourier (*Fourier Transform Infrared Spectroscopy – FTIR*) foram realizadas no espectrômetro *Vertex 70v* da *Bruker*, apresentado na Figura 12. As amostras em estudo foram pulverizadas e prensadas (com aplicação de oito toneladas durante 30 segundos) na relação de 1% do material cristalino pulverizado (2 mg de CEM-tirosina ou CEM-cisteína) e 99% de Brometo de Potássio - KBr (198 mg). A obtenção dos espectros foi em 15 ciclos (*scans*). A resolução

espectral era  $4\text{ cm}^{-1}$  e o intervalo espectral de  $400$  a  $4000\text{ cm}^{-1}$ , na região do infravermelho médio (*Mid-Infrared*).

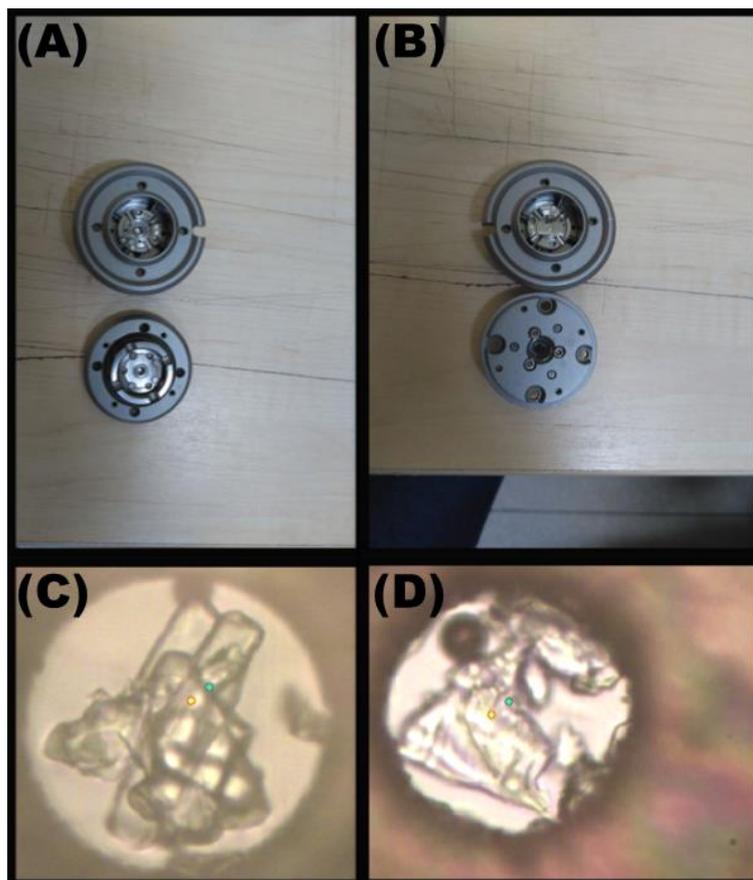


**Figura 12** - Espectrômetro Vertex 70v da Bruker. (Laboratório de Espectroscopia Ótica e Fototérmica II- (LEOF II) - UFMA).

### 3.5 Espectroscopia Raman em função da pressão

As medidas em espectroscopia Raman em função da pressão foram desenvolvidas para os monocristais de CEM-cisteína e CEM-tirosina entre  $1\text{ atm}$  a  $9,0\text{ GPa}$  no mesmo espectrômetro descrito para medida em condições ambiente (*Horiba Jobin Yvon Triplemate 64000*). Para a CEM-cisteína a potência do laser foi de aproximadamente  $25\text{ mW}$  e as medidas para cada espectro ocorreram em 2 acumulações de 60 segundos. Para a CEM-tirosina a potência do laser foi cerca de  $30\text{ mW}$  e as medidas para cada espectro ocorreram em 2 acumulações de 50 segundos.

Foi utilizada uma célula de pressão com bigornas de diamante - *Diamond Anvil Cell* (DAC) (Figura 13(A) e 13(B)) perfurada por eletroerosão. Em seguida, houve o carregamento da célula (Figura 13(C) e 13(D)) em que os fragmentos monocristalinos de CEM-cisteína e CEM-tirosina foram inseridos (relevos com bordas definidas e brilho acentuado), os rubis (círculos avermelhados ou escurecidos) e o fluido hidrostático (óleo mineral Nujol).



**Figura 13** - – (A) e (B): Célula de pressão *Diamond Anvil Cell* (DAC); (C) e (D): imagens das células de pressão carregadas e ajuste focal, obtida pelo microscópio *Olympus BH40* (ampliação de 20x) para CEM-cisteína e CEM-tirosina (Laboratório de Espectroscopia Vibracional - UFPA).

### 3.6 Análises Térmicas (TG-DTA, DSC)

As análises térmicas TG-DTA e DSC foram realizadas para a CEM-cisteína e CEM-tirosina com intuito de caracterizá-los quanto sua estabilidade térmica. Caso os resultados das análises térmicas (TG-DTA, DSC) revelem a ocorrência de eventos térmicos indicativos de modificações estruturais destes cristais (transformações ou transições de fase), poderão ser realizadas medidas em espectroscopia Raman a altas temperaturas (acima de 25 °C – 298 K) ou de difração de raios X em função do incremento da temperatura.

#### 3.6.1 Medidas TG-DTA

As análises térmicas TG-DTA foram feitas a fim de se investigar as propriedades térmicas dos cristais de CEM-cisteína e CEM-tirosina com uso do analisador térmico modelo DTG-60 da *Shimadzu Instruments* (Figura 14). Ele exibe balança tipo “*top plan*” de guia diferencial paralela, com dois termopares (um para a amostra e outro para referência). Os

parâmetros experimentais para as medidas TG-DTA foram: cadinho de alumina; fluxo de gás de 100 mL/min; atmosfera de nitrogênio, razão de aquecimento de 10 K/min, intervalo de temperatura de 298 a 1173 K; além disso, a massa de CEM-cisteína e de CEM-tirosina empregada nas medições foram de 5,379 mg e 4,462 mg.



**Figura 14** - Analisador térmico DTG-60 da *Shimadzu Instruments*. (Laboratório de Análise Térmica- (LAT) - PPGCM/UFMA).

### 3.6.2 *Medidas DSC*

As medidas das curvas DSC para ambos os materiais foram realizadas no Calorímetro Diferencial de Varredura DSC – 60 da *Shimadzu Instruments* (princípio de funcionamento por fluxo de calor), mostrado na Figura 15. A análise térmica DSC teve parâmetros instrumentais (razão de aquecimento, atmosfera e fluxo de gás) análogos aos descritos para as análises TG-DTA; contudo, os cadinhos foram de alumínio e a massa utilizada foi de 2,160 mg e 2,040 mg para CEM-cisteína e CEM-tirosina, em respectivo.



**Figura 15** - Analisador térmico DSC-60 da *Shimadzu Instruments*. (Laboratório de Análise Térmica- (LAT) - PPGCM/UFMA).

### 3.7 Cálculos Computacionais

Os cálculos teóricos feitos para as moléculas destes materiais (em meio vácuo), foram realizados utilizando o software Orca 4.2.0 [69]. Os cálculos DFT foram realizados por meio do uso do funcional cam-B3LYP e wB97x-D3 com conjunto de funções de base Def2-TZVP (que foram explicados na seção 2.11.1, página 42 deste trabalho). Os softwares JMOL, VEDA 4 e Avogadro 1.2 e ChemCraft foram utilizados para interpretação e visualização de alguns resultados, tais como, aqueles de propriedades vibracionais, eletrônicas e estruturais.

Com relação ao cálculo computacional inerente a célula unitária dos materiais, a simulação do sistema periódico foi realizada com o pacote de onda plana QUANTUM-ESPRESSO [70], para a CEM-tirosina. As coordenadas atômicas, relativas à geometria cristalina inicial deste material, foi proveniente do arquivo de Informação cristalográfica (sigla inglesa CIF - *Crystallographic Information File*) obtido a partir de estudos de caracterização estrutural publicados sobre este [71]. As propriedades vibracionais, estruturais e eletrônicas do sistema periódico (a célula unitária) foram calculadas a partir do funcional de troca e correlação pautado na aproximação da densidade local (sigla inglesa LDA – *Local Density Approximation*) elaborada por Perdew-Zunger e NCPP (sigla inglesa de *Norm-Conserving Pseudopotentials*) para simplificação do potencial relativo as regiões dos núcleos atômicos [72,73]. O critério de campo autoconsistente (sigla inglesa SCF – *Self-Consistent Field*) foi de  $1 \times 10^{-12}$  Ry.

O relaxamento completo de todas as posições atômicas e parâmetros de rede da estrutura da célula unitária da CEM-tirosina foi realizado por meio do esquema Broyden-Fletcher-Goldfarb-Shanno (BFGS) [74], com um limiar de convergência das forças por átomo de  $1 \times 10^{-5}$  Ry/Bohr e estresse residual sobre a célula unitária inferior a 0,1 kbar. Os parâmetros de rede otimizados ( $a = 9,70 \text{ \AA}$ ,  $b = 5,09 \text{ \AA}$ ,  $c = 10,84 \text{ \AA}$  e  $\beta = 105,51^\circ$ ) foram ligeiramente menores que os experimentais [71]. Para garantir uma convergência altamente confiável da faixa de fônons de baixa energia, o parâmetro de corte da energia cinética da onda plana empregado nos cálculos foi muito grande,  $\varepsilon = 120$  Ry, e uma malha (*grid*) *MonkHorst Pack* [75], de 4x4x2, foi usado ao longo da zona de *Brillouin*.

Após a otimização completa da geometria, a atividade Raman e as intensidades dos modos vibracionais foram computadas usando a Teoria do funcional da densidade com método da perturbação (sigla inglesa – DFPT, *Density Functional Perturbation Theory*), também implementada no pacote Quantum-ESPRESSO [76]. As atividades Raman foram

computadas com base na teoria de Placzek para o efeito Raman [77]. A intensidade Raman teórica pode ser calculada de acordo com a Equação 1 [78,79]:

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

Em que  $v_0$  é o número de onda de excitação do laser em  $\text{cm}^{-1}$ ,  $v_i$  é o número de onda vibracional do  $i$ -ésimo modo normal,  $S_i$  é a atividade de espalhamento Raman do modo normal  $v_i$ , e  $f$  é um fator de normalização adequado para todas as intensidades de pico ( $10^{-13}$ ).  $h$ ,  $k$ ,  $c$  e  $T$  são, respectivamente, a constante de Plank ( $h = 6,63 \times 10^{-34}$  J.s) e de Boltzmann ( $k = 1,381 \times 10^{-23}$  J/mol.K), a velocidade da luz ( $c = 299792458$  m/s) e a temperatura em Kelvin. Os espectros simulados foram plotados usando função lorentziana com valor de largura a meia-altura de  $5 \text{ cm}^{-1}$ .

O programa *VibAnalysis* foi empregado para a tentativa de atribuição dos modos vibracionais por meio da Determinação Automática da Relevância do Modo Vibracional (termo em inglês: *Vibrational Mode Automatic Relevance Determination* - sigla VMARD).

As superfícies de Hirshfeld dos materiais foram calculadas a partir do uso de seus arquivos de informações cristalográficas (CIF) [40,63] empregados no *software Crystal Explorer* [80,81]. As superfícies  $d_{\text{norm}}$  foram plotadas em escala de cores que abrangem, para distâncias inferiores a soma dos raios de Van der Waals (o vermelho), para distâncias medianas (o branco) e para distâncias superiores a soma dos raios de Van der Waals (o azul) por meio da delimitação dos valores de referência de  $d_{\text{norm}}$ : para L-cisteína hidrocloreídrica monohidratada (mínimo de -0,5730, mediano 0,2976 e máximo 1,0601) e CEM-cisteína (mínimo de -0,5093, mediano 0,4138 e máximo 1,2523) enquanto para L-tirosina hidrocloreídrica (mínimo de -0,7519, mediano 0,4095 e máximo 1,3153) e CEM-tirosina (mínimo de -0,5056, mediano 0,4556 e máximo 1,2904).

As superfícies  $d_i$  foram plotadas em escala de cores conforme a distância (curta - vermelho, mediana - verde e longa - azul) e intervalos: para L-cisteína hidrocloreídrica monohidratada (mínimo de 0,7337, mediano 1,6013 e máximo 2,4427) e CEM-cisteína (mínimo 0,7754, mediano 1,6883 e máximo 2,4510 Å), assim como, para L-tirosina hidrocloreídrica (mínimo de 0,6407, mediano 1,6655 e máximo 2,5707) e CEM-tirosina (mínimo 0,7781, mediano 1,6776 e máximo 2,6126 Å). As superfícies  $d_e$  foram plotadas em escala de cores de acordo com a distância (curta - vermelho, mediana - verde e longa - azul) e intervalos: para L-cisteína hidrocloreídrica monohidratada (mínimo de 0,7328, mediano 1,6092

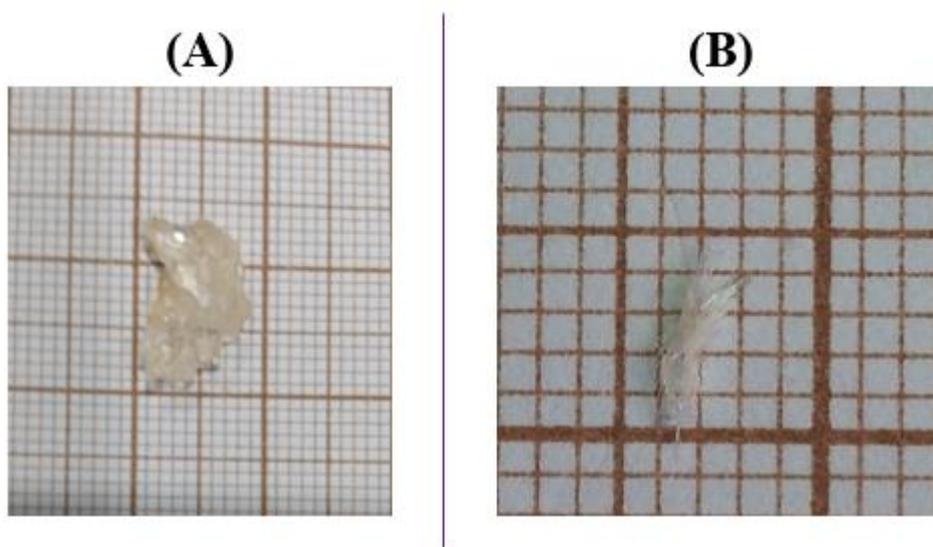
e máximo 2,5635) e CEM-cisteína (mínimo 0,7758, mediano 1,6926 e máximo 2,4737 Å), bem como, para L-tirosina hidrocloreídrica (mínimo de 0,6406, mediano 1,6704 e máximo 2,5050) e CEM-tirosina (mínimo 0,7782, mediano 1,6822 e máximo 2,5429 Å). Os gráficos de impressão digital 2D (*2D-fingerprint*) foram plotados para a CEM-cisteína e CEM-tirosina em *grids* de 0,2 x 0,2 Å e intervalos de 0,6 a 2,4 Å para os eixos  $d_i$  e  $d_e$ , com qualidade alta padrão e valor de isosuperfície  $w = 0,5$ .

## 4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

O capítulo 4 abordará sobre os resultados experimentais obtidos com as caracterizações estruturais, vibracionais e térmicas (por difração de raios X, Espectroscopia Raman e FTIR, TG-DTA e DSC), em condições de temperatura e pressão distintas, assim como, os resultados dos cálculos e estudos teóricos realizados (Estudos DFT, orbitais moleculares de fronteira e índices de reatividade química, superfícies de Hirshfeld, dentre outros). Para uma compreensão básica dos resultados discutidos neste capítulo é sugerível (caso julgue necessário) a leitura da Fundamentação Teórica do capítulo 2 e do Anexo A, assim como, dos Procedimentos Experimentais (capítulo 3).

### 4.1 Cristais obtidos: Cloridrato de Éster Metílico de Cisteína e Cloridrato de Éster Metílico de Tirosina

Conforme os procedimentos descritos nos subitens 3.1.1 e 3.1.2 para a obtenção dos cristais de Cloridrato Éster Metílico de L-tirosina (CEM-tirosina) e do Cloridrato Éster Metílico de L-cisteína (CEM-cisteína), foram obtidos monocristais de CEM-tirosina com dimensões 2,4x1,8x0,4 cm (Figura 16 (A)) e cristais aciculares de CEM-cisteína (Figura 16 (B)).



**Figura 16** - Monocristais: (A) CEM-tirosina (2,4x1,8x0,4 cm) e (B) CEM-cisteína.

## 4.2 Caracterização por Difração de raios X pelo método do pó à temperatura e pressão ambiente (298 K e 1 atm)

A caracterização estrutural por difração de raios X, pelo método do pó à temperatura e pressão ambiente (298 K e 1 atm) para a CEM-tirosina e para CEM-cisteína ocorreu de acordo com o descrito no subitem 3.2.

### 4.2.1 Difração de Raios X pelo método do pó para CEM-cisteína

Relativo à caracterização estrutural por difração de raios X para a CEM-cisteína, a Figura 17 exhibe o padrão de difração de Raios X com os parâmetros estatísticos  $R_p$ ,  $R_{WP}$  e *Goodness of fit* ( $S$ ). A Tabela 3 apresenta um comparativo entre os parâmetros de rede ( $a$ ,  $b$  e  $c$ ), em Angström ( $\text{\AA}$ ); o volume da célula unitária ( $V$ ), em  $\text{\AA}^3$ ; a direção de ordenamento e o número de moléculas por célula unitária ( $Z$ ) para CEM-cisteína; obtido a partir do refinamento estrutural utilizando o Método de Rietveld, por meio do software GSAS, em comparação com os valores destes parâmetros reportados na literatura científica sobre este material [40]. Constatou-se que o sistema cristalino da CEM-cisteína é ortorrômbico e o grupo espacial é o  $P2_12_12_1$  ( $D_2^4$ ) [40].

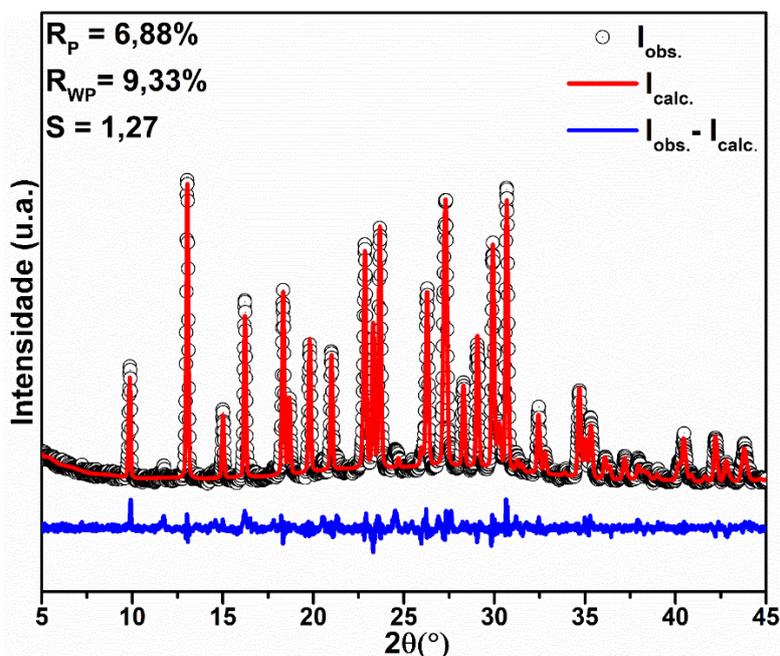


Figura 17 - Padrão de difração de raios X refinados pelo método de Rietveld para CEM-cisteína.

**Tabela 3** - Parâmetros de rede, volume da célula unitária e outros dados para CEM-cisteína.

Parâmetro	Resultado Experimental	Resultado reportado na referência [40]	Diferença (%)
$a(\text{Å})$	5,165(2)	5,128(1)	0,718
$b(\text{Å})$	11,905(7)	11,779(2)	1,062
$c(\text{Å})$	13,537(6)	13,498(2)	0,291
$V(\text{Å}^3)$	832,499(0)	815,3(2)	2,063
$\alpha = \beta = \gamma$ (graus)	90	90	0,000
Grupo Espacial	P2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub> (D <sub>2</sub> <sup>4</sup> )		
Número de moléculas por célula unitária (Z)	4		

**Legenda** – Simbologia utilizada para os parâmetros reportados:  $a$ ,  $b$  e  $c$ , são os parâmetros de rede;  $V$  é o volume da célula unitária e  $\alpha$ ,  $\beta$  e  $\gamma$  são os ângulos entre os eixos da célula unitária.

A Tabela 4 exibe uma comparação dos comprimentos das ligações químicas primárias e secundárias (preponderantemente ligações covalentes e de hidrogênio), dos ângulos entre estas ligações e dos ângulos diedros relacionados à torsão para a CEM-cisteína; tal comparativo ocorre entre o resultado presente na referência do arquivo de informações cristalográficas deste material [40] e o proveniente do cálculo DFT, pautado no uso do funcional cam-B3LYP e com conjunto de funções de base Def2-TZVP, o qual foi realizado para a molécula de CEM-cisteína. Os átomos foram enumerados e nomeados conforme exposto na Figura 8 (B) no subitem 2.4.2.

Observa-se que as ligações químicas primárias covalentes que não envolvem átomos de hidrogênio apresentam uma diferença percentual entre o valor reportado na referência sobre a caracterização estrutural do material [40] e o valor calculado para a molécula com funcional cam-B3LYP de 0,000 a -2,354%, ou seja, quando são analisadas as ligações que envolvem átomos com exceção do hidrogênio (átomos envolvidos em ligações primárias covalentes intramoleculares), a diferença percentual é de baixa magnitude (inferior a 2,355%); fenômeno análogo ocorre com os ângulos entre as ligações químicas primárias intramoleculares em que esta diferença varia entre -4,894 e 3,134.

Para ligações químicas primárias covalentes que envolvem o átomo de hidrogênio e para os ângulos diedros (principalmente aqueles com átomos geralmente envolvidos em ligações de hidrogênio, tais como, hidrogênio (H) e oxigênio (O)), os quais sofrem bastante influência das interações químicas intermoleculares (preponderantemente ligações químicas secundárias como ligações de hidrogênio ou interações de Van der Waals), que regem a dinâmica da estrutura cristalina [51,82], foi observado que a diferença percentual entre os valores experimentais e calculados foi expressiva; isto pode ser um reflexo da natureza da comparação, tendo em vista que, os comprimentos e ângulos das ligações químicas para a referência analisada [40], são determinados para a célula unitária e estrutura cristalina de

modo amplo, onde as ligações químicas intermoleculares interferem na conformação molecular [83–85]; enquanto que o cálculo teórico realizado para a molécula não considera a influência das interações químicas intermoleculares na conformação molecular.

**Tabela 4** – Comparativo entre Comprimento das ligações químicas, ângulos entre as ligações e ângulos diedros para a molécula de CEM-cisteína a partir dos dados do cálculo DFT utilizando funcional cam-B3LYP e conjunto de funções de base Def2-TZVP e da referência que fornece as informações cristalográficas [40].

<b>Comprimento da Ligação (Å)</b>	<b>Raios X (Å)</b>	<b>Cam-B3LYP (Å)</b>	<b>Δ(%)</b>
S1-C2	1,819	1,812	-0,385
C2-C1	1,524	1,533	0,591
C1-C3	1,515	1,516	0,066
C3=O1	1,200	1,200	0,000
C3-O2	1,328	1,328	0,000
O2-C4	1,450	1,433	-1,172
C1-N1	1,487	1,452	-2,354
S1-H1	1,131	1,340	18,479
C2-H7	0,947	1,091	15,206
C2-H6	1,036	1,088	5,019
C1-H5	0,983	1,092	11,089
N1-H3	0,872	1,637	87,729
N1-H2	0,921	1,014	10,098
N1-H4	0,871	1,015	16,533
C4-H8	1,004	1,089	8,466
C4-H9	0,904	1,085	20,022
C4-H10	0,932	1,088	16,738
<b>Ângulo entre as ligações (°)</b>	<b>Raios X (°)</b>	<b>Cam-B3LYP (°)</b>	<b>Δ(%)</b>
S1-C2-C1	113,380	113,716	0,296
C2-C1-N1	111,250	114,736	3,134
C2-C1-C3	113,710	108,145	-4,894
N1-C1-C3	107,700	108,174	0,440
C1-C3=O1	124,060	123,794	-0,214
C1-C3-O2	110,200	111,568	1,241
O1=C3-O2	125,740	124,576	-0,926
C3-O2-C4	115,410	115,836	0,369
<b>Ângulo diedro (Relativo às torções) (°)</b>	<b>Raios X (°)</b>	<b>Cam-B3LYP (°)</b>	<b>Δ(%)</b>
N1-C1-C3-O2	-173,660	-155,922	10,214
N1-C1-C2-S1	65,980	57,563	-12,757
C1-C2-S1-H1	91,840	65,384	-28,807
C1-C3-O2-C4	177,860	178,538	0,381
C2-C1-C3=O1	129,920	98,001	-24,568
C2-C1-C3-O2	-49,900	-79,254	58,826

Alguns trabalhos reiteram o uso de fatores de correção nos valores de parâmetros e grandezas calculadas, devido a características específicas do funcional ou do conjunto de funções de base, assim como, devido a provável influência das interações intermoleculares nos valores dos parâmetros calculados [86–90].

#### 4.2.2 Difração de Raios X pelo método do pó para CEM-tirosina

A Figura 18 apresenta o padrão de difração para a CEM-tirosina, assim como, os valores dos parâmetros estatísticos ( $R_P$ ,  $R_{WP}$  e *Goodness of fit* ( $S$ )). A Tabela 5 exibe um comparativo entre os valores dos parâmetros de rede e volume de célula unitária, obtidos a partir do método de refinamento estrutural de Rietveld, com relação aos reportados na literatura científica analisada [63].

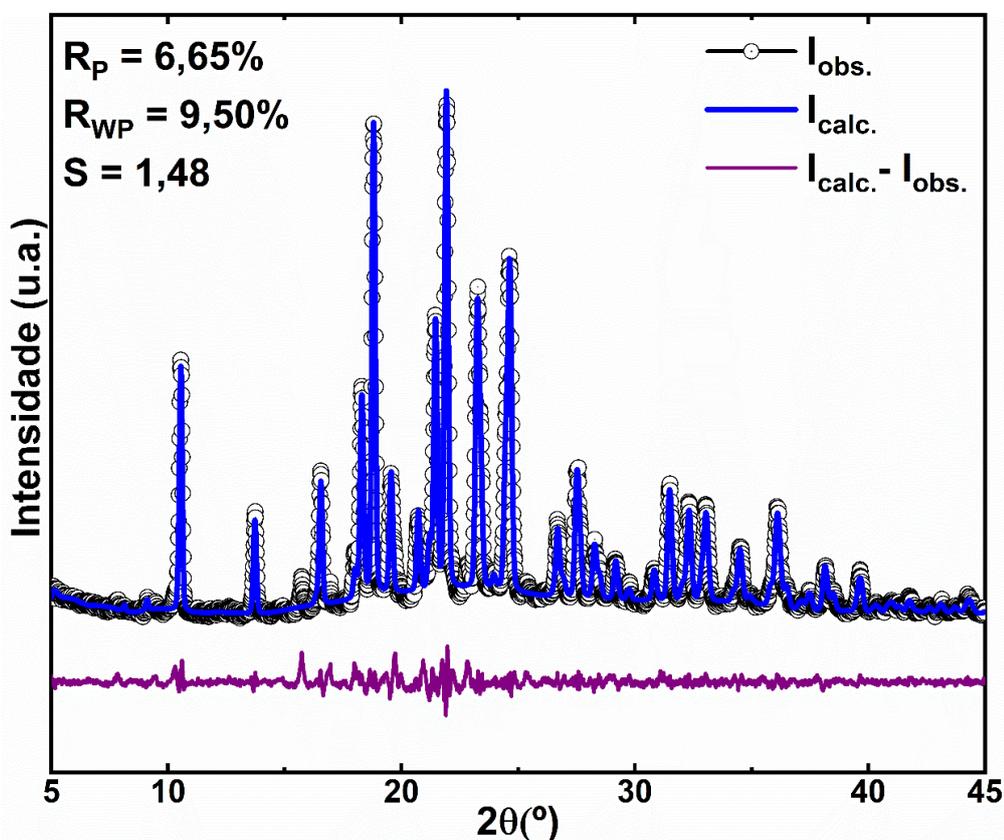


Figura 18 - Padrão de difração de raios X refinados pelo método de Rietveld para CEM-tirosina.

Tabela 5 - Parâmetros de rede, volume da célula unitária e outros dados para CEM-tirosina.

Parâmetro	Resultado Experimental	Resultado reportado na referência [63]	Diferença (%)
$a(\text{Å})$	10,026(6)	9,943(3)	0,828
$b(\text{Å})$	5,396(0)	5,351(2)	0,834
$c(\text{Å})$	11,212(0)	11,154(3)	0,517
$V(\text{Å}^3)$	586,117(2)	572,200(3)	2,432
$\beta(\text{graus})$	104,922(5)	105,380(3)	0,437
Grupo Espacial	$P2_1(C_2^2)$		
Número de moléculas por célula unitária ( $Z$ )	2		

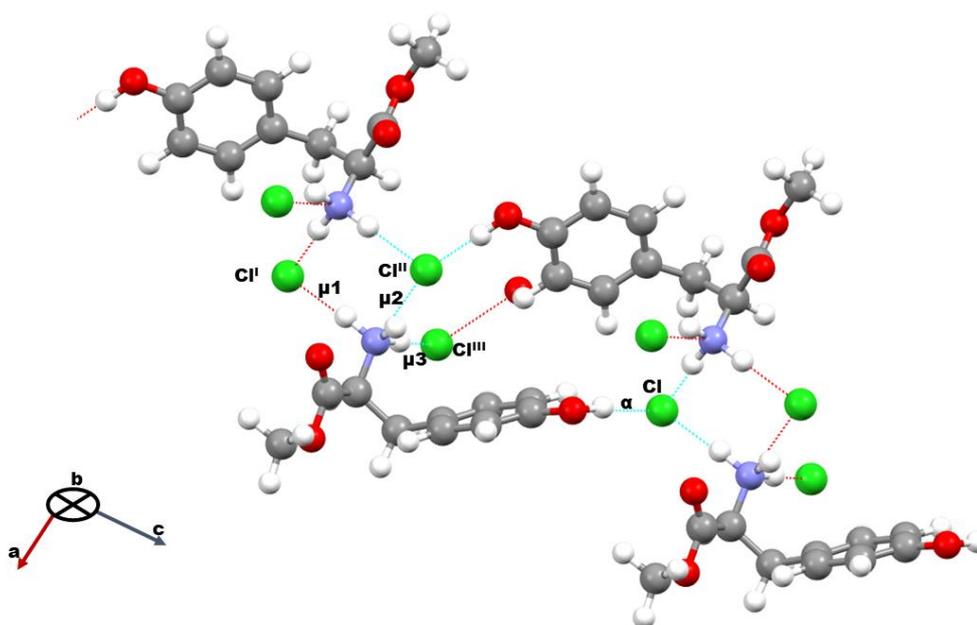
Legenda - Simbologia utilizada para os parâmetros reportados:  $a$ ,  $b$  e  $c$ , são os parâmetros de rede;  $V$  é o volume da célula unitária e  $\beta$  é o ângulo entre  $a$  e  $c$  na célula unitária.

A Tabela 6 mostra um comparativo entre os parâmetros de rede, volume da célula unitária e ângulo  $\beta$ , obtidos via cálculo teórico baseado em DFT com funcional LDA -PZ para a célula unitária da CEM-tirosina, com os dados reportados na literatura científica sobre este material [63].

**Tabela 6** - Parâmetros de rede, volume da célula unitária e outros dados para CEM-tirosina – comparativo entre valores obtidos via cálculo DFT com funcional LDA-PZ e os dados reportados na literatura [63].

	LDA-PZ Teórico	Difração de raios X [63]	$\Delta$ (%)
$a$ (Å)	9,705	9,943	-2,393
$b$ (Å)	5,093	5,351	-4,821
$c$ (Å)	10,847	11,154	-2,752
$\beta$ (°)	105,515	105,380	+0,128
$V$ (Å <sup>3</sup> )	516,737	572,200	-9,692

A Figura 19 mostra a rede ligações de hidrogênio na célula unitária da CEM-tirosina paralelo ao plano  $a \times c$ . Os átomos de cloro de diferentes unidades são diferenciados com números romanos sobrescritos de I a III, as ligações de hidrogênio foram identificadas com a letra grega  $\alpha$  e  $\mu$ ; sendo que  $\mu$  é numerado de 1 a 3, pois refere-se as ligações de hidrogênio do nitrogênio do grupo amina com o ânion cloreto, enquanto a ligação  $\alpha$  ocorre entre a hidroxila do grupo fenil e o ânion Cl<sup>-</sup>.



**Figura 19** – Rede de Ligações de Hidrogênio para a CEM-tirosina vista paralela ao plano  $a \times c$ .

A Tabela 7 exibe o comprimento das ligações químicas primárias e secundárias (intra e intermoleculares) para a célula unitária da CEM-tirosina, assim como, o ângulo entre estas ligações. Os átomos e ligações são nomeados de acordo com a simbologia empregada para a Figura 19 e para a Figura 6 (B) (item 2.4.1).

A partir da análise das Tabelas 6 e 7, nota-se que os valores dos parâmetros de rede, do volume da célula unitária e os comprimentos das ligações químicas primárias são, predominantemente, menores em magnitude quando comparados com os valores reportados na literatura científica sobre a CEM-tirosina [63] (fato evidenciado por valores negativos da diferença percentual  $\Delta\%$ ); isto pode ser explicado pelo uso do funcional LDA-PZ frequentemente acarretar em valores superestimados das forças de interação entre os átomos, o que pode resultar em ligações químicas, parâmetros de rede e volume da célula unitária reduzidos em comparação ao reportado na literatura [85,91,92].

Observa-se também, similar ao reportado nos resultados para a CEM-cisteína (item 4.2.1), uma diferença percentual expressiva quanto ao comprimento e aos ângulos entre as ligações químicas que envolvem átomos que participam de interações intermoleculares (tais como, o hidrogênio e o oxigênio); isto pode ser explicado devido à natureza de aproximação de densidade local utilizada no funcional LDA, principalmente quando se considera as interações intermoleculares de longo alcance entre moléculas orgânicas, ou seja, este erro relativamente maior de estimativa dos comprimentos das ligações químicas que exibem átomos participantes de interações intermoleculares por ligações de hidrogênio, por exemplo, pode ser proveniente da natureza do funcional LDA [85,90,93,94].

**Tabela 7** - Comparativo entre comprimento das ligações químicas e ângulos entre estas para a célula unitária de CEM-tirosina a partir dos dados do cálculo DFT utilizando funcional LDA-PZ e dos dados reportados na referência que fornece as informações cristalográficas sobre este material [63].

Comprimento da Ligação (Å)	Raios X	LDA	$\Delta$ (%)
C1-C2	1,513	1,501	-0,793
C2-C3	1,533	1,517	-1,043
C3-C4	1,512	1,492	-1,322
C4-C5	1,390	1,393	0,215
C5-C6	1,392	1,383	-0,646
C6-C7	1,383	1,394	0,795
C7-C8	1,394	1,395	0,071
C8-C9	1,383	1,385	0,144
C9-C4	1,396	1,395	-0,071
C7-O1	1,367	1,341	-1,901
C1-O2	1,206	1,212	0,497
C1-O3	1,322	1,321	-0,075
O3-C10	1,452	1,427	-1,721
$\alpha$ (O1-H1...Cl)	0,840 (D-H)	0,994 (D-H)	18,333
	2,312 (H...A)	2,047 (H...A)	-11,461
	3,152 (D-A)	3,035 (D-A)	-3,711
$\mu$ 1(N1-H2...Cl <sup>I</sup> )	0,910 (D-H)	1,060 (D-H)	16,483
	2,240 (H...A)	2,010 (H...A)	-10,267
	3,116 (D-A)	3,060 (D-A)	-1,797
$\mu$ 2(N1-H3...Cl <sup>II</sup> )	0,910 (D-H)	1,060 (D-H)	16,483
	2,440 (H...A)	2,030 (H...A)	-16,803
	3,211 (D-A)	3,090 (D-A)	-3,768
$\mu$ 3(N1-H4...Cl <sup>III</sup> )	0,910 (D-H)	1,050 (D-H)	15,384
	2,270 (H...A)	2,140 (H...A)	-5,72 6
	3,168 (D-A)	3,130 (D-A)	-1,199
Ângulo entre ligações (°)	X-ray	LDA	$\Delta$ (%)
C1-C2-C3	115,140	115,330	0,165
C2-C3-C4	115,650	115,655	0,004
C3-C4-C5	119,200	119,498	0,250
C3-C4-C9	122,850	122,661	-0,153
C4-C5-C6	121,670	121,908	0,195
C5-C6-C7	119,470	119,648	0,148
C6-C7-C8	119,760	119,196	-0,470
C7-C8-C9	120,090	120,349	0,215
C8-C9-C4	121,060	121,053	-0,005
C9-C4-C5	117,910	117,784	-0,106
C8-C7-O1	117,130	118,182	0,898
C6-C7-O1	123,100	122,615	-0,393
O2-C1-C2	124,250	123,933	-0,255
O2-C1-O3	125,330	124,834	-0,395
C1-C2-N1	107,910	108,670	0,704
N1-C2-C3	110,820	111,318	0,449
C10-O3-C1	116,660	116,537	-0,105
O3-C1-C2	110,420	111,191	0,698
$\alpha$ (O1-H1...Cl)	180,0	172,4	-4,222
$\mu$ 1(N1-H2...Cl <sup>I</sup> )	163,0	170,4	4,342
$\mu$ 2(N1-H3...Cl <sup>II</sup> )	142,0	172,3	21,338
$\mu$ 3(N1-H4...Cl <sup>III</sup> )	168,0	155,1	-7,678

Legenda: A e D referem-se aos átomos aceptores e doadores nas ligações de hidrogênio.

### 4.3 Superfícies de Hirshfeld

As superfícies de Hirshfeld ( $d_i$ ,  $d_e$  e  $d_{\text{Norm.}}$ ) e o gráfico de impressão digital 2D (2D-*fingerprint*) para a CEM-cisteína e CEM-tirosina foram plotados conforme metodologia descrita no subitem 3.7 (no capítulo 3).

#### 4.3.1 Superfícies de Hirshfeld para L-cisteína Hidroclorídrica Monohidratada e para CEM-cisteína

A Figura 20 (A) a (H) mostra a molécula da L-cisteína Hidroclorídrica Monohidratada e da CEM-cisteína do *Software Crystal Explorer* e suas superfícies  $d_{\text{Norm.}}$ ,  $d_e$  e  $d_i$ , respectivamente. Na Figura 20 (C) e (D) é observado que as regiões onde os valores de  $d_{\text{Norm.}}$  são inferiores a soma dos raios de Van der Waals dos átomos em contato (coloração avermelhada) ocorre nas proximidades dos átomos bastante eletronegativos (cloro, oxigênio e nitrogênio), geralmente vinculados a formação de ligações intermoleculares secundárias como a Ligação de hidrogênio; o átomo de enxofre, com valor de eletronegatividade inferior a estes, apresenta superfície  $d_{\text{Norm.}}$  de coloração esbranquiçada (valores de  $d_{\text{Norm.}}$  próximos a soma dos raios de Van der Waals dos átomos em contato), isto indica a possibilidade de formação de ligações de hidrogênio com magnitude de força intermediária (inferior a magnitude daquelas formada pelos átomos citados anteriormente) ou a realização de interações secundárias como as forças de Van der Waals.

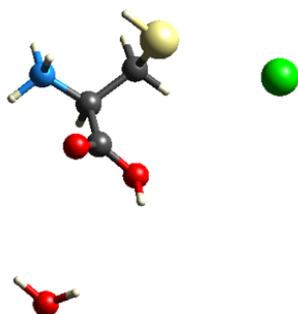
Esta hipótese de relacionar a eletronegatividade dos átomos interagentes com a configuração e magnitude das forças das ligações de hidrogênio, bem como, à influência desta na conformação molecular e estabilidade estrutural dos materiais orgânicos é apresentada em alguns estudos [85,95–97].

Na Figura 20 (E) a (H), de modo similar, as regiões em vermelho (valores de  $d_e$  ou  $d_i$  menores que a soma dos raios de Van der Waals) aparecem próximas aos átomos bastante eletronegativos, sendo um indicativo que estes atuam de modo a reduzir as distâncias interatômicas, devido ao estabelecimento de interações ou ligações químicas intra ou intermoleculares.

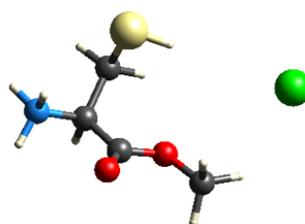
Observa-se uma certa complementaridade entre as curvas  $d_e$  e  $d_i$ ; por exemplo, próximo ao grupo  $\text{NH}_3^+$  a coloração na curva  $d_e$  é verde ou azul, enquanto na curva  $d_i$  é vermelha; próximo ao íon  $\text{Cl}^-$  a coloração é vermelha na curva  $d_e$  e azulada ou esverdeada na curva  $d_i$ ; isto pode ser explicado pela ideia de que o átomo de nitrogênio apresenta

eletronegatividade acentuada assim como o cloro, contudo, o primeiro encontra-se dentro da molécula e o segundo interage, por ligações de hidrogênio, com átomos externos a molécula e da molécula, quer dizer; a superfície de Hirshfeld para o átomo de cloro é mais próxima de átomos externos a molécula, enquanto que para o átomo de nitrogênio é mais próxima aos internos. Isto torna-se mais claro quando averiguado na Figura 9 (B) (subitem 2.4.2, capítulo 2), que o íon  $\text{Cl}^-$  interage somente por meio de ligações de hidrogênio (ligações químicas secundárias e intermoleculares) enquanto o nitrogênio realiza ligação química primária covalente intramolecular e o grupo  $\text{NH}_3^+$  participa da formação das ligações de hidrogênio.

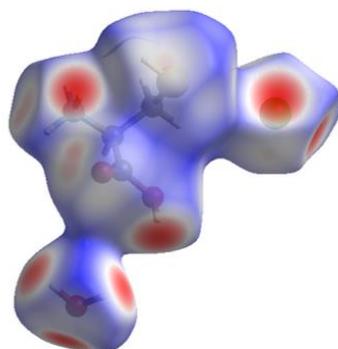
**(A) L-Cisteína  
Hidroclorídrica  
Monohidratada  
(*Crystal Explorer*)**



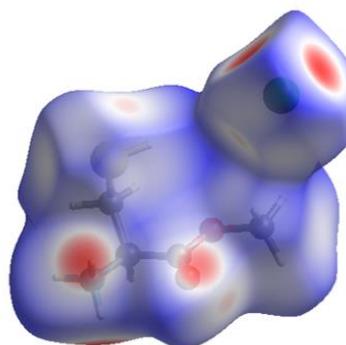
**(B) CEM-Cisteína  
(*Crystal Explorer*)**

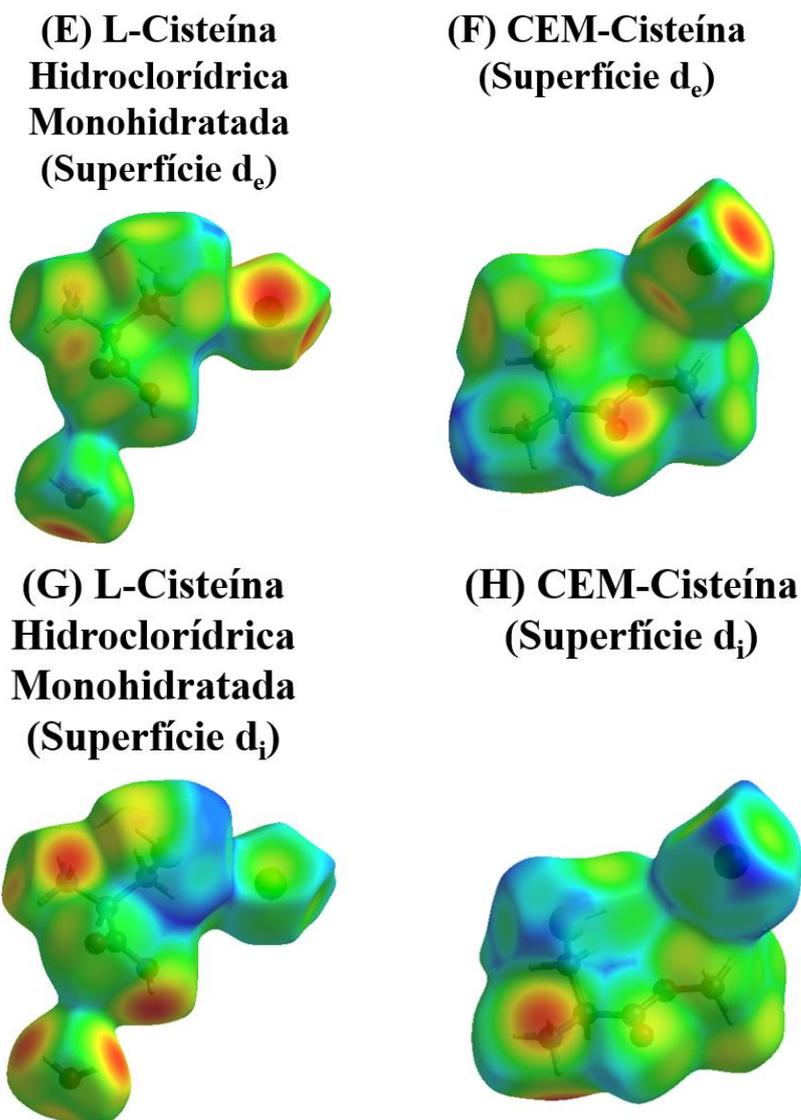


**(C) L-Cisteína  
Hidroclorídrica  
Monohidratada  
(Superfície  $d_{\text{Norm.}}$ )**



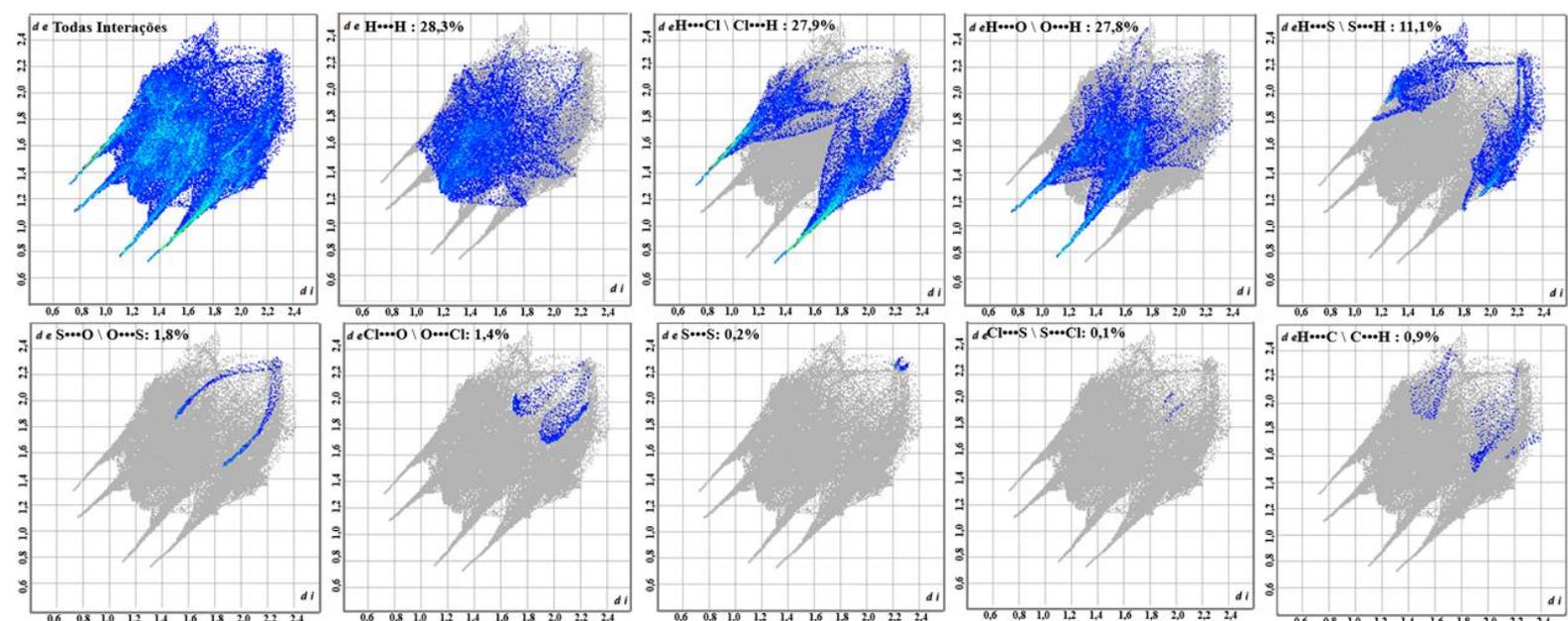
**(D) CEM-Cisteína  
(Superfície  $d_{\text{Norm.}}$ )**





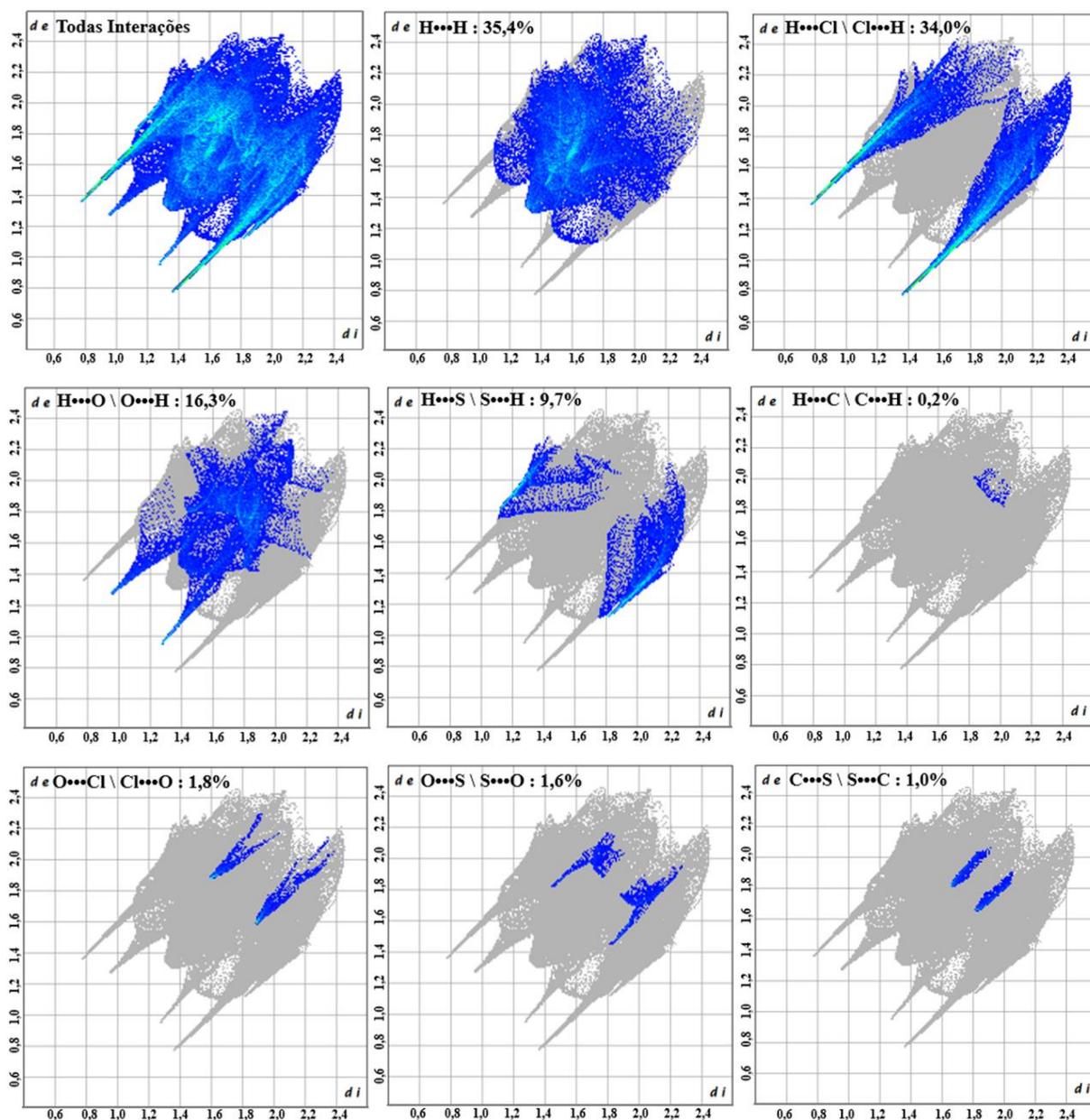
**Figura 20** – (A) e (B): Moléculas da L-cisteína hidroclorídrica monohidratada e CEM-cisteína no *software Crystal Explorer*; Superfícies da L-cisteína hidroclorídrica monohidratada: (C)  $d_{Norm.}$ , (E)  $d_e$ , (G)  $d_i$ . Superfícies da CEM-cisteína: (D)  $d_{Norm.}$ , (F)  $d_e$ , (H)  $d_i$ . **Legenda** – As esferas azul claro, amarelo claro, cinza, vermelha e verde representam, respectivamente, átomos de Nitrogênio (N), Enxofre (S); Carbono (C), Oxigênio (O) e Cloro (Cl).

As Figuras 21 e 22 apresentam os gráficos de impressão digital 2D (*2D-fingerprint*) para a L-cisteína hidroclorídrica monohidratada e CEM-cisteína. É perceptível que a interação do hidrogênio com todos os átomos, considerando os contatos recíprocos, corresponde a 96 e 95,5%, respectivamente; isto se deve, possivelmente, ao número significativo de ligações de hidrogênio na célula unitária destes materiais.



**Figura 21** – Alguns gráficos 2D-*fingerprint* para a L-cisteína hidroclorídrica monohidratada – todas as interações e interações de contatos átomo com átomo (incluindo contatos recíprocos).

De acordo com estas figuras, o percentual de interações mais frequentes para a L-cisteína hidroclorídrica monohidratada, incluindo os contatos recíprocos, foram H•••H (28,3%); H•••Cl/Cl•••H (27,9%) e H•••O/O•••H (27,8%) (Figura 21) e para CEM-cisteína foram H•••H (35,4%); H•••Cl/Cl•••H (34,0%) e H•••O/O•••H (16,3%) (Figura 22), justamente contatos atrelados as interações intermoleculares por ligação de hidrogênio, envolvendo os átomos de hidrogênio, cloro e oxigênio. Na CEM-cisteína, que o cloro participa de 3 ligações de hidrogênio com o grupo  $\text{NH}_3^+$  e uma com o SH, enquanto o oxigênio O1 interage com o grupo C1H5 [40] e as quatro formas pontiagudas direcionadas a região inferior esquerda do gráfico são referentes aos contatos relativos as ligações de hidrogênio do tipo H•••Cl (formas mais externas) e H•••O (duas formas pontiagudas centrais); isto, similar ao reportado sobre os gráficos 2D-*fingerprint* para alguns cristais orgânicos [81,98–103].



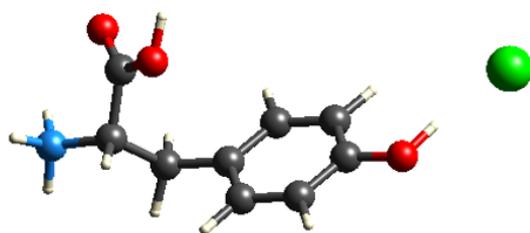
**Figura 22** - Gráficos 2D-*fingerprint* para a CEM-cisteína – todas as interações e interações de contatos átomo com átomo (incluindo contatos recíprocos).

Os gráficos 2D-*fingerprint* para a L-cisteína hidrocloreídica monohidratada (Figura 21) revelam que 13,2% dos contatos recíprocos foram estabelecidos envolvendo o átomo de enxofre (S), a CEM-cisteína apresentou um percentual de 12,3%, isto, é um indício da importância do enxofre do grupo tiol (SH) na dinâmica de interações químicas secundárias destes materiais; sendo válido realçar a ocorrência de ligações de hidrogênio SH...Cl<sup>-</sup> na L-cisteína hidrocloreídica monohidratada, enquanto na CEM-cisteína o grupo SH estabelece interações de Van der Waals de magnitude variada com o Cl<sup>-</sup> e o O (subitem 2.4.2).

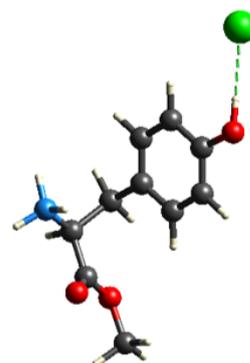
### 4.3.2 Superfícies de Hirshfeld para L-tirosina Hidroclorídrica e para CEM-tirosina

A imagem da molécula da L-tirosina hidroclorídrica e da CEM-tirosina produzida no *Software Crystal Explorer* e suas superfícies  $d_{\text{Norm.}}$ ,  $d_e$  e  $d_i$  são exibidas na Figura 23 (A) a (H), respectivamente. De modo análogo ao observado para a CEM-cisteína, as regiões em que  $d_{\text{Norm.}}$  é menor que a soma dos raios de Van der Waals ocorrem nas proximidades dos átomos relativamente mais eletronegativos (cloro, oxigênio e nitrogênio) conforme visto na Figura 23 (C) e (D)

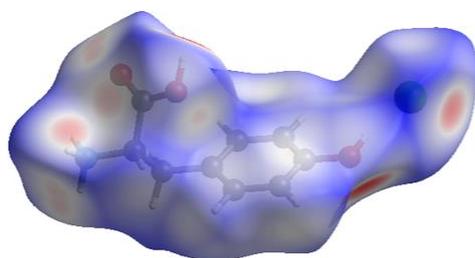
**(A) L-Tirosina  
Hidroclorídrica  
(Crystal Explorer)**



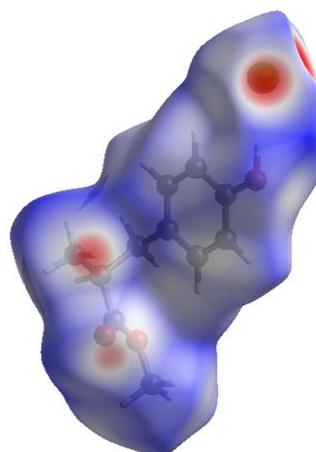
**(B) CEM-Tirosina  
(Crystal Explorer)**

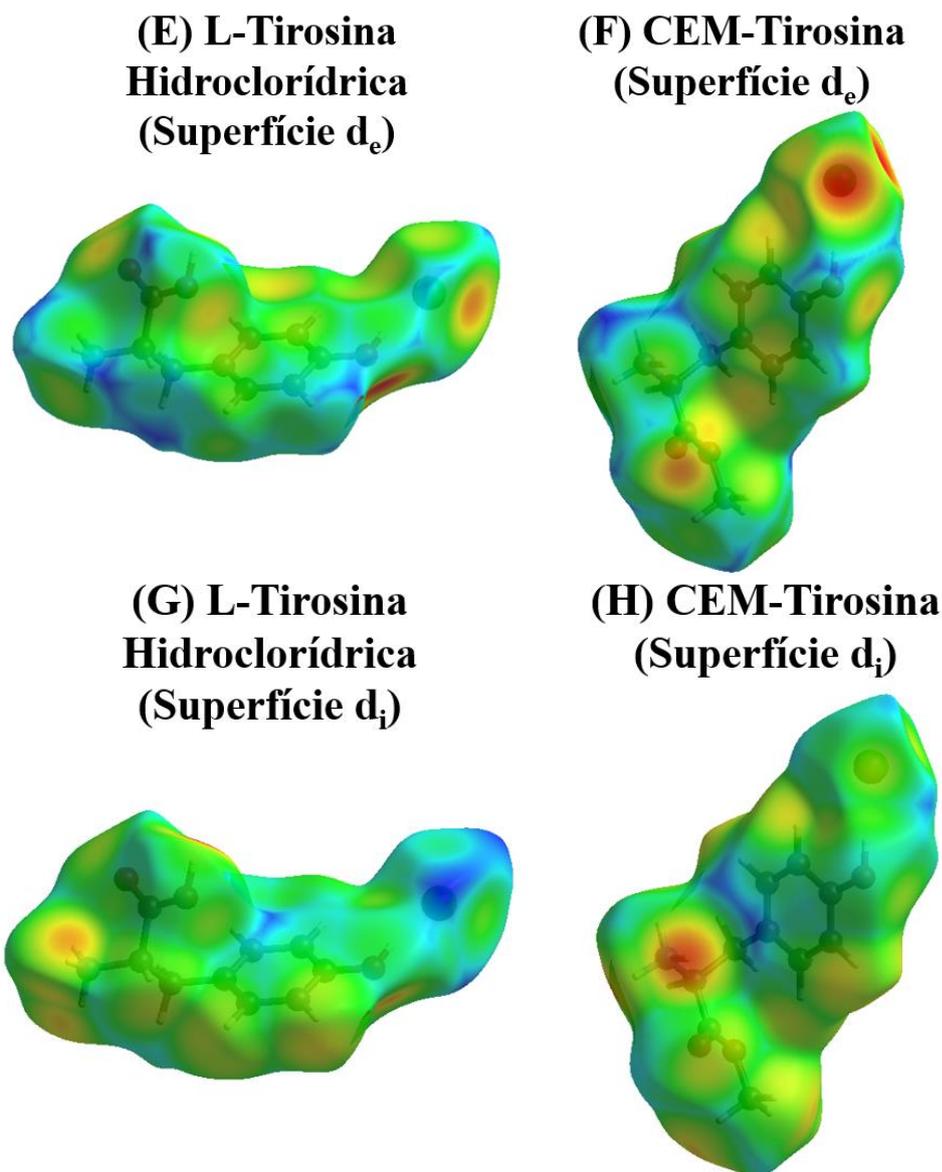


**(C) L-Tirosina  
Hidroclorídrica  
(Superfície  $d_{\text{Norm.}}$ )**



**(D) CEM-Tirosina  
(Superfície  $d_{\text{Norm.}}$ )**



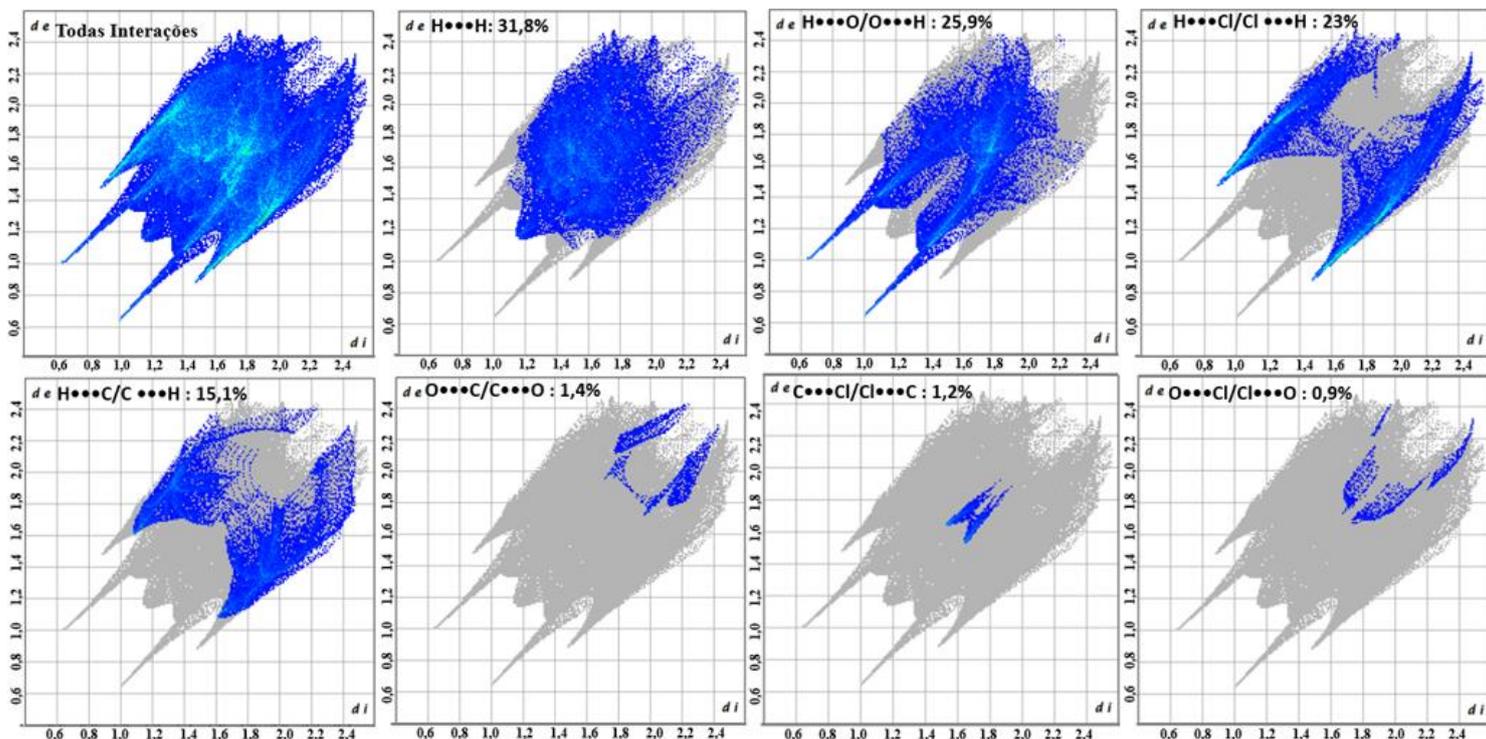


**Figura 23** - (A) e (B) Moléculas de L-tirosina Hidroclorídrica e CEM-tirosina no *software Crystal Explorer*; Superfícies da L-tirosina Hidroclorídrica: (C)  $d_{Norm.}$ , (E)  $d_e$ , (G)  $d_i$  Superfícies da CEM-tirosina: (D)  $d_{Norm.}$ , (F)  $d_e$ , (H)  $d_i$ . **Legenda** – As esferas azul-claros, cinza, vermelha e verde representam, respectivamente, átomos de nitrogênio (N), carbono (C), oxigênio (O) e cloro (Cl).

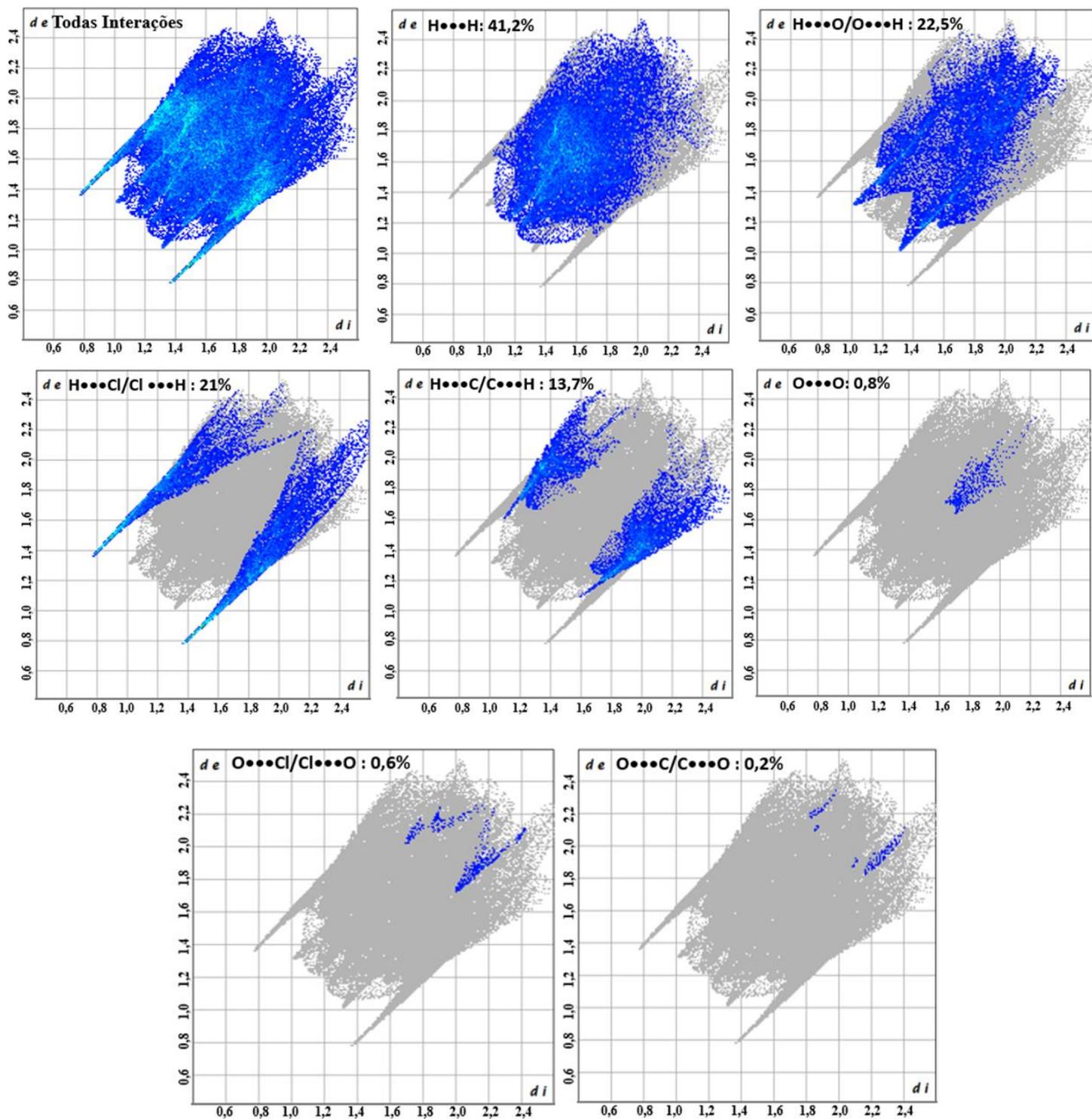
As Figuras 23 (E) a (H) que exibem as superfícies  $d_e$  e  $d_i$  para a L-tirosina hidroclorídrica e para a CEM-tirosina, similar ao observado para a CEM-cisteína, apresentam uma complementaridade entre elas, quer dizer, regiões em que  $d_e$  é inferior a soma dos raios de Van der Waals (ao redor do átomo de cloro, por exemplo) corresponde a regiões em que  $d_i$  é superior a esta soma, ao mesmo tempo, áreas em que  $d_e$  é superior (em coloração azul a verde, tais como, próximo ao átomo de nitrogênio) apresentam  $d_i$  inferior a soma dos raios de Van der Waals dos átomos em contato. Isto pode ser explicado pela localização destes átomos em regiões intra e intermoleculares, assim como, pela natureza da ligação química observada [80,104,105].

A Figura 24 exibe os gráficos 2D-fingerprint para L-tirosina hidrocloreídrica e a Figura 25 para CEM-tirosina. Para a L-tirosina hidrocloreídrica os contatos estabelecidos entre os átomos de hidrogênio e os demais correspondem a 95,5% do total e para a CEM-tirosina a 98,4% do total, sendo que 31,8% e 41,2% equivalem a contatos recíprocos H•••H; 25,9% e 22,5% a contatos H•••O/ O•••H, assim como, 23% e 21% a H•••Cl/ Cl•••H, respectivamente; possivelmente devido à forte participação dos átomos de hidrogênio, cloro e oxigênio nas ligações de hidrogênio observadas na célula unitária da CEM-tirosina (Figura 7 (B), subitem 2.4.1) e reportadas na literatura referente a este material [63].

Na Figura 23 (C) e (D), próximo ao átomo de Oxigênio, a superfície  $d_{\text{Norm}}$  apresenta coloração vermelha clara quase branca e as superfícies  $d_e$  e  $d_i$  (Figura 23 (E) a (H)) exibem aspecto esverdeado ou amarelado, indicando que os contatos recíprocos estabelecidos por estes átomos são quase equivalentes a soma dos raios de Van der Waals destes, logo, a ocorrência dos contatos recíprocos O•••O; O•••Cl/ Cl•••O e O•••C/ C•••O (Figura 25) não são indicativos de estabelecimento de fortes interações químicas, situação semelhante foi reportada na referência [105]. Para a L-tirosina metilada um trabalho reportou que suas superfícies de Hirshfeld indicaram uma forte participação do anel aromático no estabelecimento de contatos com moléculas vizinhas [106].



**Figura 24** - Gráficos 2D-fingerprint para L-tirosina Hidrocloreídrica – todas as interações e interações de contatos átomo com átomo (incluindo contatos recíprocos).



**Figura 25** - Gráficos 2D-*fingerprint* para a CEM-tirosina – todas as interações e interações de contatos átomo com átomo (incluindo contatos recíprocos).

Observa-se um perfil similar de comportamento para a L-tirosina hidrocloreídrica e para CEM-tirosina com relação a predominância de contatos envolvendo os átomos de hidrogênio, oxigênio e cloro, os quais são ou estão interagindo com átomos bastante eletronegativos semelhante ao observado para a CEM-cisteína e seu análogo não metilado.

#### 4.4 Orbitais Moleculares de Fronteira e Índices de Reatividade Química

A Figura 26 (A) a (C) exibe a molécula da CEM-cisteína e seus orbitais moleculares HOMO e LUMO. Os orbitais moleculares HOMO e LUMO estão localizados de modo mais predominante, respectivamente, em átomos bastante eletronegativos e em átomos de hidrogênio ou carbono da cadeia principal.

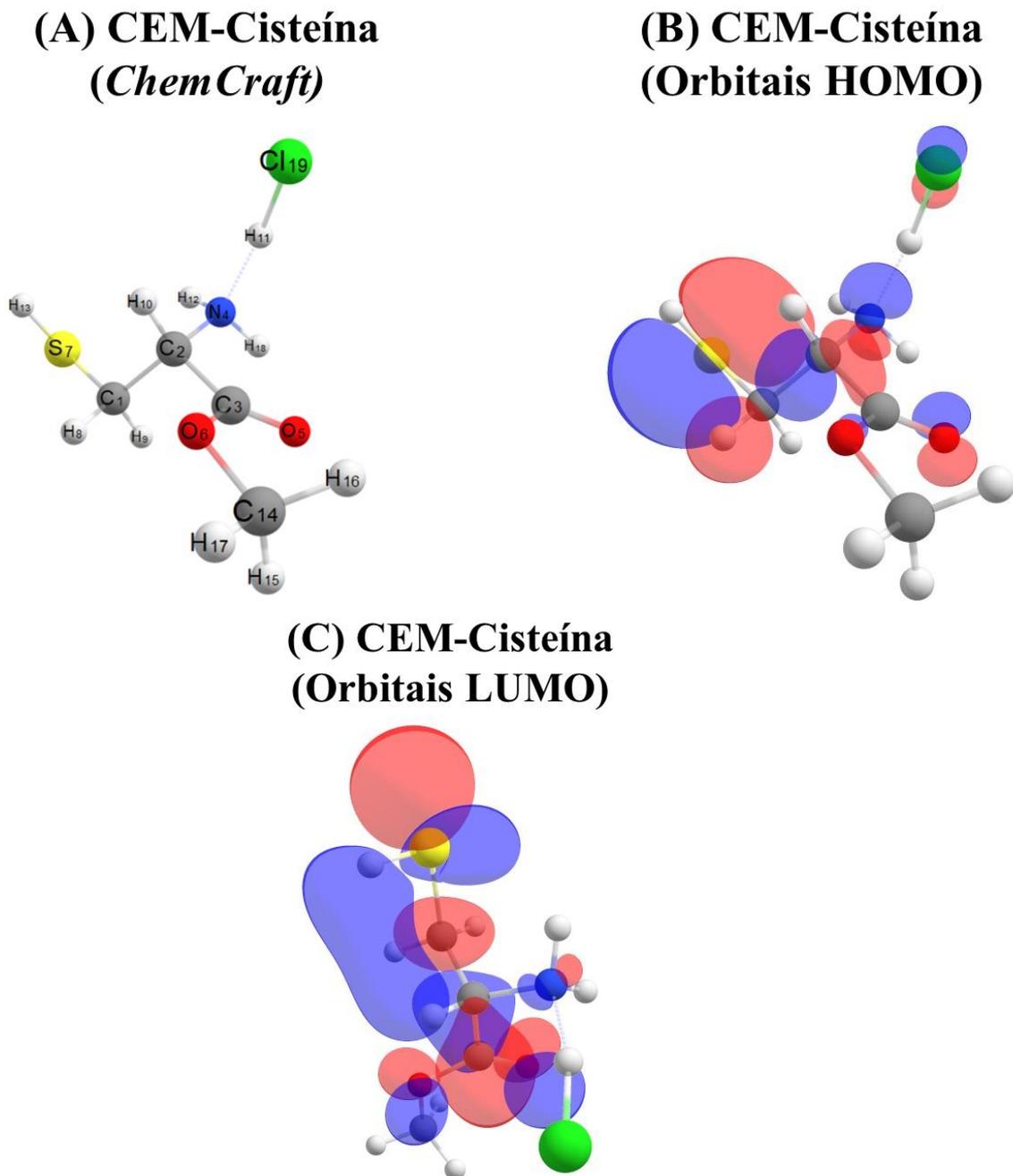
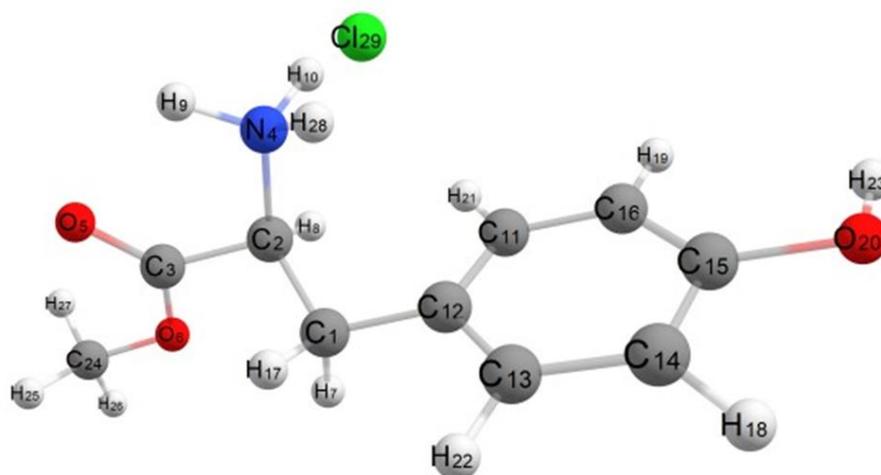


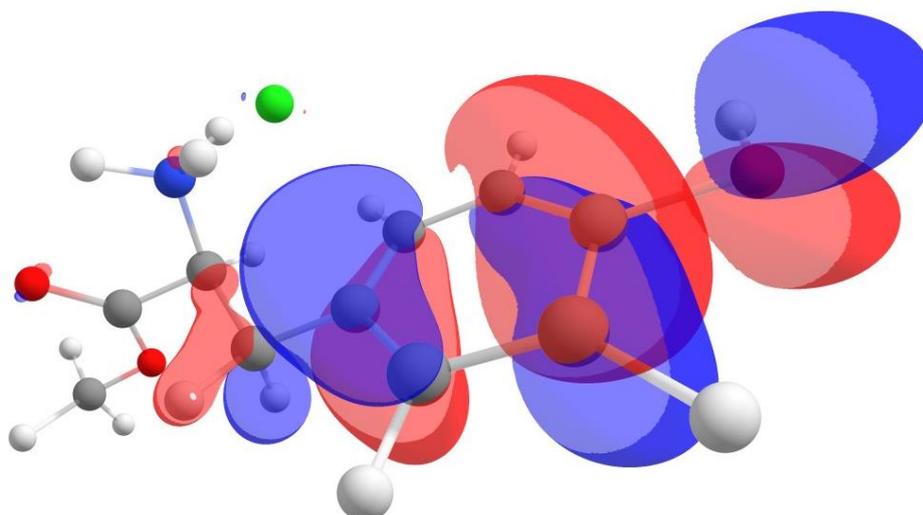
Figura 26 – (A) Molécula da CEM-cisteína obtida do ChemCraft; Orbitais moleculares: (B) HOMO; (C) LUMO.

A Figura 27 (A) a (C) mostra a molécula da CEM-tirosina e os orbitais moleculares HOMO e LUMO desta. Estes orbitais estão localizados próximos a átomos bastante eletronegativos e, também no anel hidroxifenil, com predominância de ligações do tipo  $\pi$ .

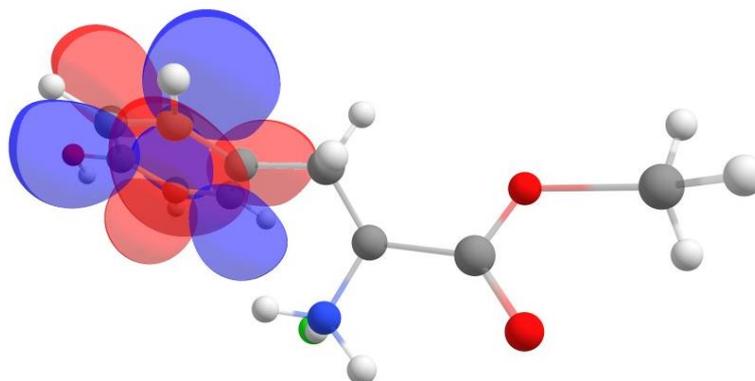
**(A) CEM-Tirosina**  
**(ChemCraft)**



**(B) CEM-Tirosina**  
**(Orbitais HOMO)**



### (C) CEM-Tirosina (Orbitais LUMO)



**Figura 27** - (A) Molécula da CEM-tirosina obtida do ChemCraft; Orbitais moleculares: (B) HOMO; (C) LUMO.

Os orbitais HOMO para a CEM-cisteína são prevalentemente do tipo  $\sigma^*$  (sigma antiligante e para a CEM-tirosina existem orbitais do tipo híbridos do tipo  $\sigma^*$  e do tipo  $\pi$ . Os orbitais LUMO são, basicamente, orbitais híbridos do tipo  $\pi$  atrelados a átomos da cadeia principal (na CEM-cisteína) e ao anel aromático hidroxifenil (para a CEM-tirosina). Os orbitais antiligantes exibem um nível energético maior e uma densidade eletrônica menor, quando comparado aos orbitais ligantes, devido a existência de um plano nodal, geralmente, na região internuclear, logo ligações do tipo antiligante são menos estáveis [107,108].

A Tabela 8 exhibe um comparativo entre os índices de reatividade química calculados para a CEM-cisteína e para a CEM-tirosina conforme definições teóricas e formulações matemáticas que foram apresentadas na Tabela 13 (Anexo 1.6.3).

De acordo com a Tabela 8, o GAP de energia é menor para a CEM-tirosina, o que implica dizer que a reatividade química da CEM-tirosina é sutilmente maior que a CEM-cisteína, isto é um indicativo de maior probabilidade de ocorrência do fenômeno de transferência de carga, por exemplo [88,109]. Reforçando a ideia de maior reatividade química da CEM-tirosina, observa-se que os índices de maciez e potencial químico são maiores que os calculados para a CEM-cisteína, enquanto o índice de dureza é menor, isto reforça a hipótese de maior reatividade química da CEM-tirosina.

**Tabela 8** – Comparativo entre os Índices de Reatividade Química para a CEM-cisteína e CEM-tirosina calculados em função das energias dos orbitais HOMO e LUMO.

ÍNDICE	FÓRMULA	CEM - Cisteína	CEM - Tirosina	Diferença (%)
Energia do HOMO ( $E_{\text{HOMO}}$ ) [eV]	$E_{\text{HOMO}}$	-8,914	-7,974	10,545
Energia do LUMO ( $E_{\text{LUMO}}$ ) [eV]	$E_{\text{LUMO}}$	0,633	0,426	-32,701
GAP [eV]	$E_{\text{GAP}} = E_{\text{LUMO}} - E_{\text{HOMO}}$	9,547	8,400	-12,014
Energia de Ionização (EI) [eV]	$EI = - E_{\text{HOMO}}$	8,914	7,974	-10,545
Afinidade Eletrônica (AE) [eV]	$AE = - E_{\text{LUMO}}$	-0,633	-0,426	32,701
Índice de Dureza ( $\eta$ ) [eV]	$\eta = \frac{E_{\text{LUMO}} - E_{\text{HOMO}}}{2}$	4,774	4,200	-12,023
Potencial Químico ( $\mu$ ) [eV]	$\mu = \frac{E_{\text{HOMO}} + E_{\text{LUMO}}}{2}$	-4,141	-3,774	8,863
Índice de Maciez (S) [ $\text{eV}^{-1}$ ]	$S = \frac{1}{\eta}$	0,209	0,238	13,876
Índice de Eletronegatividade ( $\chi$ ) [eV]	$\chi = - \mu$	4,141	3,774	-8,863
Índice de Eletrofilicidade ( $\omega$ ) [eV]	$\omega = \frac{\mu^2}{2\eta}$	1,796	1,696	-5,568

O índice de Eletronegatividade para a CEM-cisteína é maior (diferença percentual de -8,863%), por outro lado, o índice de Eletrofilicidade é relativamente mais próximo ao observado para a CEM-tirosina (diferença de -5,568%); isto evidencia que, quando comparado a CEM-tirosina, este material tem maior capacidade de reter densidade eletrônica, ao mesmo tempo que exibe um caráter de acceptor de elétrons similar, tendo em vista as definições apresentadas para o índice de eletronegatividade e eletrofilicidade [110–112].

Alguns estudos realçam a influência da existência de anéis aromáticos na estabilidade intramolecular e reatividade química de determinados materiais [113,114], outros enfatizam a influência da configuração destes quanto a possibilidade de ocorrências de interações  $\pi$ - $\pi$  e de ligações de hidrogênio, assim como, no incremento da densidade de carga, da interação interatômica e transferência de carga [113,115,116]. Logo, a existência de anéis aromáticos interagindo por ligações de hidrogênio pode explicar a maior reatividade química da CEM-tirosina, similar ao resultado reportado na referência [115].

#### 4.5 Caracterização da CEM-cisteína e CEM-tirosina por Espectroscopia Raman e FTIR à temperatura e pressão ambiente (298 K e 1 atm)

Os resultados experimentais de espectroscopia Raman e FTIR, assim como, os provenientes dos cálculos teóricos a partir da DFT para a CEM-cisteína e CEM-tirosina foram obtidos por meio dos procedimentos experimentais apresentados no capítulo 3 subitens 3.3, 3.4 e 3.7.

Em Espectroscopia Raman, há regiões espectrais que apresentam algumas características básicas; a princípio, existem as regiões dos modos de rede ou modos externos (até cerca de 250 ou 300  $\text{cm}^{-1}$ , em que as bandas são associadas aos modos de vibração da rede cristalina (fortemente influenciado pela configuração e dinâmica das interações intermoleculares, tais como, as ligações de hidrogênio) [85,117,118]; as regiões espectrais geralmente acima de 250 ou 300  $\text{cm}^{-1}$  exibem bandas atribuídas aos modos internos de vibração (modos de vibração referente às ligações intramoleculares, frequentemente, ligações primárias covalentes do esqueleto ou dos grupos funcionais das moléculas orgânicas) [117–120].

A região dos modos internos ainda pode ser subdividida em determinados intervalos de número de onda específicos. Até 1300  $\text{cm}^{-1}$ , existe a região da impressão digital (*fingerprint region*) que exhibe bandas relativas aos modos normais de vibração do esqueleto da molécula (essencialmente a cadeia principal da molécula com seus anéis e ramificações suscetíveis, frequentemente, à torção ou deformação em sua estrutura) [121]. Por outro lado, a região espectral entre 1500  $\text{cm}^{-1}$  e 3700  $\text{cm}^{-1}$  é denominada de região dos grupos funcionais (*functional group region*), pois, as bandas desta região são referentes às vibrações características dos grupos funcionais (hidroxila, amina, carbonila, carboxila, entre outros) [121]. A região espectral de 1850  $\text{cm}^{-1}$  a 2800  $\text{cm}^{-1}$ , na maioria dos casos, não é exibida, pois, de forma frequente, não exhibe bandas perceptíveis, sendo reconhecida como uma região em que ocorrem os sobretons (*Overtones*) e combinações que, quando evidentes, aparecem, muitas vezes, como bandas de intensidade relativa baixa [121–123].

Em espectroscopia FTIR, o intervalo de número de onda analisado é de 400 a 4000  $\text{cm}^{-1}$ , localizado na região do infravermelho médio (*mid-infrared*) onde as bandas de absorção associadas aos modos de vibração molecular são perceptíveis [121,123]. As regiões dos espectros FTIR exibem características análogas às observadas nos espectros Raman, diferendo quanto à regra de seleção do modo de vibração e a resolução espectral [121,123].

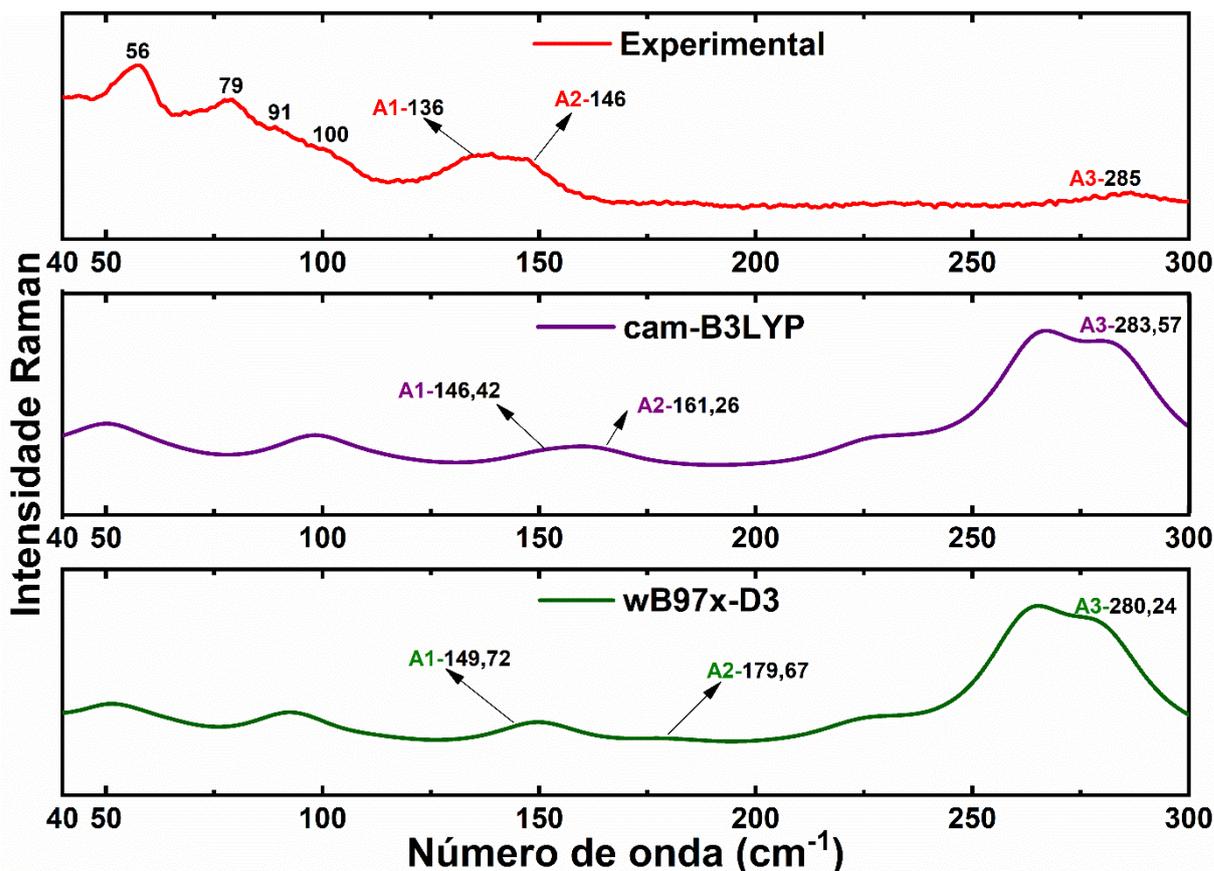
#### 4.5.1 Caracterização da CEM-cisteína por Espectroscopia Raman e FTIR à temperatura e pressão ambiente (298 K e 1 atm)

O Cloridrato de Éster Metílico de L-cisteína (CEM-cisteína) pertence ao grupo espacial  $P2_12_12_1$  ( $D_2^4$ ) e grupo fator  $D_2$  com 4 moléculas por célula unitária ( $Z = 4$ ) [40]. A molécula de CEM-cisteína é constituída por 19 átomos, logo, utilizando as informações dadas no subitem 2.8, o número de modos normais de vibração (desconsiderando possíveis restrições) será 228 modos. De acordo com o trabalho divulgado por Porto e colaboradores (1981) [124], o qual descreve de modo teórico uma forma simplificada de atribuir os modos normais de vibração de um cristal, é possível analisar o número de modos normais de vibração deste material.

A partir de uma análise da tabela 6A do referido artigo, o número total de modos normais de vibração para a CEM-cisteína será  $\Gamma_{\text{Total}} = 19 * (3A + 3B_1 + 3B_2 + 3B_3) = 57A + 57B_1 + 57B_2 + 57B_3$ . Pela análise da tabela 6B, os três modos acústicos estão distribuídos como  $\Gamma_{\text{Acústico}} = B_1 + B_2 + B_3$ . Os modos óticos correspondem ao restante  $\Gamma_{\text{Óticos}} = 57A + 56B_1 + 56B_2 + 56B_3$ . As letras A e B indicam representações irredutíveis dos modos vibracionais ativos no Raman e FTIR [124].

A Figura 28 exhibe o espectro Raman experimental e calculado para a CEM-cisteína - região espectral  $R1(40-300 \text{ cm}^{-1})$  à temperatura e pressão ambiente (298 K e 1 atm), a qual corresponde a sua região dos modos externos ou modos de rede. A Tabela 9, mostra um comparativo entre os números de onda experimentais e calculados (com funcionais cam-B3LYP e wB97x-D3) para os espectros Raman (de 40 a  $3400 \text{ cm}^{-1}$ ) deste material. Como o cálculo para CEM-cisteína foi realizado para a molécula, a região dos modos externos não sofreu processo de atribuição dos modos normais pautados nos cálculos teóricos, as bandas observadas entre 40 e  $300 \text{ cm}^{-1}$  foram denominadas apenas de modos de rede na Tabela 9. A nomenclatura utilizada para as bandas desta e das demais regiões são análogas as empregadas nos espectros Raman em função da pressão (subitem 4.6.1).

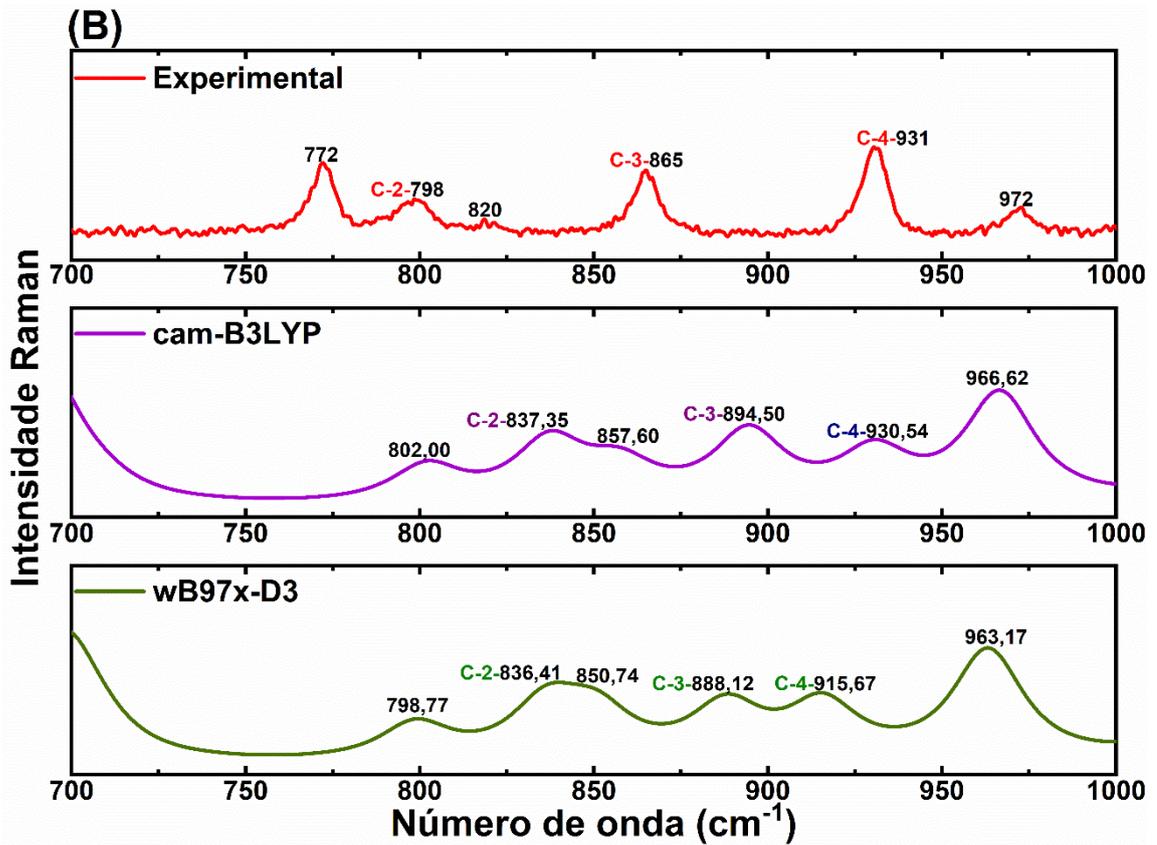
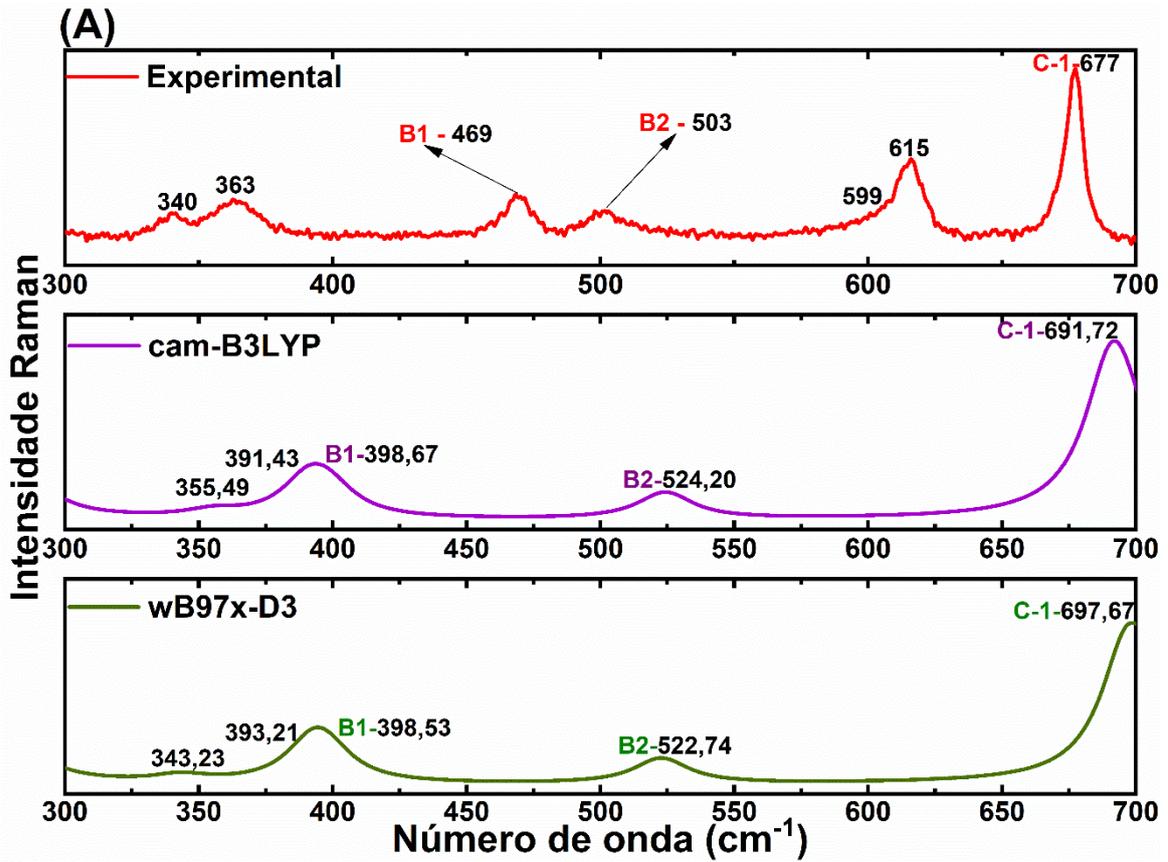
A região dos modos de rede abrange as bandas associadas a modos de vibração da rede cristalina, servindo de indicativo do arranjo das ligações ou interações intermoleculares, tais como, as ligações de hidrogênio; portanto, podem ser consideradas como representativas da “identidade” da estrutura cristalina do material, reiterando a possibilidade de obtenção do cristal em estudo; ela geralmente exhibe modos de vibração relativos às torções e deformações de fragmentos moleculares interagindo por meio de ligações intermoleculares, tais como as ligações de hidrogênio [85,118].



**Figura 28** – Espectros Raman Experimental e Calculados (funcionais cam-B3LYP e wB97x-D3) para a CEM-cisteína: região R1(40-300  $\text{cm}^{-1}$ ).

A Figura 29 (A) a (C) mostra os espectros Raman experimentais e calculados para a CEM-cisteína, regiões espectrais: R2(300-700  $\text{cm}^{-1}$ ); R3(700-1000  $\text{cm}^{-1}$ ) e R4(1000-1300  $\text{cm}^{-1}$ ), respectivamente. Estas regiões referem-se a modos internos de vibração relacionados a região do *fingerprint* com presença de modos de vibração do esqueleto da molécula, frequentemente torções e deformações [121].

Na Figura 29 (A), a banda C-1, em 677  $\text{cm}^{-1}$ , no espectro Raman experimental foi atribuída a  $\nu(\text{C2-S1})$  (B - 14,7%; W- 12,2%) +  $\delta(\text{C2-C1-C3})$  (B - 13,9%; W - 15,9%) +  $\delta(\text{N1-C1-H5})$  (W - 10,9%) (conforme a Tabela 9); em que, por motivo de simplificação no texto, B indica percentual VMARD determinado com uso do funcional cam-B3LYP e W baseado no cálculo com uso do funcional wB97x-D3. Resultados de espectroscopia Raman para a CEM-cisteína e para a L-cisteína hidrocloreídrica monohidratada indicaram a existência de uma banda em 677  $\text{cm}^{-1}$  que foi atribuída ao estiramento de C-S ( $\nu(\text{C-S})$ ) [47,60], em acordo com o resultado calculado.



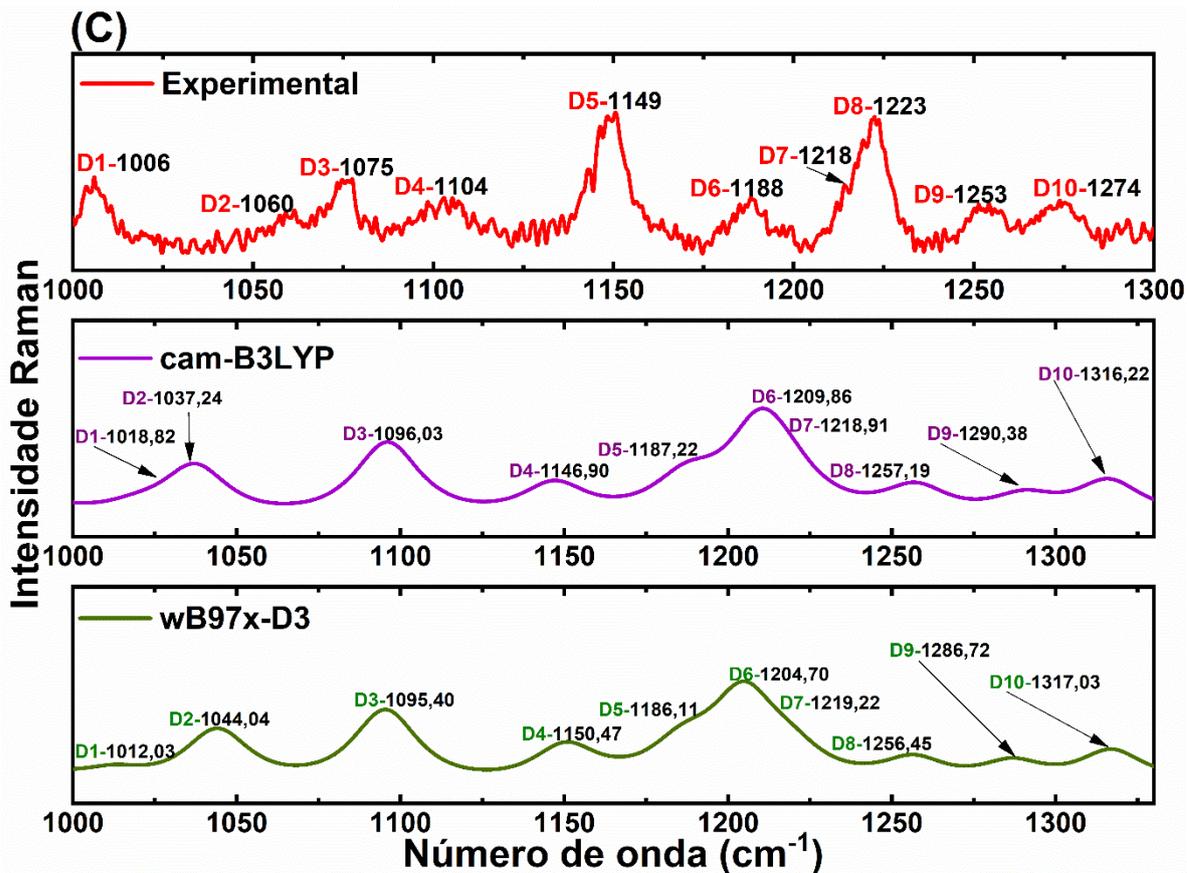


Figura 29 - Espectros Raman Experimental e Calculados (funcionais cam-B3LYP e wB97x-D3) para a CEM-cisteína, regiões: (A) R2(300-700  $\text{cm}^{-1}$ ), (B) R3(700-1000  $\text{cm}^{-1}$ ) e (C) R4(1000-1300  $\text{cm}^{-1}$ ).

Na Figura 29 (C), a banda D9, em  $1253 \text{ cm}^{-1}$ , no espectro experimental, foi atribuída a  $\nu(\text{C3-O2})$  (B – 12,5%; W – 9,7%) +  $\nu(\text{C1-N1})$  (B – 11,5%; W – 13,5%) +  $\delta(\text{C1-C2-H6})$  (B – 10,2%; W – 10,6%) +  $\delta(\text{C1-N1-H4})$  (B – 8,8%; W – 9,5%). A literatura científica sobre este material reporta a existência de uma banda centrada em  $1251 \text{ cm}^{-1}$  atribuída ao estiramento de C-O ( $\nu(\text{C-O})$ ) [60].

A Figura 30 (A) e (B) apresenta os espectros Raman experimentais e calculados para a CEM-cisteína, regiões espectrais: R5(1400-1800  $\text{cm}^{-1}$ ) e R6(2500-3400  $\text{cm}^{-1}$ ). Estas regiões exibem bandas atribuídas a modos internos de vibração referentes ao *fingerpint* ou aos grupos funcionais [121].

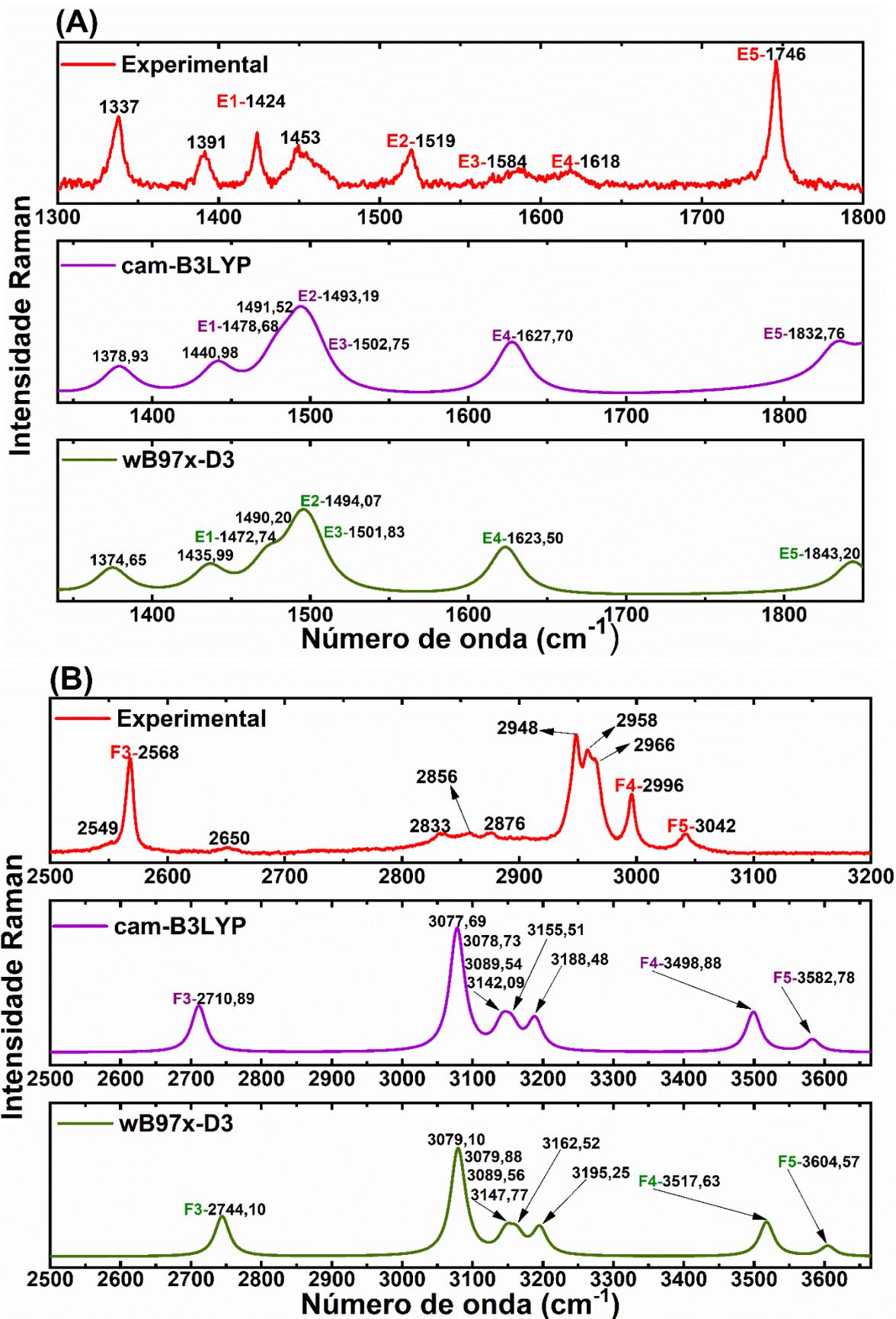


Figura 30 - Espectros Raman Experimental e Calculados (funcionais cam-B3LYP e wB97x-D3) para a CEM-cisteína, regiões: (A) R5(1300-1800  $\text{cm}^{-1}$ ) e (B) R6(2500-3400  $\text{cm}^{-1}$ ).

A Figura 31 mostra o espectro FTIR experimental e o calculado com uso do funcional cam-B3LYP para a CEM-cisteína. A tentativa de atribuição de alguns modos associados as bandas observadas neste espectro baseado nos cálculos DFT pode ser observada na Tabela 9.

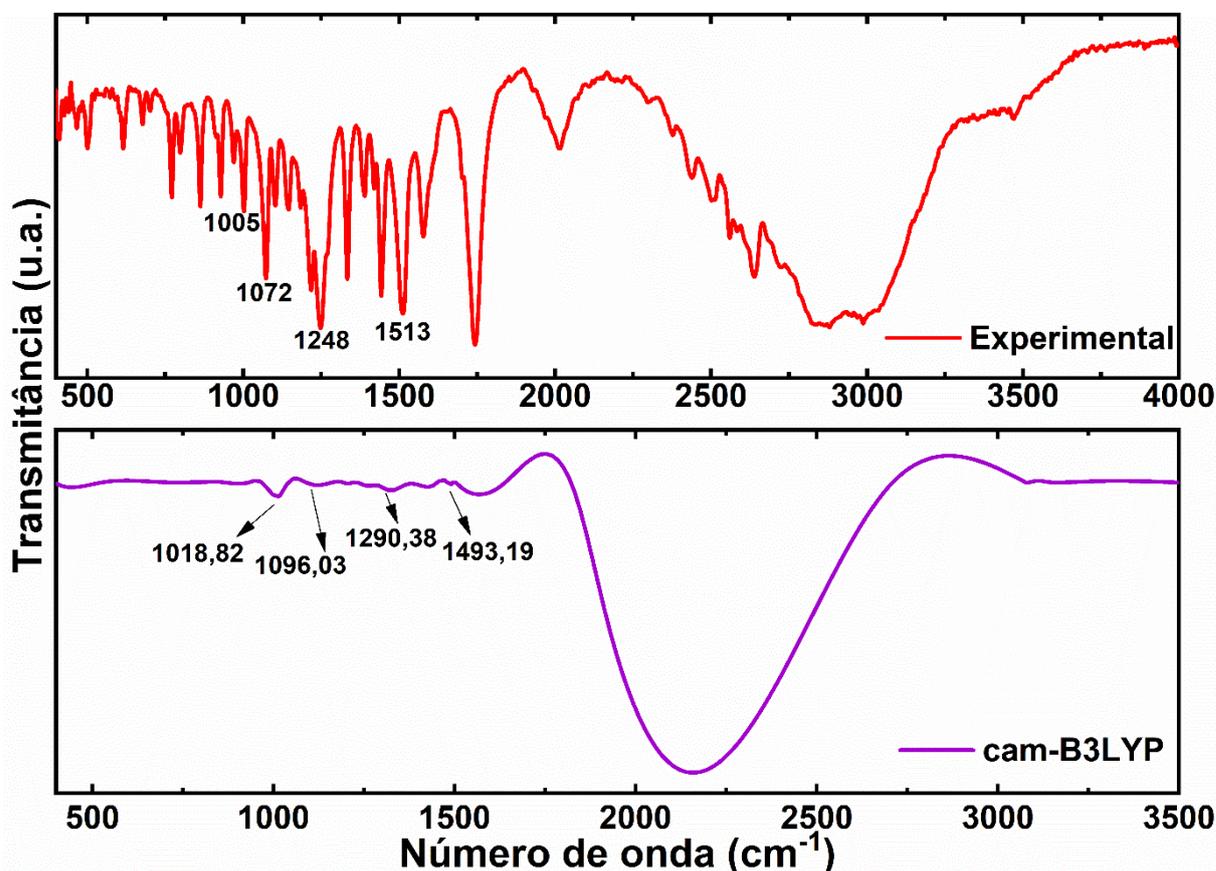


Figura 31 – Espectros FTIR Experimental e calculado para a CEM-cisteína.

De modo geral, as bandas observadas nos espectros Raman e FTIR para a CEM-cisteína e demonstradas nos espectros calculados, por análise comparativa com o resultado reportado na literatura científica sobre a CEM-cisteína, a L-cisteína hidrocloreídrica monohidratada e a L-cisteína e seus polimorfos, estão em concordância relativamente significativa [47–49,60,125–128]. Por exemplo, a banda em  $1746\text{ cm}^{-1}$  (no espectro Raman experimental na Figura 30 (A)) foi atribuída ao  $\nu(\text{C}3=\text{O}1)$  (B – 72,6%; W – 72,5%); na literatura sobre este material, uma banda foi observada em  $1744$  e  $1742\text{ cm}^{-1}$  (respectivamente nos espectros Raman e FTIR) e atribuída ao estiramento de  $\text{C}=\text{O}$   $\nu(\text{C}=\text{O})$  [60].

A Tabela 9, exibe um comparativo entre os números de onda experimentais e calculados (com funcionais cam-B3LYP e wB97x-D3) para os espectros Raman (de  $40$  a  $3400\text{ cm}^{-1}$ ), assim como, a atribuição dos modos normais de vibração calculados para a CEM-cisteína.

**Tabela 9** – Tentativa de atribuição dos modos normais de vibração observados nos espectros Raman experimentais da CEM-cisteína com base no cálculo teórico DFT com funcionais cam-B3LYP e wB97x-D3 e conjunto de funções de base Def2-TZVP com percentual de vibração determinado por VMARD.

$\omega(\text{cm}^{-1})$ <sup>l</sup>	$\omega_{\text{Calc.}}(\text{cm}^{-1})$ Cam-B3LYP	Atribuição Cam-B3LYP	$\omega_{\text{Calc.}}(\text{cm}^{-1})$ wB97x-D3	Atribuição wB97x-D3
<b>56</b>	50,15	Modo de rede	51,42	Modo de rede
<b>79</b>	63,26	Modo de rede	64,49	Modo de rede
<b>91</b>	98,19	Modo de rede	92,81	Modo de rede
<b>100</b>	113,99	Modo de rede	113,35	Modo de rede
<b>136 (A1)</b>	150,84	Modo de rede	149,72	Modo de rede
<b>146 (A2)</b>	163,00	Modo de rede	179,67	Modo de rede
-	226,2	Modo de rede	223,68	Modo de rede
-	237,63	Modo de rede	231,54	Modo de rede
-	265,14	Modo de rede	263,1	Modo de rede
<b>285 (A3)</b>	283,57	Modo de rede	280,24	Modo de rede
<b>340</b>	355,49	$\delta(\text{O1-C3-O2})$ (21,3%;) + $\delta(\text{C3-O2-C4})$ (12,9%) + $\delta(\text{C3-C1-N1})$ (11,1%)	343,23	$\delta(\text{O1-C3-O2})$ (20,7%) + $\delta(\text{C3-O2-C4})$ (14,2%) + $\delta(\text{C3-C1-N1})$ (10,6%)
<b>363</b>	391,43	$\delta(\text{C1-C3=O1})$ (20,3%) + $\delta(\text{C3-C1-N1})$ ( 17,6%) + $\nu(\text{C1-C3})$ (15,9) + $\delta(\text{C2-C1-N1})$ (11,8%) + $\nu(\text{C3-O2})$ (10,3%)	393,21	$\nu(\text{C1-C3})$ (13,9%) + $\delta(\text{C2-C1-N1})$ (11,8%) + $\nu(\text{C3-O2})$ (10,3%)
<b>469 (B1)</b>	398,67	$\nu(\text{C3-O2})$ (13,6%) + $\nu(\text{C1-C3})$ (11,9%) + $\delta(\text{C2-C1-N1})$ (11,7%) + $\delta(\text{C1-C3-O2})$ (10,3%)	398,53	$\nu(\text{C3-O2})$ (13,8%) + $\delta(\text{C1-C3=O1})$ (18,1%)
<b>503 (B2)</b>	524,20	$\nu(\text{C1-N1})$ (12,5%) + $\delta(\text{C2-C1-N1})$ (10,1%)	522,74	$\nu(\text{C1-N1})$ (12,7%) + $\delta(\text{C1-C3-O2})$ (9,8%)
<b>599</b>	-			-
<b>615</b>	-			-
<b>677 (C-1)</b>	691,72	$\nu(\text{C2-S1})$ (14,7%) + $\delta(\text{C2-C1-C3})$ (13,9%)	697,67	$\nu(\text{C2-S1})$ (12,2%) + $\delta(\text{C2-C1-C3})$ (15,9%) + $\delta(\text{N1-C1-H5})$ (10,9%)
	707,25	$\nu(\text{C1-C3})$ (11,1%) + $\delta(\text{O1-C3-O2})$ (11,0%)	707,14	$\nu(\text{C1-C3})$ (13,0%) + $\delta(\text{O1-C3-O2})$ (21,5%) + $\nu(\text{C2-S1})$ (12,2%)
<b>772</b>	802,00	$\nu(\text{C2-C1})$ (9,1%) + $\delta(\text{C2-C1-C3})$ (7,1%)	798,77	$\nu(\text{C2-C1})$ (9,0%) + $\delta(\text{C2-C1-C3})$ (7,1%)
<b>798 (C-2)</b>	837,35	$\tau(\text{C3-C1-N1H4})$ (10,5%) + $\nu(\text{C2-S1})$ (9,1%) + $\delta(\text{C2-C1-C3})$ (8,3%)	836,41	$\tau(\text{C3-C1-N1H4})$ (11,0%) + $\tau(\text{C2-C1-N1H4})$ (11,1%) + $\nu(\text{C2-S1})$ (10,0%) + $\delta(\text{C2-C1-C3})$ (12,5%)
<b>820</b>	857,60	$\nu(\text{C1-C2})$ (17,0%) + $\nu(\text{C2-S1})$ (11,1%) + $\omega(\text{N1H}_3^+)$ (9,7%)	850,74	$\nu(\text{C1-C2})$ (15,1%) + $\nu(\text{C2-S1})$ (15,2%) + $\nu(\text{C3=O1})$ (9,3%)
<b>865 (C-3)</b>	894,50	$\nu(\text{C3-O2})$ (19,3%) + $\nu(\text{C3=O1})$ (17,5%) + $\nu(\text{C1-C3})$ (14,6%)	888,12	$\nu(\text{C3-O2})$ (19,8%) + $\nu(\text{C3=O1})$ (17,4%) + $\nu(\text{C1-C3})$ (15,5%)
<b>931 (C-4)</b>	930,54	$\nu(\text{C1-N1})$ (12,5%) + $\delta(\text{C2-S1-H})$ (11,6%) + $\tau(\text{S1-C2-C1-N1})$ (10,8%) + $\delta(\text{C2-C1-C3})$ (10,3%)	915,67	$\nu(\text{C1-N1})$ (9,9%) + $\delta(\text{C2-S1-H})$ (10,3%) + $\tau(\text{S1-C2-C1-N1})$ (7,3%) + $\delta(\text{C2-C1-C3})$ (8,9%)
<b>972</b>	966,62	$\nu(\text{C1-C2})$ (12,6%) + $\nu(\text{C3=O1})$ (11,1%) + $\nu(\text{O2-C4})$ (10,8%) + $\nu(\text{C3-O2})$ (10,3%)	963,17	$\nu(\text{C1-C2})$ (13,4%) + $\nu(\text{C3=O1})$ (12,0%) + $\nu(\text{O2-C4})$ (9,6%) + $\nu(\text{C3-O2})$ (11,2%) + $\nu(\text{C1-N1})$ (10,0%)

<b>1006 (D1)</b>	1018,82	$\nu(\text{C1-N1})$ (15,7%) + $\delta(\text{C1-N1-H4})$ (12,0%) + $\nu(\text{O2-C4})$ (11,7%) + $\delta(\text{C1-N1-H3})$ (11,4%)	1012,03	$\nu(\text{C1-N1})$ (13,7%) + $\delta(\text{C1-N1-H4})$ (13,4%) + $\delta(\text{C1-N1-H3})$ (13,5%)
<b>1060 (D2)</b>	1037,24	$\nu(\text{O2-C4})$ (31,8%) + $\nu(\text{C1-C3})$ (14,8%) + $\nu(\text{C1-N1})$ (7,1%)	1044,04	$\nu(\text{O2-C4})$ (31,1%) + $\nu(\text{C1-C3})$ (13,8%) + $\nu(\text{C1-N1})$ (7,7%)
<b>1075 (D3)</b>	1096,03	$\nu(\text{C1-C2})$ (13,7%) + $\delta(\text{C2-C1-C3})$ (12,2%) + $\delta(\text{C2-C1-N1})$ (10,5%)	1095,40	$\nu(\text{C1-C2})$ (13,4%) + $\delta(\text{C2-C1-C3})$ (10,9%) + $\delta(\text{C2-C1-N1})$ (9,1%)
<b>1104 (D4)</b>	1146,90	$\nu(\text{C1-N1})$ (24,6%) + $\nu(\text{O2-C4})$ (9,7%)	1150,47	$\nu(\text{C1-N1})$ (24,1%) + $\nu(\text{O2-C4})$ (8,8%)
<b>1149 (D5)</b>	1187,22	$\delta(\text{O2-C4-H10})$ (28,5%) + $\delta(\text{O2-C4-H8})$ (28,2%) + $\delta(\text{H8-C4-H9})$ (7,9%) + $\delta(\text{H10-C4-H9})$ (7,7%)	1186,11	$\delta(\text{O2-C4-H10})$ (27,1%) + $\delta(\text{O2-C4-H8})$ (27,1%) + $\delta(\text{H8-C4-H9})$ (7,2%) + $\delta(\text{H10-C4-H9})$ (7,0%)
<b>1188 (D6)</b>	1209,86	$\delta(\text{C3-C1-H5})$ (11,1%) + $\delta(\text{C1-N1-H2})$ (9,1%) + $\delta(\text{C1-N1-H4})$ (9,1%) + $\nu(\text{C3=O1})$ (8,3%)	1204,70	$\delta(\text{C3-C1-H5})$ (9,0%) + $\delta(\text{C1-N1-H2})$ (8,1%) + $\delta(\text{C1-N1-H4})$ (9,0%) + $\nu(\text{C3=O1})$ (7,3%)
<b>1218 (D7)</b>	1218,91	$\delta(\text{O2-C4-H9})$ (14,5%) + $\delta(\text{O2-C4-H10})$ (10,0%) + $\delta(\text{O2-C4-H8})$ (9,8%) + $\delta(\text{H8-C4-H10})$ (8,4%) + $\delta(\text{O1=C3-O2})$ (8,0%)	1219,22	$\delta(\text{O2-C4-H9})$ (14,6%) + $\delta(\text{O2-C4-H10})$ (10,2%) + $\delta(\text{O2-C4-H8})$ (10,1%) + $\delta(\text{H8-C4-H10})$ (8,5%) + $\delta(\text{O1=C3-O2})$ (7,9%)
<b>1223 (D8)</b>	1257,19	$\nu(\text{C3-O2})$ (15,4%) + $\nu(\text{C1-N1})$ (9,2%)	1256,45	$\nu(\text{C3-O2})$ (15,0%) + $\nu(\text{C1-N1})$ (9,7%)
<b>1253 (D9)</b>	1290,38	$\nu(\text{C3-O2})$ (12,5%) + $\nu(\text{C1-N1})$ (11,5%) + $\delta(\text{C1-C2-H6})$ (10,2%) + $\delta(\text{C1-N1-H4})$ (8,8%)	1286,72	$\nu(\text{C3-O2})$ (9,7%) + $\nu(\text{C1-N1})$ (13,5%) + $\delta(\text{C1-C2-H6})$ (10,6%) + $\delta(\text{C1-N1-H4})$ (9,5%)
<b>1274 (D10)</b>	1316,22	$\nu(\text{C3-O2})$ (22,1%) + $\delta(\text{S1-C2-H7})$ (7,0%)	1317,03	$\nu(\text{C3-O2})$ (22,4%)
<b>1337</b>	1378,93	$\delta(\text{C2-C1-H5})$ (16,5%) + $\delta(\text{C1-C2-H7})$ (12,4%) + $\delta(\text{N1-C1-H5})$ (11,6%)	1374,65	$\delta(\text{C2-C1-H5})$ (17,9%) + $\delta(\text{C1-C2-H7})$ (12,9%) + $\delta(\text{N1-C1-H5})$ (11,6%)
<b>1391</b>	1440,98	$\delta(\text{N1-C1-H5})$ (12,7%) + $\nu(\text{C1-C3})$ (11,2%) + $\delta(\text{C1-N1-H2})$ (8,3%)	1435,99	$\delta(\text{N1-C1-H5})$ (11,3%) + $\nu(\text{C1-C3})$ (11,2%) + $\nu(\text{C3-O2})$ (8,5%) + $\delta(\text{C1-N1-H2})$ (7,8%)
<b>1424 (E1)</b>	1478,68	$s(\text{H6-C2-H7})$ (38,0%)	1472,74	$s(\text{H6-C2-H7})$ (36,7%)
<b>1453</b>	1491,52	$\nu(\text{C3-O2})$ (14,0%) + $\delta(\text{O2-C4-H9})$ (10,2%) + $\delta_s(\text{H10-C4-H9})$ (9,4%) + $\delta(\text{O2-C4-H10})$ (8,4%) + $\nu(\text{O2-C4})$ (7,9%) + $\delta(\text{O2-C4-H8})$ (7,4%)	1490,20	$\nu(\text{C3-O2})$ (14,5%) + $\delta(\text{O2-C4-H9})$ (11,0%) + $\delta_s(\text{H8-C4-H9})$ (8,3%) + $\delta(\text{O2-C4-H10})$ (8,5%) + $\nu(\text{O2-C4})$ (7,7%) + $\delta(\text{O2-C4-H8})$ (9,3%)
<b>1519 (E2)</b>	1493,19	$s(\text{H8-C4-H9})$ (39,3%) + $s(\text{H10-C4-H9})$ (25,1%) + $\delta(\text{O2-C4-H10})$ (13,4%)	1494,07	$s(\text{H8-C4-H9})$ (27,0%) + $s(\text{H10-C4-H9})$ (29,8%) + $\delta(\text{O2-C4-H10})$ (12,4%)
<b>1584 (E3)</b>	1502,75	$s(\text{H8-C4-H10})$ (41,7%) + $s(\text{H10-C4-H9})$ (7,5%) + $\delta(\text{O2-C4-H8})$ (9,7%) + $\delta(\text{O2-C4-H10})$ (7,8%) + $\delta(\text{O2-C4-H9})$ (B – 9,2%)	1501,83	$s(\text{H8-C4-H10})$ (43,1%) + $s(\text{H10-C4-H9})$ (12,0%) + $\delta(\text{O2-C4-H8})$ (9,1%) + $\delta(\text{O2-C4-H9})$ (11,9%)
<b>1618 (E4)</b>	1627,70	$s(\text{H2-N1-H4})$ (37,4%) + $\delta(\text{C1-N1-H4})$ (14,8%) + $\nu(\text{C3=O1})$ (14,1%) + $\delta(\text{C1-N1-H2})$ (12,7%)	1623,50	$s(\text{H2-N1-H4})$ (35,8%) + $\delta(\text{C1-N1-H4})$ (13,9%) + $\nu(\text{C3=O1})$ (12,6%) + $\delta(\text{C1-N1-H2})$ (11,9%)
<b>1746 (E5)</b>	1832,76	$\nu(\text{C3=O1})$ (72,6%)	1843,20	$\nu(\text{C3=O1})$ (72,5%)

2549	-	-	-
2568 (F3)	2710,89	v(S1-H1) (98,6%)	2744,10 v(S1-H1) (98,5%)
2650	-	-	-
2833	3077,69	v(C2-H7) (31,1%) + v(C1-H5) (24,9%) + v(C2-H6) (16,8%) + v(C4-H8) (10,2%) + v(C4-H10) (9,5%) + v(C4-H9) (7,1%)	3079,10 v(C2-H7) (18,8%) + v(C1-H5) (21,2%) + v(C2-H6) (10,1%) + v(C4-H8) (19,0%) + v(C4-H10) (17,3%) + v(C4-H9) (13,1%)
2856	3078,73	v(C4-H8) (27,6%) + v(C4-H10) (25,5%) + v(C4-H9) (19,1%) + v(C2-H7) (11,4%) + v(C1-H5) (7,3%)	3079,88 v(C4-H8) (19,6%) + v(C4-H10) (17,9%) + v(C4-H9) (13,6%) + v(C2-H7) (18,4%) + v(C1-H5) (18,3%)
2876	3089,54	v(C1-H5) (46,7%) + v(C2-H7) (23,7%) + v(C2-H6) (23,6%)	3089,56 v(C1-H5) (40,4%) + v(C2-H7) (29,1%) + v(C2-H6) (25,7%)
2948	3142,09	v(C2-H6) (54,6%) + v(C2-H7) (36,0%) + v(C1-H5) (9,3%)	3147,77 v(C2-H6) (54,8%) + v(C2-H7) (37,1%) + v(C1-H5) (8,1%)
2958	3155,51	v(C4-H10) (48,6%) + v(C4-H8) (47,2%)	3162,52 v(C4-H10) (48,2%) + v(C4-H8) (47,0%)
2966	3188,48	v(C4-H9) (58,1%) + v(C4-H10) (22,4%) + v(C4-H8) (18,2%)	3195,25 v(C4-H9) (57,8%) + v(C4-H10) (23,0%) + v(C4-H8) (17,9%)
2996 (F4)	3498,88	v(N1-H4) (46,3%) + v(N1-H2) (44,1%)	3517,63 v(N1-H4) (45,6%) + v(N1-H2) (44,9%)
3042 (F5)	3582,78	v(N1-H2) (51,3%) + v(N1-H4) (48,7%)	3604,57 v(N1-H2) (50,4%) + v(N1-H4) (49,6%)

**Legenda** - Simbologia empregada: v – estiramento;  $\tau$  – torção; t – *Twisting*; r – *rocking* (rolamento);  $\omega$  – *wagging* (balanço ou abano); s – *scissoring* (corte ou tesoura);  $\delta$  – *bending* ou *deformation* (dobramento ou deformação);  $\phi$  – Vibração fora do plano; subscrito s – vibração simétrica; subscrito a – vibração antissimétrica. Os percentuais entre parênteses indicam: B – percentual do modo de vibração calculado com uso do funcional cam-B3LYP; W - percentual do modo de vibração calculado com uso do funcional wB97x-D3. A Atribuição das bandas observadas nos espectros FTIR ocorreram em número de onda similares aos das bandas observadas nos espectros Raman.

#### 4.5.2 Caracterização da CEM-tirosina por Espectroscopia Raman e FTIR à temperatura e pressão ambiente (298 K e 1 atm)

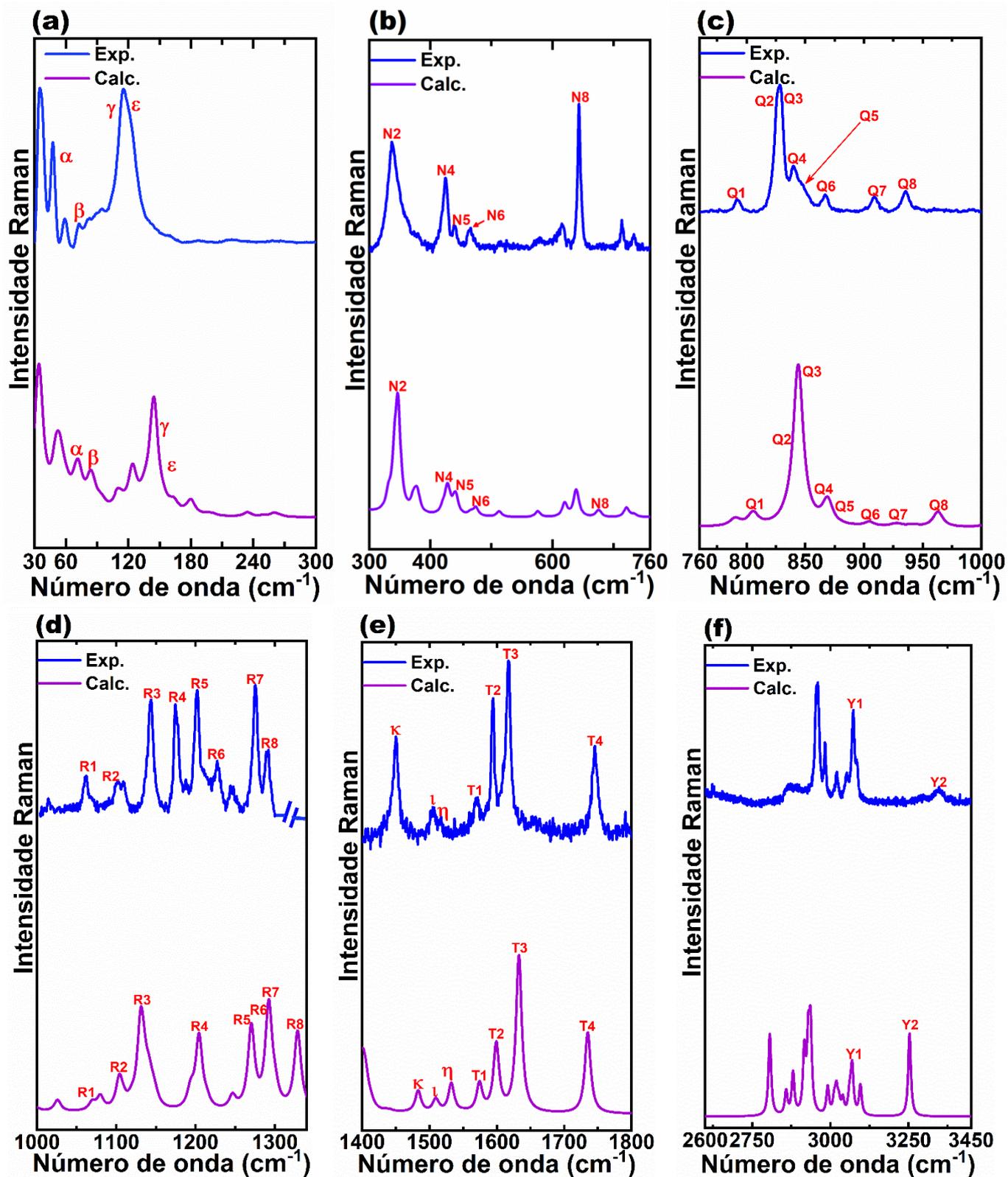
O Cloridrato de Éster Metílico de L-tirosina (CEM-tirosina) pertence ao grupo espacial  $P2_1 (C_2^2)$  e grupo fator  $C_2$  com duas moléculas por célula unitária ( $Z = 2$ ). A molécula de CEM-tirosina é constituída por 29 átomos, portanto, o número de modos normais de vibração será 174 modos. Conforme o trabalho divulgado por Porto e colaboradores (1981) [124]; é possível determinar o número de modos normais de vibração deste material.

Com base na tabela 3A do artigo [124], o número total de modos normais de vibração para a CEM-tirosina será  $\Gamma_{\text{Total}} = 29 * (3A + 3B) = 87A + 87B$ . Pela análise da tabela 3B, os três modos acústicos estão distribuídos como  $\Gamma_{\text{Acústico}} = A + 2B$ . Os modos óticos correspondem ao restante  $\Gamma_{\text{Óticos}} = 86A + 85B$ . As letras A e B indicam representações irreduzíveis dos modos vibracionais ativos no Raman e FTIR.

A Figura 32 exibe os espectros Raman Experimentais e Teóricos para a CEM - Tirosina regiões espectrais: (a) R1(30-300  $\text{cm}^{-1}$ ); (b) R2(300-760  $\text{cm}^{-1}$ ); (c) R3(760-1000  $\text{cm}^{-1}$ ); (d) R4(1000-1300  $\text{cm}^{-1}$ ); (e) R5(1400-1800  $\text{cm}^{-1}$ ) e (f) R6(2600-3450  $\text{cm}^{-1}$ ). Na Fig. 32 (a) observa-se, a partir do resultado do cálculo teórico realizado para a CEM-tirosina, que a região R1(30-300  $\text{cm}^{-1}$ ) apresenta modos de vibração associados, principalmente, a deformações ou torções no plano e fora do plano do anel aromático ou dos átomos da cadeia lateral, similares ao reportado para L-tirosina hidrocloreídrica (seu análogo não metilado) [64]. A Tabela 10 exibe os números de onda relativo aos centros das bandas dos espectros Raman e FTIR à temperatura e pressão ambiente (298 K e 1 atm), bem como, a tentativa de atribuição dos modos normais de vibração com base no cálculo DFT com uso de funcional LDA-PZ (conforme descrito no subitem 3.7).

A Figura 32 (b) e (c) exibe os espectros Raman para a CEM-tirosina referente as regiões R2(300-760  $\text{cm}^{-1}$ ) e R3(760-1000  $\text{cm}^{-1}$ ), relativas aos modos internos de vibração na região do *fingerprint*. Observa-se, entre as bandas da região R2(300-760  $\text{cm}^{-1}$ ), a predominância de atribuição dos modos de vibração a torções e deformações simétricas e assimétricas da amina protonada e do anel aromático. A banda N2, em aproximadamente 337  $\text{cm}^{-1}$ , foi atribuída a  $\delta(\text{N1H}_3^+) + \delta(\text{C11}^- \cdots \text{O1H1-Anel})$ , banda similar em 337  $\text{cm}^{-1}$  para L-tirosina-HCl foi associada a  $\phi(\text{NC2C3C4}) + \delta(\text{NH}_3^+)$  [64]. A banda Q3, aproximadamente, em 829  $\text{cm}^{-1}$  no espectro Raman Experimental foi atribuída ao modo de vibração *Breathing* (respiração) do anel aromático (*Breathing* (Anel)); na literatura, resultados de cálculos teóricos *ab initio* apontam para a ocorrência de *Breathing* do anel em cerca de 829  $\text{cm}^{-1}$  para o espectro Raman da L-tirosina e L-tirosina-HCl [5,36].

A Figura 32 (d) e (e) apresenta os espectros Raman da CEM-tirosina para as regiões espectrais R4(1000-1300  $\text{cm}^{-1}$ ) e R5(1400-1850  $\text{cm}^{-1}$ ) referentes aos modos internos do *fingerprint* e da região dos grupos funcionais. A banda R5 localizada próximo a 1202  $\text{cm}^{-1}$  no espectro Raman Experimental da CEM-tirosina foi atribuída ao  $r(\text{N1H}_3^+) + \nu(\text{C3-C4}) + \delta(\text{C2-C1O2O3}) + s(\text{C10H}_3)$ ; um trabalho referente ao cálculo *ab initio* do espectro Raman da L-tirosina aponta a ocorrência predominante de estiramento C-C ( $\nu(\text{C-C})$ ) por volta de 1200  $\text{cm}^{-1}$  [36]; um estudo por Espectroscopia Raman experimental para L-tirosina-HCl indicou a ocorrência de estiramento C-C ( $\nu(\text{C-C})$ ) em, aproximadamente, 1177  $\text{cm}^{-1}$ , o que corrobora com o resultado calculado. A banda R6 em 1228  $\text{cm}^{-1}$  no espectro Raman experimental da CEM-tirosina, foi associada a  $\delta(\text{Anel}) + \nu(\text{C7-O1H})$ . Banda similar em 1210 e 1236  $\text{cm}^{-1}$  foi reportada em um trabalho sobre a L-tirosina-HCl sendo atribuídas, respectivamente, a deformações do OH e CH no grupo COOH ou estiramento do OH do grupo fenil [5].



**Figura 32** - Espectros Raman Experimental e Calculado (funcional LDA-PZ) para a CEM-tyrosina regiões espectrais: (a) R1(30-300  $\text{cm}^{-1}$ ); (b) R2(300-760  $\text{cm}^{-1}$ ); (c) R3(760-1000  $\text{cm}^{-1}$ ); (d) R4(1000-1300  $\text{cm}^{-1}$ ); (e) R5(1400-1800  $\text{cm}^{-1}$ ) e (f) R6(2600-3450  $\text{cm}^{-1}$ )

A Figura 32 (f) exibe o espectro Raman para a CEM-tirosina relativo à região R6(2600-3450  $\text{cm}^{-1}$ ) relativo a modos internos de vibração característicos dos grupos funcionais, com presença de vibrações de estiramento (energia relativamente elevada). A banda em 2866  $\text{cm}^{-1}$  no espectro Raman experimental foi atribuída ao estiramento simétrico do  $\text{NH}_3^+$  ( $\nu_s(\text{N1H}_3^+)$ ). Uma banda em 2872  $\text{cm}^{-1}$  no espectro Raman experimental da L-tirosina-HCl foi associada a  $\nu(\text{NH}_3^+) + \nu(\text{O2H}) + \nu(\text{O3H})$  [64]. Uma banda em 2928  $\text{cm}^{-1}$  no espectro Raman experimental foi atribuída ao estiramento do C2H ( $\nu(\text{C2H})$ ). Para L-tirosina-HCl, uma banda centrada em 2939  $\text{cm}^{-1}$ , foi associada a  $\nu(\text{C3H}_2) + \nu(\text{NH}_3^+)$  [64]. A banda Y1, em 3073 foi associada a  $\nu(\text{C5H}) + \nu(\text{C6H})$ ; trabalhos referentes a L-tirosina-HCl apontam para ocorrência de estiramento C-H ( $\nu(\text{CH})$ ) [5,64].

A Figura 33 expõe o espectro FTIR experimental e calculado para a CEM-tirosina no intervalo de 400 a 4000  $\text{cm}^{-1}$ , região do infravermelho médio (*mid-infrared*). A banda F2 em 640  $\text{cm}^{-1}$  no espectro FTIR experimental foi atribuída a  $\delta(\text{C11}^- \cdots \text{O1H1})$  ou  $r(\text{O1H1})$ . Na literatura científica sobre a L-tirosina-HCl reporta-se a ocorrência de combinação de vibrações em 637  $\text{cm}^{-1}$  no espectro FTIR [5].

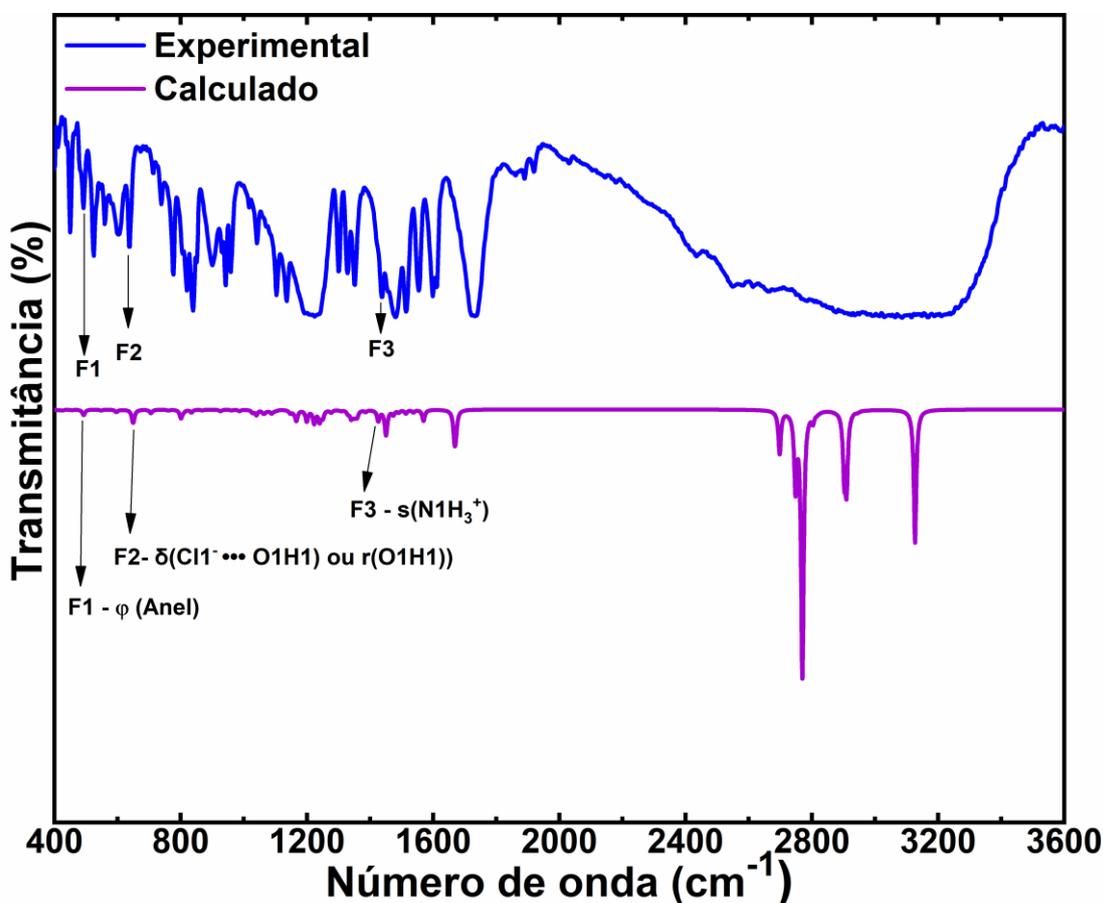


Figura 33 – Espectro FTIR experimental e calculado (funcional LDA-PZ de 400 a 3600  $\text{cm}^{-1}$  para a CEM-tirosina.

A Tabela 10 apresenta uma tentativa de atribuição dos modos normais de vibração ativos nos espectros FTIR e Raman experimentais para a CEM-tirosina (a 298 K e 1 atm) baseado no cálculo DFT com uso de funcional LDA-PZ.

**Tabela 10** – Tentativa de atribuição dos modos normais de vibração para os espectros Raman e FTIR Experimentais e Calculados baseados no cálculo consoante a Teoria DFT (funcional LDA-PZ) para CEM-tirosina em condições ambiente de temperatura e pressão (1 atm, 298 K).

Número de onda Experimental (cm <sup>-1</sup> )		Número de onda Calculado (cm <sup>-1</sup> )		Atribuição
FTIR	Raman	FTIR	Raman	
	36		34,57	$\delta(\text{C1-C2-C3-C4-Anel})$
	48		52,39	$\tau(\text{C1-C2-C3-C4-Anel}) + \tau(\text{O1H1}\cdots\text{Cl1}^-\cdots\text{N1H}_3^+)$
	59		70,16	$\tau(\text{C10-O3-C1-C2-C3}) + \tau(\text{Anel})$
	73 ( $\beta$ )		86,81	$\tau(\text{C10-O3-C1-C2-N1H}_3^+-\text{C3}) + \delta(\text{Anel})$
	81		89,63	$\tau(\text{Cl1}^- \cdots \text{O1H1-Anel})$
	88		114,33	$\tau(\text{Cl1}^- \cdots \text{O1H1-Anel}) + \tau(\text{O1H1}\cdots\text{Cl1}^-\cdots\text{N1H}_3^+)$
	94		128,94	$\varphi(\text{Cl1}^- \cdots \text{O1H1-Anel}) + \delta_{\text{as}}(\text{Cl1}^- \cdots \text{N1H}_3^+)$
	115 ( $\gamma$ )		149,37	$t(\text{C10H}_3) + \varphi(\text{O3-C1-O2-C2N1-C3})$
	123 ( $\epsilon$ )		170,60	$t(\text{C10H}_3) + \varphi(\text{Cl1}^- \cdots \text{O1H1-Anel})$
	143		187,37	$t(\text{C10H}_3) + \delta_{\text{as}}(\text{Cl1}^- \cdots \text{N1H}_3^+) + \tau(\text{Cl1}^- \cdots \text{O1H1-Anel})$
	188		243,75	$s(\text{C10-O3-C1-C2-N1}) + \varphi(\text{Cl1}^- \cdots \text{O1H1-Anel})$
	218		276,44	$\varphi(\text{C10-O3-C1-C2-N1H}_3^+-\text{C3}) + \varphi(\text{Cl1}^- \cdots \text{O1H1-Anel})$
	330		331,59	$\delta(\text{C3-C2-N1}) + \delta(\text{O2-C1-O3-C10})$
	337 (N2)		346,99	$\delta(\text{N1H}_3^+) + \delta(\text{Cl1}^- \cdots \text{O1H1-Anel})$
	346		372,65	$\delta(\text{N1H}_3^+) + \delta(\text{C1-C2-C3})$
	361		378,52	$s(\text{C3-C2-N1})$
	424 (N4)		426,56	$\delta(\text{Cl1}^- \cdots \text{O1H1-Anel}) + \varphi(\text{O3-C1-O2-C2N1-C3})$
	440 (N5)		441,20	$\delta(\text{Cl1}^- \cdots \text{O1H1-Anel-C3})$
449		443,09		$\tau(\text{N1H}_3^+) \text{ ou } \delta(\text{N1H}_3^+)$
	465 (N6)		475,04	$\tau(\text{N1H}_3^+) + \delta(\text{C1-C2-C3})$
492 (F1)		512,08		$\varphi(\text{Anel})$
524		513,37		$\varphi(\text{Anel})$
559		576,22		$\delta(\text{Anel}) + \delta(\text{C10-O3-C1-C2-C3})$
	586		620,33	$\delta(\text{Anel}) + \delta(\text{C10-O3-C1-C2-C3})$
603		620,33		$\delta(\text{Anel}) + \delta(\text{C10-O3-C1-C2-C3})$
	615		638,73	$\delta(\text{Cl1}^- \cdots \text{O1H1-Anel}) + \delta(\text{C10-O3-C1-C2-C3})$
640 (F2)	644 (N8)	676,76	676,76	$\delta(\text{Cl1}^- \cdots \text{O1H1}) \text{ ou } r(\text{O1H1})$
716	714	723,35	723,35	$\varphi(\text{Anel}) + r(\text{O1H1}) + \varphi(\text{C10-O3-C1-C2-C3})$
736	733	734,52	734,52	$\varphi(\text{Anel}) + r(\text{O1H1}) + \varphi(\text{C10-O3-C1-C2-C3})$
775		793,05		$\delta_{\text{AS}}(\text{Anel}) + \varphi(\text{C10-O3-C1-C2-C3})$
	792 (Q1)		805,40	$\delta_{\text{AS}}(\text{Anel})$
804		832,02		$\delta_{\text{S}}(\text{Anel})$
820	826 (Q2)	833,80	833,80	$\delta_{\text{S}}(\text{Anel})$

	829 (Q3)		844,02	Breathing (Anel)
839	840 (Q4)	867,21	867,21	Breathing (Anel)+ $\omega$ (N1H <sub>3</sub> <sup>+</sup> ) + $\delta$ (C10-O3-C1-C2-C3)
	847 (Q5)		869,28	r(C3H <sub>2</sub> ) + Breathing (Anel)+ $\phi$ (C10-O3-C1-C2-N1H <sub>3</sub> <sup>+</sup> -C3)
	866 (Q6)		904,61	r(C3H <sub>2</sub> )+ $\delta$ (Cl1 <sup>-</sup> ... N1H <sub>3</sub> <sup>+</sup> -C2-C1-C3)
903	909 (Q7)	929,11	929,11	$\delta_{AS}$ (HC5-C6H)+ $\delta_{AS}$ (HC5-C6H)
931	935 (Q8)	962,59	962,59	$\omega$ (N1H <sub>3</sub> <sup>+</sup> ) + $\delta$ (C10-O3-C1-C2)
943		964,44		r(N1H <sub>3</sub> <sup>+</sup> )+v(C1-C2)+v(C2-C3)+v(O3-C10H <sub>3</sub> )
959		999,46		$\delta_{AS}$ (Anel)
	991		1025,93	r(N1H <sub>3</sub> <sup>+</sup> )+v(C1-C2)+v(C2-C3)+v(O3-C10H <sub>3</sub> )
1016	1015	1068,66	1068,66	s(HC5-C6H) + s(HC9-C8H) + $\delta$ (C1-C2-N1H <sub>3</sub> <sup>+</sup> -C3)
1041		1081,80		v(C5-C6) + v(C8-C9)
	1062 (R1)	1069,66	1069,66	s(HC5-C6H) + s(HC9-C8H) + $\delta$ (C1-C2-N1H <sub>3</sub> <sup>+</sup> -C3)
1069	1065	1079,71	1079,71	s(HC5-C6H) + s(HC9-C8H) + $\delta$ (C1-C2-N1H <sub>3</sub> <sup>+</sup> -C3)
1104	1101 (R2)	1103,83	1103,83	$\delta$ (N1H <sub>3</sub> <sup>+</sup> ... Cl) + $\delta$ (C1-C2-C3)
	1109	1109,09	1109,09	r(N1H <sub>3</sub> <sup>+</sup> ) + $\delta$ (HC3-C2H)
1138	1143 (R3)	1131,46	1131,46	r(N1H <sub>3</sub> <sup>+</sup> ) + $\delta$ (HC3-C2H) + r(C10H <sub>3</sub> )
	1176 (R4)		1204,53	$\delta$ (Anel) + v(C3-C4) + r(C3H <sub>2</sub> )
	1188		1214,37	$\delta_{AS}$ (Anel) + r(O1H) ou $\delta$ (O1H... Cl)
	1202 (R5)		1272,15	r(N1H <sub>3</sub> <sup>+</sup> ) + v(C3-C4) + $\delta$ (C2-C1O2O3) +s(C10H <sub>3</sub> )
	1214		-	-
	1228 (R6)		1289,64	$\delta$ (Anel) + v(C7-O1H)
	1246		-	-
	1275 (R7)		1292,56	$\delta$ (Anel) + v(C7-O1H)
1297	1291 (R8)		1328,97	$\delta$ (Anel) + v(C7-O1H) + $\delta$ (C2-C3-C4)
1326		1383,69		s(C10H <sub>3</sub> ) + s(C3H <sub>2</sub> )
1349		1405,00		$\delta$ (HO1-Anel) + $\delta_{AS}$ (C10H <sub>3</sub> )
1436 (F3)		1483,80		s(N1H <sub>3</sub> <sup>+</sup> )
1478		1532,39		$\delta_{AS}$ (N1H <sub>3</sub> <sup>+</sup> )
	1450 ( $\kappa$ )		1483,80	s(N1H <sub>3</sub> <sup>+</sup> )
1511	1511 ( $\iota$ )		1508,51	$\delta$ (Anel) + v(C7-O1H) + v(C3-C4)
	1517 ( $\eta$ )		1532,39	$\delta_{AS}$ (N1H <sub>3</sub> <sup>+</sup> )
1554		1574,31		$\delta_{AS}$ (N1H <sub>3</sub> <sup>+</sup> )
	1573 (T1)		1574,31	$\delta_{AS}$ (N1H <sub>3</sub> <sup>+</sup> )
1598	1594 (T2)	1599,27	1599,27	$\delta_{AS}$ (Anel) + $\phi$ (C7-O1H...Cl) + $\phi$ (H <sub>2</sub> C3-C4)
1611		1632,64		$\delta_{AS}$ (Anel) + $\phi$ (C7-O1H...Cl) + $\phi$ (H <sub>2</sub> C3-C4)
	1617 (T3)		1632,64	$\delta_{AS}$ (Anel) + $\phi$ (C7-O1H...Cl) + $\phi$ (H <sub>2</sub> C3-C4)
1741	1745 (T4)	1734,83	1734,83	$\phi$ (O2-C1-O3) + $\delta_{AS}$ (N1H <sub>3</sub> <sup>+</sup> )
2420		-		-
	2866		2858,70	vs(N1H <sub>3</sub> <sup>+</sup> )
	2892		2881,83	v <sub>AS</sub> (N1H <sub>3</sub> <sup>+</sup> )
	2928		2916,72	v(C2H)
	2954		2929,52	vs(C10H <sub>3</sub> )
	2961		2936,76	vs(C3H <sub>2</sub> )

	2983		2991,46	$\nu_{AS}(C3H_2)$
	3011		3011,89	$\nu_{AS}(C10H_3)$
	3021		3019,43	$\nu(N1H)$
	3052		3040,69	$\nu(C9H)$
	3073 (Y1)		3069,97	$\nu(C5H) + \nu(C6H)$
	3085 (y1?)		3095,73	$\nu(C6H)$
	3345 (Y2)		3253,26	$\nu(O1H)$
3537		3253,26		$\nu(O1H)$

**Legenda** - Simbologia empregada:  $\nu$  – estiramento;  $\tau$  – torção;  $t$  – *Twisting*;  $r$  – *rocking* (rolamento);  $\omega$  – *wagging* (balanço ou abano);  $s$  – *scissoring* (corte ou tesoura);  $\delta$  – *bending* ou *deformation* (dobramento ou deformação);  $\phi$  – Vibração fora do plano; subscrito  $s$  – vibração simétrica; subscrito  $as$  – vibração antissimétrica.

O subitem seguinte (4.6) abordará a exposição dos resultados das medidas em Espectroscopia Raman em função da pressão e a discussão destes tendo como ponto de partida a tentativa de atribuição dos modos normais de vibração à temperatura e pressão ambiente (298 K e 1 atm) para a CEM-cisteína e CEM-tirosina, que foram apresentados neste subitem.

#### 4.6 Caracterização por Espectroscopia Raman a altas pressões (da ordem de grandeza do Gigapascal – GPa)

Este subitem abordará os resultados e discussão referentes às medidas em Espectroscopia Raman em função da pressão para a CEM-cisteína e CEM-tirosina. Os procedimentos experimentais destas medidas foram explicados no subitem 3.5 do Capítulo 3.

##### 4.6.1 Espectros Raman a altas pressões para CEM-cisteína

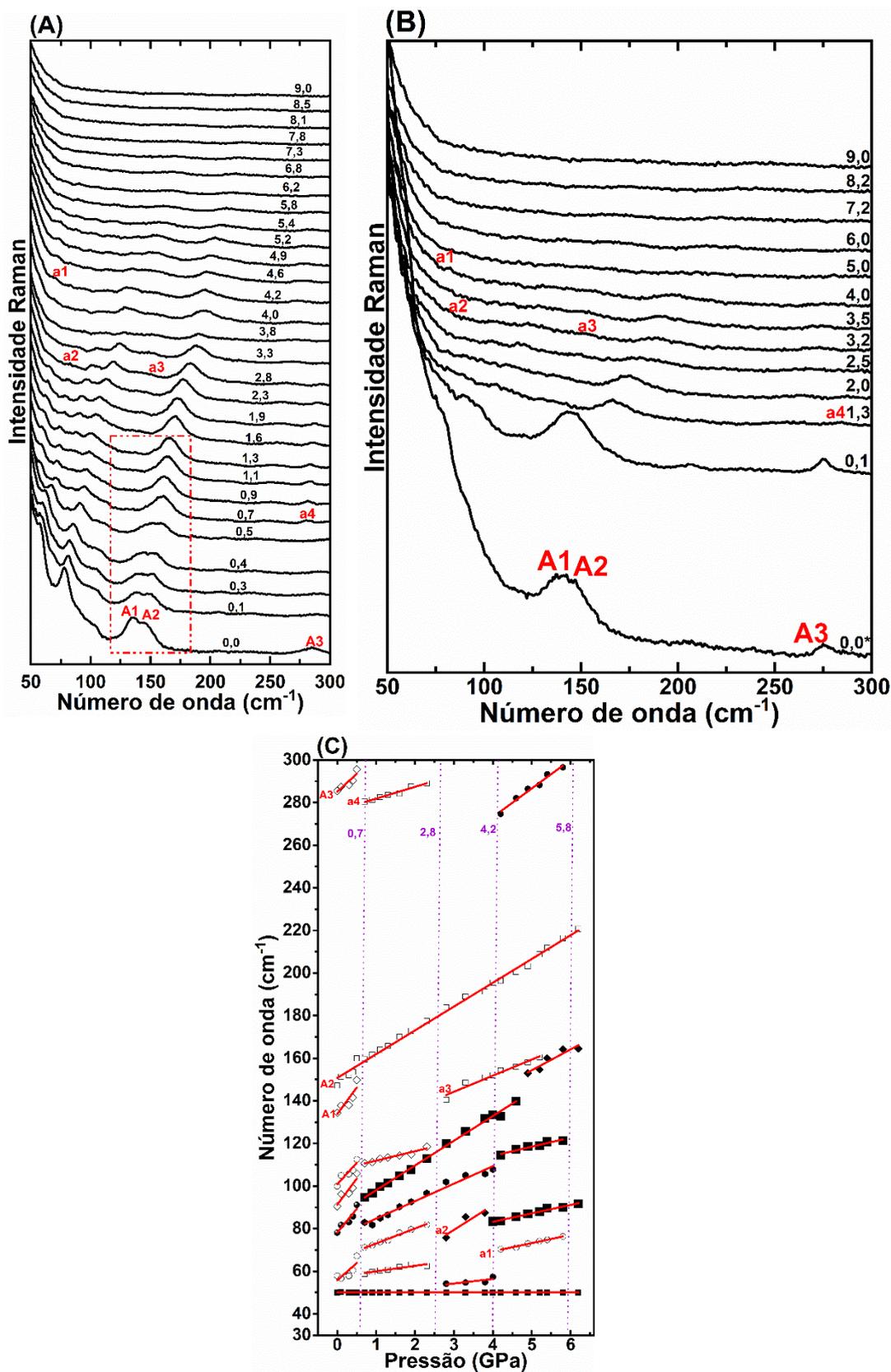
A Figura 34 (A) a (C) exibe os espectros Raman em função da pressão para a CEM-cisteína (em (A) no processo de compressão e em (B) na descompressão hidrostática) e o comportamento relativo à taxa de variação do número de onda referente aos centros das bandas observadas em função da pressão  $-d\omega/dp$  (em (C)) para a região espectral R1(30-300  $cm^{-1}$ ), região dos modos de rede. A Tabela 11, no final deste subitem, mostra os valores de  $d\omega/dp$  para as bandas observadas ao longo dos espectros Raman da CEM-cisteína em função da pressão.

Observa-se na Figura 34 (A) e (C) que as bandas A1 e A2 centradas, respectivamente, em 134 e 147  $cm^{-1}$ , atribuídas a modos de rede da CEM-cisteína sofreram um processo de inversão de intensidade relativa entre 0,0 e 0,5 GPa (por simplicidade, a pressão de 1 atm será indicada por 0,0 GPa, pois, 1 atm = 0,000101 GPa, logo, 1 atm  $\approx$  0,0 GPa); a banda A1, desaparece em 0,7 GPa, enquanto a banda A2 sofre uma descontinuidade entre 5,8 e 6,2 GPa

associada ao alargamento e à perda de intensidade relativa. A banda A3, em  $285\text{ cm}^{-1}$ , assim como, A1 e A2 e outras bandas da região dos modos de rede presentes desde 0,0 GPa, sofre *up shift* ou *blue shift*; além disto, A3 desaparece entre 0,5 e 0,7 GPa devido, possivelmente, ao seu deslocamento para valores de número de onda superiores a  $300\text{ cm}^{-1}$ .

Algumas modificações espectrais para a região dos modos de rede R1( $30\text{-}300\text{ cm}^{-1}$ ) no decorrer do processo de compressão hidrostática podem ser destacadas: A banda a1 surge em  $70\text{ cm}^{-1}$  e permanece nos espectros observados entre 4,2 a 5,8 GPa; a banda a2 aparece a  $76\text{ cm}^{-1}$  em 2,8 GPa (podendo ser proveniente também da descontinuidade da banda em  $58\text{ cm}^{-1}$  inicialmente em 0,0 GPa), sofre descontinuidade a 4,2 GPa e permanece até 9,0 GPa; a banda a3 surge em  $140\text{ cm}^{-1}$  a 2,8 GPa e permanece até 5,2 GPa; a banda a4 é perceptível em  $280\text{ cm}^{-1}$  a 0,7 GPa e desaparece em 2,8 GPa. Outras sutis alterações nos espectros, associadas a descontinuidades, aparecimentos, desaparecimentos e variações de intensidade de bandas podem ser observados em valores de pressão específicos conforme visualizado na Figura 34.

O desaparecimento e surgimento de bandas na região dos modos de rede dos espectros Raman, ou descontinuidades abruptas do número de onda relativo ao centro da banda com o incremento da pressão pode estar relacionado à ocorrência de transição de fase estrutural devido a modificação da simetria do cristal acarretar alterações nas regras de seleção dos modos, tornando ativos nos espectros Raman modos proibidos e inativos antes da mudança de simetria do cristal e acarretando aumento na degenerescência dos modos de vibração [129]. Estas modificações espectrais observadas na região dos modos de rede podem estar associadas a modificações na simetria do cristal e/ou na conformação molecular devido a dinâmica das ligações intermoleculares (geralmente Ligações de hidrogênio ou Van der Waals em cristais orgânicos) [119,130].



**Figura 34** – Espectro Raman em função da pressão (0,0 – 9,0 GPa) para a CEM-cisteína - região R1(50-300 cm<sup>-1</sup>): (A) em compressão hidrostática; (B) em descompressão hidrostática; (C) Comportamento do número de onda em função da pressão ( $d\omega/dP$ ).

Um estudo por Espectroscopia Raman em função da pressão de 0,0 a 6,2 GPa para L-cisteína Hidroclorídrica monohidratada de 30 a 3450 cm<sup>-1</sup>, utilizando o óleo mineral nujol

como fluido hidrostático, indicou que este material é bastante estável, sofrendo apenas modificações espectrais, principalmente nos modos internos (relativos aos grupos atômicos SH, NH<sub>3</sub><sup>+</sup>, CCN, CH<sub>2</sub>, COH e OH), associadas a possíveis transições de fase conformacionais [47]. Na região dos modos de rede foi observado apenas o possível incremento de intensidade relativa de uma banda em 150 cm<sup>-1</sup> associada, provavelmente, à torção do grupo tiol SH ( $\tau$ (SH)) em cerca de 2,5 GPa, assim como, o *splitting* aparente de bandas assimétricas (sobrepostas) próximas a 200 cm<sup>-1</sup> e 80 cm<sup>-1</sup>. Os autores atribuíram a estabilidade estrutural relativamente alta da L-cisteína hidrocloreídrica monohidratada, neste intervalo de pressão, ao expressivo número de ligações de hidrogênio estabelecido devido a presença da molécula de água (H<sub>2</sub>O) e do ânion cloro (Cl<sup>-</sup>) [47].

A L-cisteína em condições ambiente pode existir na forma monoclinica ou ortorrômbica [47]. Um estudo da L-cisteína ortorrômbica por espectroscopia Raman em função da pressão de 0 a 20,2 GPa tendo como fluido hidrostático gás Argônio (Ar), reportou duas prováveis transições de fase estruturais entre 1,8-3,6 GPa (provavelmente devido a permuta da predominância das ligações de hidrogênio de SH•••O para SH•••S) e 6,9-7,8 GPa (possivelmente associada a rupturas de ligações de Hidrogênio), e atestou que por volta de 10,0 GPa as bandas sofreram queda abrupta de intensidade e alargamento acentuado [48]. Os autores deste trabalho também reiteraram a ocorrência de prováveis transições de fase entre 4,1-5,0 GPa, 10,9-12,0 GPa e 16,7-18,1 GPa (que necessitam de investigação cautelosa) [48]. A hipótese de ocorrência destas transições de fase estruturais foi baseada, principalmente, em *splitting* e surgimento de bandas na região dos modos de rede [48].

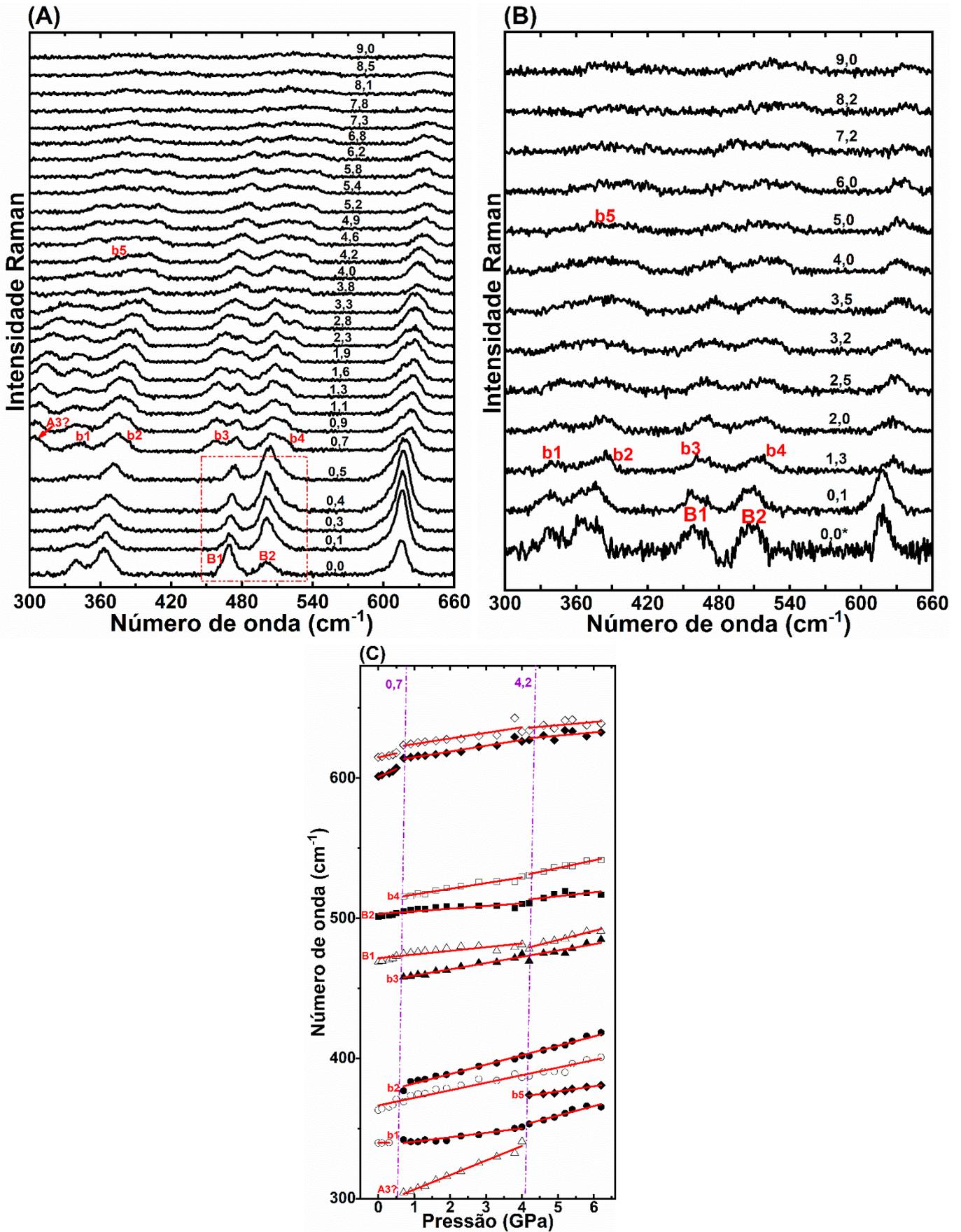
Um estudo comparativo entre a L-cisteína ortorrômbica e a L-cisteína monoclinica por espectroscopia Raman em função da pressão indicou, para forma monoclinica, a ocorrência de transições de fase estruturais reversíveis sem histerese evidente por volta de 2,9 e 3,9 GPa, contudo, acompanhada de contínuas modificações na conformação molecular devido à dinâmica de orientação e interação do grupo sulfidril (SH) com os demais, fortemente evidenciado pela expressiva mudança dos modos associados a estiramento do SH ( $\nu$ (SH)) e do CS ( $\nu$ (CS)) [49].

As modificações espectrais observadas para a CEM-cisteína na região espectral dos modos de rede R1(30-300 cm<sup>-1</sup>) (surgimento, desaparecimento e inversão de intensidade relativa de bandas) ocorrem em intervalos de pressão semelhante aos observados para a L-cisteína ortorrômbica e a L-cisteína monoclinica [48,49], embora seu análogo não metilado (L-cisteína hidrocloreídrica monohidratada) tenha apresentado modificações espectrais sutis, indicativas, possivelmente, de modificações conformacionais entre 0,0 e 6,2 GPa [47]. Deste

modo, a análise das demais regiões espectrais relativas aos modos internos para o material em estudo (CEM-cisteína) poderá fornecer um arcabouço adequado para atestar, ao menos, a ocorrência de prováveis transições de fase conformacionais nos intervalos de pressão em que foram observadas modificações espectrais na região dos modos de rede R1(30-300  $\text{cm}^{-1}$ ), os quais foram: 0,5 – 0,7 GPa; 2,3 – 2,8 GPa; 3,8 – 4,2 GPa; 4,6 – 4,9 GPa; 5,8 – 6,2 GPa e, pontualmente, a 5,2 GPa.

A Figura 35 (A) e (B) exhibe os espectros Raman em função da pressão de 0,0 a 9,0 GPa para CEM-cisteína, região espectral R2(300-660  $\text{cm}^{-1}$ ) localizada na região dos modos internos – *fingerprint*. A Figura 35 (C) mostra o comportamento do número de onda referente aos centros das bandas com o processo de incremento da pressão. As bandas B1 e B2, respectivamente em 469 e 501  $\text{cm}^{-1}$ , permanecem nos espectros entre 0,0 e 9,0 GPa, contudo, assim como observado para as bandas A1 e A2 (região dos modos de rede R1(30-300  $\text{cm}^{-1}$ ) na Figura 34 (A)), nota-se um processo de inversão de intensidade das bandas entre 0,0 e 0,5 GPa. A banda B1 refere-se a  $\nu(\text{C3-O2})$  (B – 13,6%; W – 13,8%) +  $\nu(\text{C1-C3})$  (B – 11,9%) +  $\delta(\text{C2-C1-N1})$  (B – 11,7%) +  $\delta(\text{C1-C3-O2})$  (B – 10,3%) +  $\delta(\text{C1-C3=O1})$  (W – 18,1%), enquanto a B2 foi atribuída a  $\nu(\text{C1-N1})$  (B – 12,5%; W – 12,7%) +  $\delta(\text{C2-C1-N1})$  (B – 10,1%) +  $\delta(\text{C1-C3-O2})$  (W – 9,8%) conforme a Tabela 9 (subitem 4.5.1), logo, são modos internos que envolvem átomos de carbono da cadeia principal e de nitrogênio e oxigênio dos grupos funcionais que participam de ligações de hidrogênio.

O processo de inversão de intensidade observado para as bandas A1 e A2 e para B1 e B2 podem demonstrar, ao menos, a ocorrência de contínuas modificações na conformação molecular entre 0,0 e 0,7 GPa; comportamento similar ao reportado para L-cisteína monoclinica [49]. Outras modificações espectrais nesta mesma região são válidas de destaque: o surgimento, em 0,7 GPa, das bandas b1, b2, b3 e b4 centradas em 342, 377, 458 e 516  $\text{cm}^{-1}$ , respectivamente, as quais permanecem nos espectros até 4,0 GPa (banda b1), 6,2 GPa (bandas b2 e b3) e 9,0 GPa (banda b4), sendo que esta última sofre uma descontinuidade entre 4,0 e 4,2 GPa. A banda b5 surge a 4,2 GPa, centrada em 374  $\text{cm}^{-1}$  e permanece até 7,3 GPa.



**Figura 35** - Espectro Raman em função da pressão (0,0 – 9,0 GPa) para a CEM-cisteína - região R2(300-660 cm<sup>-1</sup>): (A) em compressão hidrostática; (B) em decompressão hidrostática; (C) Comportamento do número de onda em função da pressão ( $d\omega/dP$ ).

É perceptível que um número expressivo de bandas surge ou desaparece nesta região, em valores de pressão análogos aos observados para região R1(30-300  $\text{cm}^{-1}$ ) (0,5 – 0,7 GPa; 3,8 – 4,2 GPa; 4,6 – 4,9 GPa; 5,8 – 6,2 GPa), a banda “A3?”, por exemplo, provavelmente é originária da banda A3 desta região, surgindo por volta de 0,7 GPa a 304  $\text{cm}^{-1}$  e desaparecendo entre 4,0 e 4,2 GPa. Estas modificações espectrais, em intervalos de pressão similares, para bandas localizadas nas regiões dos modos de rede e do *fingerprint*, podem reforçar a hipótese de ocorrência de transição de fase estrutural ou, no mínimo, servir de indicativo para o acontecimento de transições de fase conformacionais de modo contínuo.

A Figura 35 (B) sugere que as bandas b1 a b4 podem estar presentes em valores de pressão inferiores aos observados no processo de compressão hidrostática, além disso, a intensidade das bandas B1 e B2, na descompressão (espectro a 0,0 GPa\*), são similares e a largura das bandas e o ruído são maiores, enquanto a intensidade é reduzida, isto pode estar associado à ocorrência de histerese, redução da cristalinidade ou modificações na conformação molecular com o processo de descompressão.

É válido reportar que, a literatura científica relativa ao estudo da L-cisteína ortorrômbica (L-cisteína I) em função da pressão, reportou uma transição de fase sólido-sólido da L-cisteína I para a III em 1,8 GPa, no processo de compressão hidrostática, sendo esta fase estável até 4,2 GPa; todavia, no processo de descompressão hidrostática, a L-cisteína III sofreu uma transição de fase para L-cisteína IV, em 1,7 GPa, a qual foi considerada uma fase intermediária tendo em vista que no espectro de retorno à pressão ambiente (0,0 GPa – 1 atm) somente a fase I continuou existindo [125]. Os autores deste trabalho justificaram estas transições destacando o papel dos contatos e ligações secundárias estabelecidos pelo átomo de Enxofre na rede cristalina da L-cisteína em razão das variações de tensão acarretadas pela modificação da pressão sobre a estrutura [125].

Para a CEM-cisteína, estas possíveis modificações conformacionais observadas nos espectros de descompressão, também, podem ter como hipótese explicativa a maior mobilidade das ligações intermoleculares secundárias (Ligações de hidrogênio) estabelecidas pelo átomo de enxofre. A Figura 22 (subitem 4.3.1) revela que a participação, em percentual, do átomo de enxofre (S) com todos os demais átomos, no que concerne ao estabelecimento de contatos foi de 12,3%; isto reforça o papel do átomo de enxofre na dinâmica dos contatos estabelecidos na estrutura cristalina da CEM-cisteína, entre eles as ligações de hidrogênio.

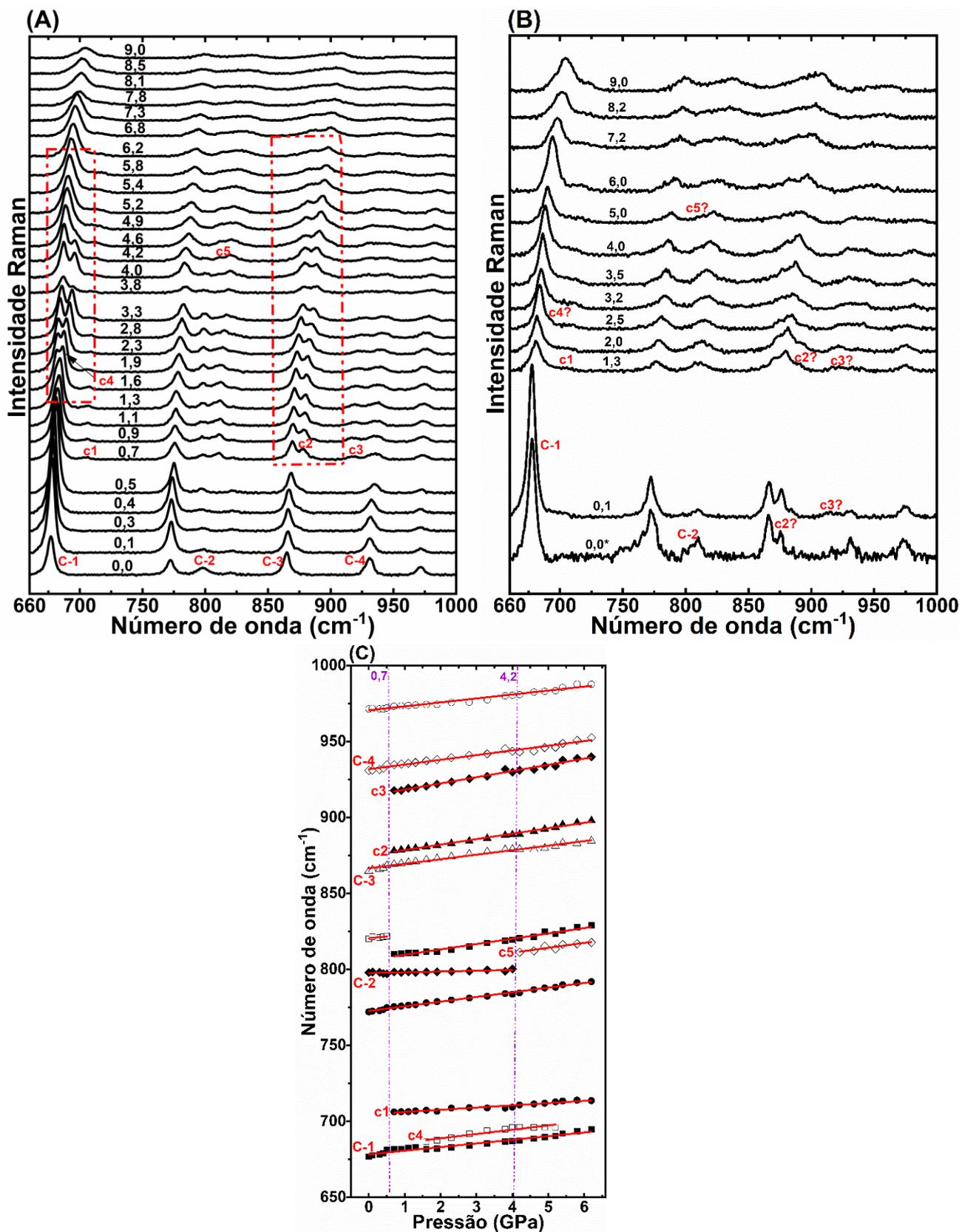
A Figura 36 (A) a (C) exhibe os espectros Raman para a CEM-cisteína no processo de compressão e descompressão hidrostática, assim como, o comportamento do número de onda

referente aos centros das bandas com o processo de incremento da pressão para a região espectral R3(660-1000  $\text{cm}^{-1}$ ) referente a modos internos do *fingerprint*.

No espectro Raman da região R3(660-1000  $\text{cm}^{-1}$ ) a 0,0 GPa, foram destacadas as bandas C-1 (em 677  $\text{cm}^{-1}$ ) e a banda C-2 (em 798  $\text{cm}^{-1}$ ), conforme a Tabela 9 (subitem 4.5.1), a banda C-1 foi atribuída a  $\nu(\text{C2-S1})$  (B - 14,7%; W- 12,2%) +  $\delta(\text{C2-C1-C3})$  (B - 13,9%; W - 15,9%) +  $\delta(\text{N1-C1-H5})$  (W - 10,9%) e a banda C-2 a  $\tau(\text{C3-C1-N1H4})$  (B - 10,5%; W - 11,0%) +  $\tau(\text{C2-C1-N1H4})$  (W - 11,1%) +  $\nu(\text{C2-S1})$  (B - 9,1%; W - 10,0%) +  $\delta(\text{C2-C1-C3})$  (B - 8,3%; W - 12,5); estes modos de vibração são associados principalmente a átomos da cadeia principal (do *fingerprint*).

A banda C-1 permanece no espectro até 9,0 GPa, enquanto a C-2, provavelmente, desaparece entre 4,0 e 4,2 GPa. A banda C-1, possivelmente, sofre um *splitting* originando a banda c4 em 687  $\text{cm}^{-1}$  a 1,6 GPa, sendo que esta última parece desaparecer acima de 5,2 GPa. O *splitting* (processo de divisão sofrido, aparentemente, por uma banda), pode ocorrer por alguns fatores, entre eles: acoplamento de vibrações moleculares adjacentes; transição de fase estrutural e incremento da força de interação intermolecular acarretado pela redução de volume da célula unitária com a compressão [129,131,132].

Em 0,7 GPa, surgem as bandas c1, c2 e c3, respectivamente em 706, 878 e 918  $\text{cm}^{-1}$ ; estas bandas aparentam permanecer no espectro até 9,0 GPa. A banda c5 surge em 811  $\text{cm}^{-1}$  a 4,2 GPa e permanece até 9,0 GPa. Outras modificações como o desaparecimento, entre 0,5 e 0,7 GPa, de uma banda (inicialmente centrada em 820  $\text{cm}^{-1}$  a 0,0 GPa) também pode ser reportado. É perceptível que as principais modificações espectrais observadas (*splitting*, surgimento e desaparecimento de bandas) ocorreram em intervalos de pressão similares aos observados para as regiões anteriores (0,5 - 0,7 GPa e 3,8 - 4,2 GPa). A banda c2 aparenta ser proveniente de um *splitting* da banda C-3, por volta de 0,7 GPa, ao mesmo tempo que inicia um processo de inversão de intensidade com esta que parece ocorrer de 0,7 a 4,2 GPa (destacado no retângulo pontilhado vermelho); como a banda C-3 (conforme a Tabela 9) é atribuída ao estiramento C-C e de carbonilas (CO), este processo de *splitting* e inversão de intensidade entre 0,7 e 4,2 GPa pode ser indicativo de, pelo menos, contínuas modificações conformacionais.

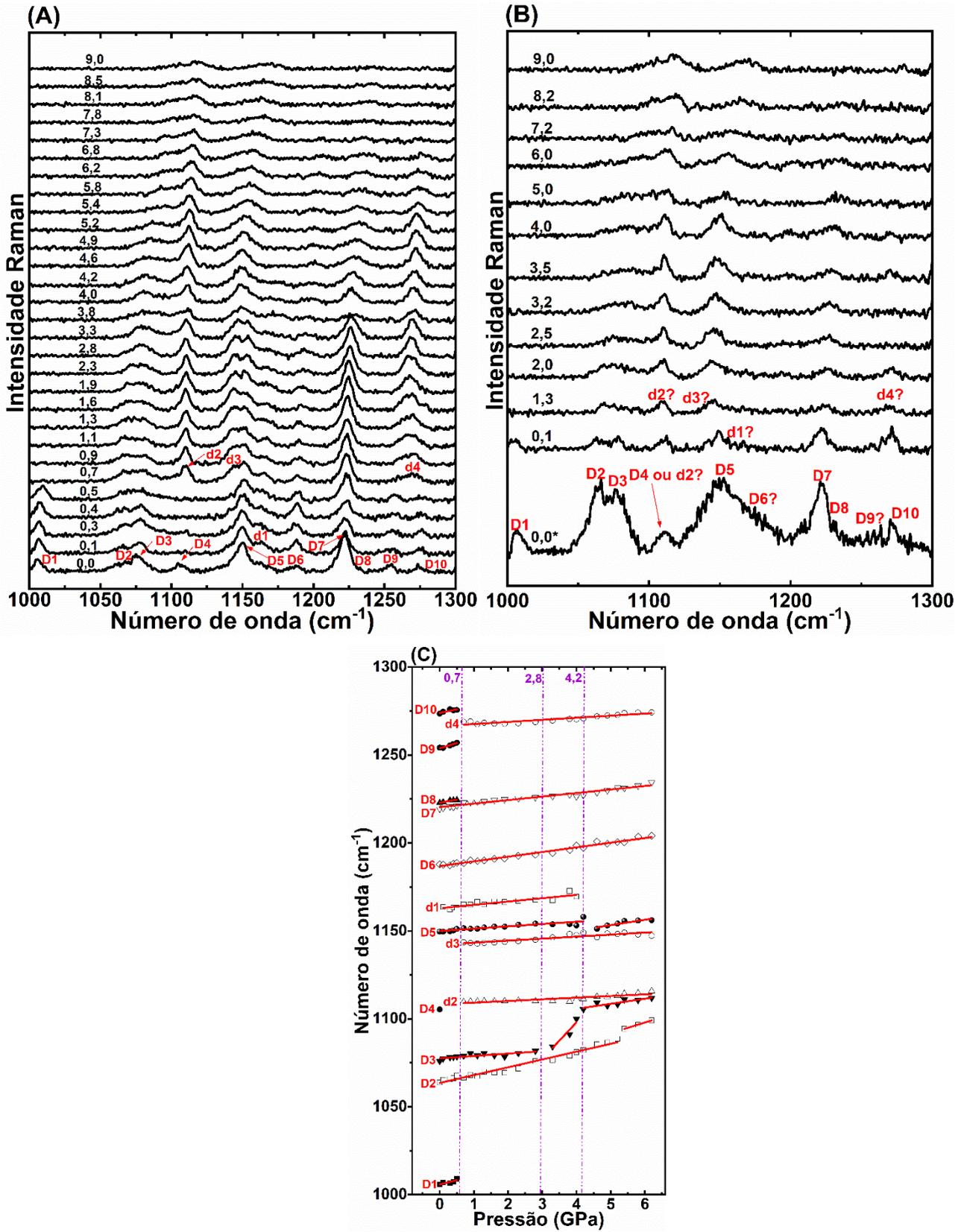


**Figura 36** - Espectro Raman em função da pressão (0,0 – 9,0 GPa) para a CEM-cisteína - região R3(660-1000  $\text{cm}^{-1}$ ): (A) em compressão hidrostática; (B) em decompressão hidrostática; (C) Comportamento do número de onda em função da pressão ( $d\omega/dP$ ).

A Figura 37 (A) e (B) mostra os espectros Raman em função da pressão para CEM-cisteína, região espectral R4(1000-1300  $\text{cm}^{-1}$ ), localizada na região dos modos internos referentes ao *fingerprint*. A Figura 37 (C) apresenta o comportamento do número de onda em função do incremento da pressão para esta região. A atribuição dos modos Raman relativos as bandas D1 a D10 pode ser encontrada na Tabela 9 (subitem 4.5.1); sendo estes, basicamente atrelados a deformações de átomos de carbono da cadeia principal e/ou de átomos ligados a esses; ou seja, átomos do *fingerprint*. O número de onda relativo ao centro das bandas e o intervalo de pressão em que estas ocorrem, assim como, informações quantitativas sobre as curvas do ajuste linear que descreve o comportamento do número de onda em função do incremento da pressão para esta região e para as demais pode ser observado na Tabela 11.

As bandas D1, D8, D9 e D10, presentes no espectro Raman a 0,0 GPa, centradas em 1006, 1223, 1254 e 1274  $\text{cm}^{-1}$ , em respectivo, desaparecem entre 0,5 e 0,7 GPa; elas são relacionadas a estiramentos e deformações de grupos atômicos que contêm os átomos de enxofre (S), oxigênio (O) e nitrogênio (N) (conforme a Tabela 9 subitem 4.5.1), sendo que estes são frequentemente envolvidos na formação de ligações de hidrogênio, desta forma, o desaparecimento destas bandas a 0,7 GPa podem indicar possíveis mudanças na configuração das ligações de hidrogênio e, conseqüentemente, prováveis modificações estruturais e/ou conformacionais. As bandas d2, d3 e d4, surgem a 0,7 GPa, centradas em 1110, 1144 e 1269  $\text{cm}^{-1}$ , o aparecimento destas bandas, atrelado ao desaparecimento das bandas D1, D8, D9 e D10 a 0,7 GPa, reiteram a possibilidade de transição de fase estrutural ou, ao menos, conformacional.

Outras sutis modificações espectrais relativas a descontinuidades nos números de onda com o processo de incremento da pressão e desaparecimento de bandas também foram observadas por volta de 2,8; 4,2 e 7,8 GPa. A banda d1 surge como um ombro na banda D5 a 0,1 GPa em 1164  $\text{cm}^{-1}$  e desaparece entre 4,0 e 4,2 GPa. Na Figura 37 (B) observa-se que os espectros referentes ao processo de descompressão hidrostática exibem um ruído acentuado e a largura das bandas é expressivamente maior, agregado a isto, as bandas destacadas em vermelho seguidas do sinal de interrogação (?) são aquelas em que há dúvidas quanto à equivalência com a banda correspondente nos espectros de compressão hidrostática; isto pode ser um indicativo de sutis modificações conformacionais na descompressão, entretanto, a ocorrência de histerese não pode ser atestada de forma conclusiva.



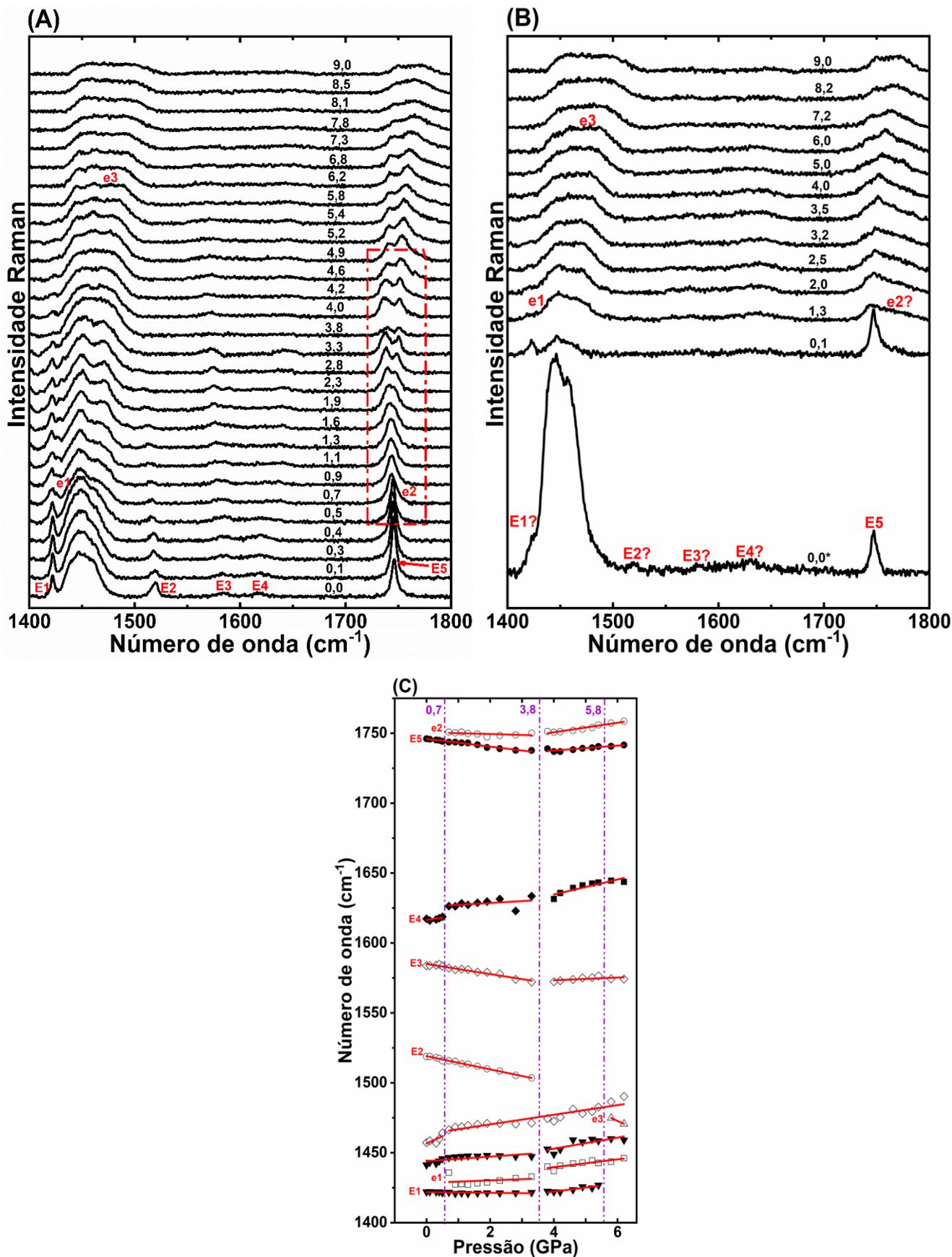
**Figura 37** - Espectro Raman em função da pressão (0,0 – 9,0 GPa) para a CEM-cisteína - região R4(1000-1300  $\text{cm}^{-1}$ ): (A) em compressão hidrostática; (B) em decompressão hidrostática; (C) Comportamento do número de onda em função da pressão ( $d\omega/dP$ ).

Minkov e colaboradores [128] estudaram comparativamente a DL-cisteína e a L-cisteína ortorrômbica por espectroscopia Raman em função da pressão. Reportaram transições de fase reversíveis para DL-cisteína em, aproximadamente, 0,1; 1,5; 2,0 e 5,0 GPa; assim como, a ocorrência de modificações estruturais de modo contínuo para a L-cisteína ortorrômbica entre 1,1 e 3,0 GPa; justificaram estas modificações em valores de pressão relativamente baixo ou em intervalos contínuos de pressão com a ordem e desordem na estrutura, induzida, possivelmente, por causa de uma sequência de permutas de ligações de hidrogênio S-H...S e S-H...O, uma vez que as ligações formadas pelo átomo de enxofre (S) são mais fracas, e, conseqüentemente, trazem mais flexibilidade a estrutura cristalina [128].

Dessa forma, os processos de inversão de intensidade relativa de bandas, descontinuidades nos números de onda, bem como, surgimento e desaparecimento de bandas reportados para as regiões R1(30-300  $\text{cm}^{-1}$ ) até a R4(1000-1300  $\text{cm}^{-1}$ ) podem indicar modificações conformacionais contínuas entre 0,0 – 0,7 GPa e 1,6 – 4,2 GPa, possivelmente associadas a transições de fase entre 0,5 – 0,7 GPa e 3,8 – 4,2 GPa.

A Figura 38 (A) e (B) mostra os espectros Raman em função da pressão (compressão e descompressão hidrostática, em respectivo), para a CEM-cisteína região espectral R5(1400-1800  $\text{cm}^{-1}$ ), localizada na região dos modos internos relativos aos grupos funcionais. A Figura 38 (C) expõe o comportamento do número de onda referente aos centros das bandas nos espectros dessa região com o processo de incremento de pressão de 0,0 a 9,0 GPa.

Conforme a Tabela 9 (subitem 4.5.1) as bandas E1 a E5, observadas no espectro Raman da região R5(1400-1800  $\text{cm}^{-1}$ ) a 0,0 GPa (Figura 38 (A)), foram atribuídas como: E1 – em 1422  $\text{cm}^{-1}$  refere-se a s(H6-C2-H7) (B – 38,0%; W – 36,7%); E2 – em 1519  $\text{cm}^{-1}$  indica s(H8-C4-H9) (B – 39,3%; 27,0%) + s(H10-C4-H9) (B – 25,1%; W – 29,8%) +  $\delta$ (O2-C4-H10) (B – 13,4%; W – 12,4%); E3 – em 1584  $\text{cm}^{-1}$  relaciona-se a s(H8-C4-H10) (B – 41,7%; W – 43,1%) + s(H10-C4-H9) (B- 7,5%; W - 12,0%) +  $\delta$ (O2-C4-H8) (B – 9,7%; W – 9,1%) +  $\delta$ (O2-C4-H10) (B – 7,8%) +  $\delta$ (O2-C4-H9) (B – 9,2%; W – 11,9%); E4 – em 1617  $\text{cm}^{-1}$  é relativo a s(H2-N1-H4) (B – 37,4%; W – 35,8%) +  $\delta$ (C1-N1-H4) (B – 14,8%; W – 13,9%) +  $\nu$ (C3=O1) (B – 14,1%; W- 12,6%) +  $\delta$ (C1-N1-H2) (B – 12,7%; W – 11,9%) e E5 – em 1746  $\text{cm}^{-1}$  é referente a  $\nu$ (C3=O1) (B – 72,6%; W – 72,5%). A banda E1, provavelmente, sofre descontinuidade entre 3,3 e 3,8 GPa e desaparece a 5,4 GPa; a banda E2 parece desaparecer em 3,8 GPa; as bandas E3 e E4 parecem desaparecer em 3,8 GPa, surgindo bandas similares em 4,0 GPa, que permanecem até 7,8 e 9,0 GPa, respectivamente.

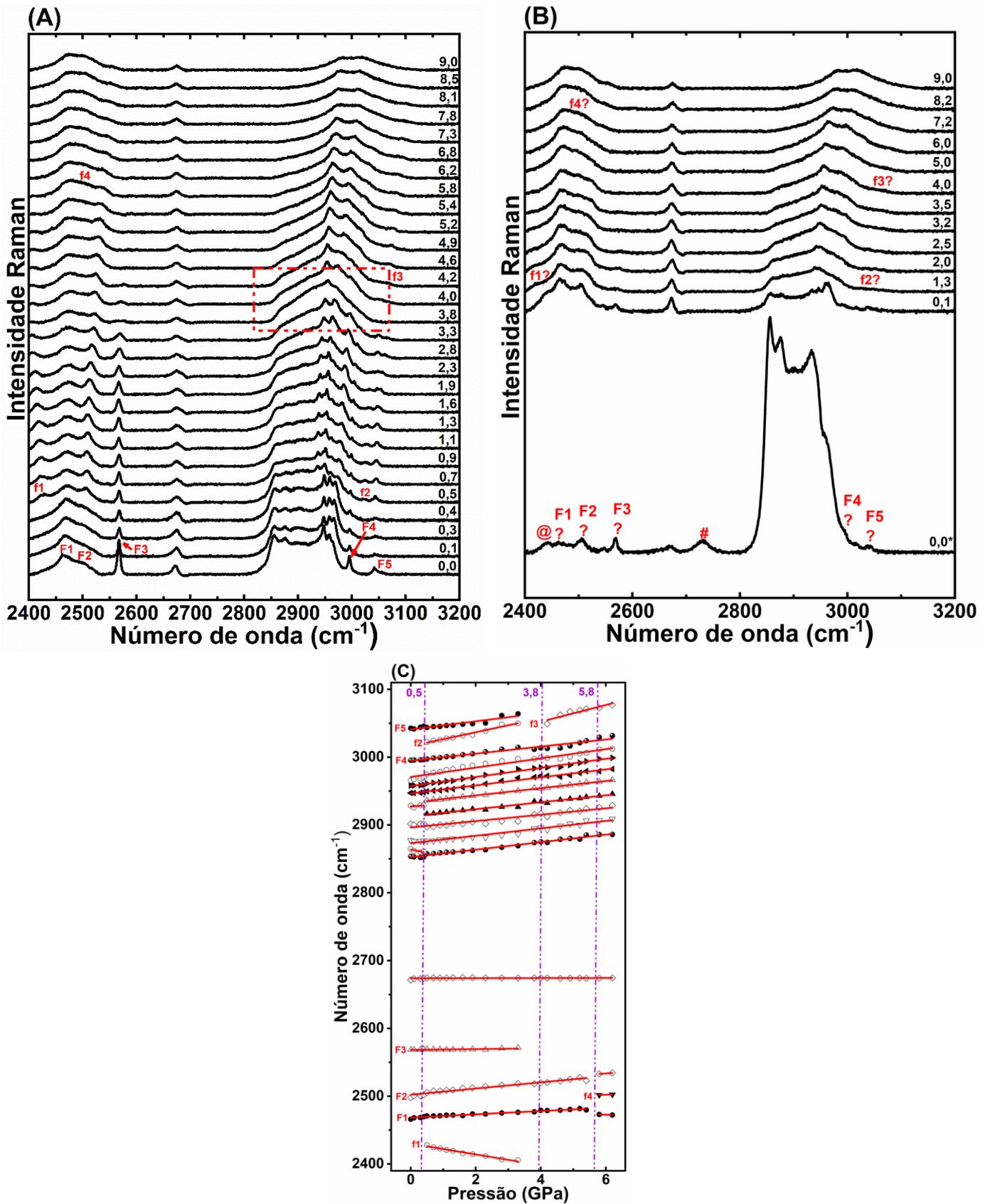


**Figura 38** - Espectro Raman em função da pressão (0,0 – 9,0 GPa) para a CEM-cisteína - região R5(1400-1800  $\text{cm}^{-1}$ ): (A) em compressão hidrostática; (B) em decompressão hidrostática; (C) Comportamento do número de onda em função da pressão ( $d\omega/dP$ ).

A banda E5 (conforme Figura 38 (A) e (C)) permanece no espectro de 0,0 a 9,0 GPa, sofrendo uma descontinuidade entre 3,3 e 3,8 GPa; contudo, por volta de 0,7 GPa um ombro denominado de banda e2 surge em  $1751\text{ cm}^{-1}$ , sofre um processo contínuo de incremento de intensidade entre 0,7 e 4,2 GPa, acarretando um *splitting* e uma inversão de intensidade com a banda E5, entre 2,8 e 4,2 GPa, e2 também aparenta sofrer descontinuidade entre 3,3 e 3,8 GPa. Um ombro denominado de banda e1 surge em  $1436\text{ cm}^{-1}$  a 0,7 GPa, apresenta descontinuidade entre 3,3 e 3,8 GPa e, possivelmente, permanece até 9,0 GPa. A banda e3 aparece bastante sobreposta as demais em, aproximadamente,  $1475\text{ cm}^{-1}$  a 5,8 GPa e aparenta permanecer no espectro até 9,0 GPa. Estas modificações espectrais contínuas, principalmente entre 0,7 e 4,2 GPa, reforçam a hipótese de modificações estruturais e/ou conformacionais contínuas, associadas a possíveis transições de fase estrutural entre 0,5 - 0,7 GPa e 4,0 - 4,2 GPa, similar ao observado nas regiões anteriores e análogo ao reportado em alguns trabalhos sobre caracterização estrutural da L-cisteína e da DL-cisteína [49,125,128].

A Figura 39 (A) e (B) exhibe os espectros Raman, para compressão e descompressão hidrostática, em função da pressão para CEM-cisteína, região espectral R6( $2400\text{-}3200\text{ cm}^{-1}$ ), em que, possivelmente, prepondera modos internos associados a estiramento de grupos funcionais (NH, NH<sub>2</sub>, NH<sub>3</sub><sup>+</sup>, CH, CH<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>, OH, como exemplo) [85,133]. A Figura 39 (C) expõe o comportamento do número de onda referente aos centros das bandas observadas nesta região espectral em função do incremento da pressão.

As bandas F1 a F5 estão presentes nos espectros da região R6( $2400\text{-}3200\text{ cm}^{-1}$ ) a partir de 0,0 GPa. A banda F1 (atribuída possivelmente a modos de combinação ou sobretons) localiza-se em  $2466\text{ cm}^{-1}$  em 0,0 GPa e permanece no espectro até 9,0 GPa, sofrendo, aparentemente, uma descontinuidade entre 5,4 e 5,8 GPa. A banda F2 (atribuição possivelmente análoga a F1), é centrada em  $2498\text{ cm}^{-1}$  a 0,0 GPa e parece permanecer no espectro até 9,0 GPa, sofrendo descontinuidades por volta de 5,8 e 7,8 GPa. A banda F3 (atribuída a  $\nu(\text{S1-H1})$  (B - 98,6%; W - 98,5%)), é localizada em  $2569\text{ cm}^{-1}$  a 0,0 GPa e aparenta desaparecer entre 3,3 e 3,8 GPa. F4, atribuída a  $\nu(\text{N1-H4})$  (B - 46,3%; W - 45,6%) +  $\nu(\text{N1-H2})$  (B - 44,1%; W - 44,9%); centra-se em  $2995\text{ cm}^{-1}$  a 0,0 GPa e permanece no espectro até 9,0 GPa, sofrendo redução de intensidade e sobreposição com bandas adjacentes. F5 é uma banda atribuída a  $\nu(\text{N1-H2})$  (B - 51,3%; W - 50,4%) +  $\nu(\text{N1-H4})$  (B - 48,7%; W - 49,6%), ela é perceptível em  $3043\text{ cm}^{-1}$  a 0,0 GPa e, possivelmente, desaparece entre 3,3 e 3,8 GPa. A atribuição dos modos normais de vibração das bandas F1 a F5 ocorreu conforme a Tabela 9 do subitem 4.5.1.



**Figura 39** - Espectro Raman em função da pressão (0,0 – 9,0 GPa) para a CEM-cisteína - região R6(2400-3200  $\text{cm}^{-1}$ ): (A) em compressão hidrostática; (B) em decompressão hidrostática; (C) Comportamento do número de onda em função da pressão ( $d\omega/dP$ ).

As bandas f1 e f2 surgem entre 0,5 e 0,7 GPa, centradas em 2428 e 3022  $\text{cm}^{-1}$ , elas parecem desaparecer entre 3,3 e 3,8 GPa. A banda f3 aparece em 4,2 GPa a 3049  $\text{cm}^{-1}$  e pode ser observada até 9,0 GPa. A banda f4 surge em 2502  $\text{cm}^{-1}$  por volta de 5,8 GPa e, provavelmente, é perceptível até 9,0 GPa. Estas modificações espectrais observadas para as bandas F1 a F5 e f1 a f4, tais como, surgimento, desaparecimento, variação de intensidade da banda e descontinuidade no número de onda relativo ao centro da banda, são indicativos ao menos de modificações conformacionais, uma vez que os grupos funcionais amina, carbonila e metil podem participar de interações intermoleculares como as ligações de hidrogênio e, portanto, modificações em bandas relacionadas a modos de vibração como estiramento, podem indicar a ocorrência de mudanças estruturais e/ou conformacionais [47,85,120].

A Figura 39 (B) que exhibe os espectros relativos à região R6(2400-3200  $\text{cm}^{-1}$ ) na descompressão hidrostática, revela que as bandas, de um modo geral, sofreram alargamento e aparente incremento do ruído, o que pode estar atrelado a redução da cristalinidade. Além disto, o formato e configuração das bandas diferem de modo perceptível das observadas nos espectros relativos à compressão (Figura 39 (A)), portanto, o possível retorno das bandas F1 a F5 nos espectros foi assinalado com uma interrogação, uma vez que sutis diferenças em formato e posição foram observadas. Observa-se também o aparente surgimento das bandas @ e # em, aproximadamente, 2437 e 2731  $\text{cm}^{-1}$  a 0,0 GPa (espectro de retorno), estas, provavelmente, não estavam no espectro Raman a pressão ambiente.

As modificações espectrais nos espectros de descompressão para a região R6(2400-3200  $\text{cm}^{-1}$ ) e para as regiões espectrais anteriores, podem sugerir redução de cristalinidade e sutis modificações conformacionais, embora o indicativo de ocorrência de histerese não possa ser atestado de modo conclusivo.

A CEM-cisteína aparenta sofrer modificações conformacionais contínuas; principalmente, entre 0,0 e 0,7 GPa, bem como, 0,7 a 4,2 GPa; sendo que, provavelmente, nos intervalos de pressão 0,5 - 0,7 GPa e 3,8 - 4,2 GPa, possa estar ocorrendo transições de fase estrutural. Alargamento, redução de intensidade e descontinuidades abruptas na posição das bandas acima de 5,0 GPa podem estar relacionadas a modificações conformacionais e/ou estruturais ou serem acarretadas por deformações ou estresses causados por compressão não hidrostática, similar ao reportado para a  $\alpha$ -Glicina [134].

O óleo mineral nujol utilizado como fluido hidrostático perde hidrostaticidade entre 5,0 e 7,0 GPa devido sua transição vítrea acarretar perda de linearidade na variação do volume do fluido e induzir compressão inelástica anisotrópica [135,136]. Como consequência, modificações espectrais como desaparecimento, descontinuidades, alargamento e redução de

intensidade de bandas, acima de 5,0 GPa, podem ser provenientes, também, da perda de hidrostaticidade do óleo mineral nujol [134,137]. Devido a isso, o processo de ajuste estatístico das bandas para obtenção dos valores de  $d\omega/dP$  não foi reportado para valores de pressão superiores a 6,2 GPa para a CEM-cisteína, pois, a perda de hidrostaticidade do óleo mineral Nujol pode estar interferindo na ocorrência de modificações espectrais por volta deste valor de pressão.

A CEM-cisteína demonstrou maior flexibilidade que a L-cisteína hidrocloreídrica monohidratada [47], seu análogo não metilado, o qual não reportou transições de fase estrutural até 6,2 GPa, apenas sutis modificações conformacionais associadas a mudanças em modos internos vinculados aos grupos SH,  $NH_3^+$ , CCN, OH e COH [47]. Os autores deste trabalho atribuíram esta alta estabilidade da L-cisteína hidrocloreídrica monohidratada a configuração das ligações de hidrogênio estabelecidas a partir do ânion  $Cl^-$  e da molécula de água ( $H_2O$ ) [47], esta última é ausente na CEM-cisteína. Além disso, a metilação do grupo carboxílico na CEM-cisteína, pode restringir a formação de ligações de hidrogênio e aumentar a flexibilidade molecular, tendo como consequência, um material mais conformacionalmente lábil [23,24].

Conforme reportado anteriormente, a Tabela 11 traz uma síntese quantitativa quanto as modificações nas bandas observadas nos espectros Raman para a CEM-cisteína, induzidas pelo incremento da pressão entre 0, 0 e 9,0 GPa, para o intervalo de número de onda de 30 a  $3200\text{ cm}^{-1}$ . Pode ser observado nesta tabela, o número de onda relativo ao centro das bandas ( $\omega\text{ (cm}^{-1}\text{)}$ ), a identificação de algumas bandas entre parênteses (exemplo, banda (A1)), o número de onda calculado ( $\omega_{\text{calc.}}\text{ (cm}^{-1}\text{)}$ ), utilizando o funcional cam-B3LYP com conjunto de função de base Def2-TZVP, o valor da intersecção do número de onda quando a pressão  $P = 0,0\text{ GPa}$  ( $\omega_0\text{ (cm}^{-1}\text{)}$ ), a taxa de variação do número de onda em função da pressão ( $d\omega/dP$ ), expressa por  $\Omega\text{ (cm}^{-1}\text{/GPa)}$  e o intervalo de pressão de existência das bandas.

**Tabela 11** – Coeficientes de ajuste linear ( $\omega = \omega_0 + \Omega P$ ) para as bandas observadas nos espectros Raman da CEM-cisteína de 30 a 3200  $\text{cm}^{-1}$  no intervalo de pressão de 0,0 a 9,0 GPa.

$\omega$	$\omega_{\text{Calc.}}$	$\omega_0$ ( $\text{cm}^{-1}$ )	$\Omega$	Intervalo de Pressão
50	-	50,07	-0,002	0,0 – 6,2
58	50,15	55,82	16,09	0,0 – 0,5
54	-	47,82	2,15	2,8 – 4,0
59	-	57,39	2,60	0,7 – 2,3
70 (a1)	-	53,81	3,89	4,2 – 5,8
71	-	66,05	7,04	0,7 – 2,3
76 (a2)	-	44,69	11,59	2,8 – 3,8
82	-	59,37	5,65	4,0 – 9,0
78	63,26	78,19	22,31	0,0 – 0,7
86	-	86,49	11,61	0,7 – 4,5
83	-	76,55	8,20	0,7 – 4,0
114	-	97,04	4,29	4,2 – 5,8
91	98,19	91,28	24,51	0,0 – 0,5
100	113,99	100,83	20,29	0,0 – 0,5
111	-	107,54	4,42	0,7 – 2,3
134 (A1)	150,84	133,82	24,96	0,0 – 0,5
140 (a3)	-	121,62	7,56	2,8 – 5,2
147 (A2)	163,00	150,82	11,14	0,0 – 5,8
153	-	133,82	24,963	4,9 – 6,2
275	-	219,49	13,44	4,2 – 5,8
280 (a4)	-	276,38	5,53	0,7 – 2,3
285 (A3)	283,57	285,12	16,87	0,0 – 0,5
304 (A3?)	-	296,08	10,35	0,7 – 4,0
340	355,49	339,67	0,54	0,0 – 0,5
342 (b1)	-	337,38	3,16	0,7 – 4,0
353	-	325,03	6,82	4,2 – 6,2
363	391,43	366,44	5,39	0,0 – 6,2
374 (b5)	-	357,94	3,69	4,2 – 6,2
377 (b2)	-	375,41	6,71	0,7 – 6,2
458 (b3)	-	454,57	4,50	0,7 – 6,2
469 (B1)	398,67	471,54	2,62	0,0 – 4,0
480	-	451,90	6,52	4,2 – 6,2
501 (B2)	524,20	503,05	1,90	0,0 – 4,0
512	-	501,62	2,82	4,2 – 6,2
516 (b4)	-	512,97	4,04	0,7 – 4,0
530	-	508,56	5,46	4,2 – 6,2
601	-	600,93	11,26	0,0 – 0,5
614	-	610,76	4,12	0,7 – 4,0
627	-	618,94	2,28	4,2 – 6,2
615	-	614,76	5,93	0,0 – 0,5
623	-	620,39	3,98	0,7 – 4,0
636	-	626,38	2,28	4,2 – 6,2
677 (C-1)	691,72	678,32	2,404	0,0 – 6,2
687 (c4)	-	683,25	2,83	1,6 – 5,2
706 (c1)	-	704,76	1,46	0,7 – 6,2

<b>772</b>	802,00	772,70	3,07	0,0 – 6,2
<b>798 (C-2)</b>	837,35	797,68	0,50	0,0 – 4,0
<b>810</b>	-	806,23	3,50	0,7 – 6,2
<b>811 (c5)</b>	-	798,10	3,23	4,2 – 6,2
<b>820</b>	857,60	820,59	2,32	0,0 – 0,5
<b>865 (C-3)</b>	894,50	866,60	2,98	0,0 – 6,2
<b>878 (c2)</b>	-	875,04	3,59	0,7 – 6,2
<b>918 (c3)</b>	-	914,31	4,08	0,7 – 6,2
<b>931 (C-4)</b>	930,54	931,84	3,08	0,0 – 6,2
<b>972</b>	966,62	970,58	2,60	0,0 – 6,2
<b>1006 (D1)</b>	1018,82	1005,86	4,82	0,0 – 0,5
<b>1064 (D2)</b>	1037,24	1063,55	4,45	0,0 – 5,2
<b>1076 (D3)</b>	1096,03	1077,50	1,37	0,0 – 2,8
<b>1084</b>	-	1015,01	20,75	3,3 – 4,2
<b>1094</b>	-	1061,88	6,00	5,4 – 6,2
<b>1105 (D4)</b>	1146,90	-	-	0,0
<b>1105</b>	-	1094,15	2,88	4,2 – 6,2
<b>1110 (d2)</b>	-	1108,27	0,94	0,7 – 6,2
<b>1144 (d3)</b>	-	1142,19	1,15	0,7 – 6,2
<b>1150 (D5)</b>	1187,22	1149,96	1,33	0,0 – 4,2
<b>1151</b>	-	1137,91	3,08	4,6 – 6,2
<b>1164 (d1)</b>	-	1162,92	1,90	0,1 – 4,0
<b>1188 (D6)</b>	1209,86	1186,91	2,65	0,0 – 6,2
<b>1220 (D7)</b>	1218,91	1220,40	2,00	0,0 – 6,2
<b>1223 (D8)</b>	1257,19	1222,92	3,47	0,0 – 0,5
<b>1254 (D9)</b>	1290,38	1253,86	6,11	0,0 – 0,5
<b>1269 (d4)</b>	-	1266,47	1,19	0,7 – 6,2
<b>1274 (D10)</b>	1316,22	1273,98	4,13	0,0 – 0,5
<b>1422 (E1)</b>	1478,68	1421,78	-0,22	0,0 – 3,3
<b>1421</b>	-	1410,67	2,89	3,8 – 5,4
<b>1436 (e1)</b>	-	1428,48	0,87	0,7 – 3,3
<b>1440</b>	-	1428,39	2,81	3,8 – 6,2
<b>1441</b>	-	1443,97	1,63	0,0 – 3,3
<b>1452</b>	-	1437,00	3,97	3,8 – 6,2
<b>1457</b>	1491,52	1456,64	10,52	0,0 – 0,5
<b>1467</b>	-	1463,41	3,44	0,7 – 6,2
<b>1475 (e3)</b>	-	1535,89	-10,52	5,8 – 6,2
<b>1519 (E2)</b>	1493,19	1519,12	-4,74	0,0 – 3,3
<b>1572</b>	-	1569,42	0,98	4,0 – 6,2
<b>1584 (E3)</b>	1502,75	1584,99	-3,61	0,0 – 3,3
<b>1617 (E4)</b>	1627,70	1616,43	3,51	0,0 – 0,5
<b>1625</b>	-	1625,93	1,34	0,7 – 3,3
<b>1632</b>	-	1613,22	5,37	4,0 – 6,2
<b>1746 (E5)</b>	1832,76	1745,96	-2,76	0,0 – 3,3
<b>1740</b>	-	1730,66	1,75	3,8 – 6,2
<b>1751 (e2)</b>	-	1750,69	-0,64	0,7 – 3,3
<b>1750</b>	-	1737,21	3,38	3,8 – 6,2
<b>2428 (f1)</b>	-	2430,09	-7,96	0,5 – 3,3
<b>2466 (F1)</b>	-	2468,45	2,42	0,0 – 5,4

<b>2473</b>	-	2484,17	-1,92	5,8 – 6,2
<b>2498 (F2)</b>	-	2502,15	4,58	0,0 – 5,4
<b>2502 (f4)</b>	-	2491,31	1,80	5,8 – 6,2
<b>2533</b>	-	2513,49	3,35	5,8 – 6,2
<b>2569 (F3)</b>	2710,89	2568,34	0,57	0,0 – 3,3
<b>2672</b>	-	2673,92	0,08	0,0 – 6,2
<b>2854</b>	3077,69	2852,50	5,53	0,0 – 6,2
<b>2865</b>	3078,73	2863,82	-10,05	0,0 – 0,4
<b>2877</b>	3089,54	2873,09	5,47	0,0 – 6,2
<b>2901</b>	-	2896,28	4,70	0,0 – 6,2
<b>2916</b>	-	2913,01	5,11	0,5 – 6,2
<b>2928</b>	-	2927,134	4,54	0,0 – 0,4
<b>2936</b>	-	2932,87	5,33	0,5 – 6,2
<b>2947</b>	3142,09	2946,47	5,91	0,0 – 6,2
<b>2958</b>	3155,51	2957,32	6,70	0,0 – 6,2
<b>2965</b>	3188,48	2970,84	6,83	0,0 – 6,2
<b>2995 (F4)</b>	3498,88	2994,68	5,22	0,0 – 6,2
<b>3022 (f2)</b>	-	3016,24	10,23	0,5 – 3,3
<b>3043 (F5)</b>	3582,78	3040,82	6,01	0,0 – 3,3
<b>3049 (f3)</b>	-	3003,19	12,28	4,2 – 6,2

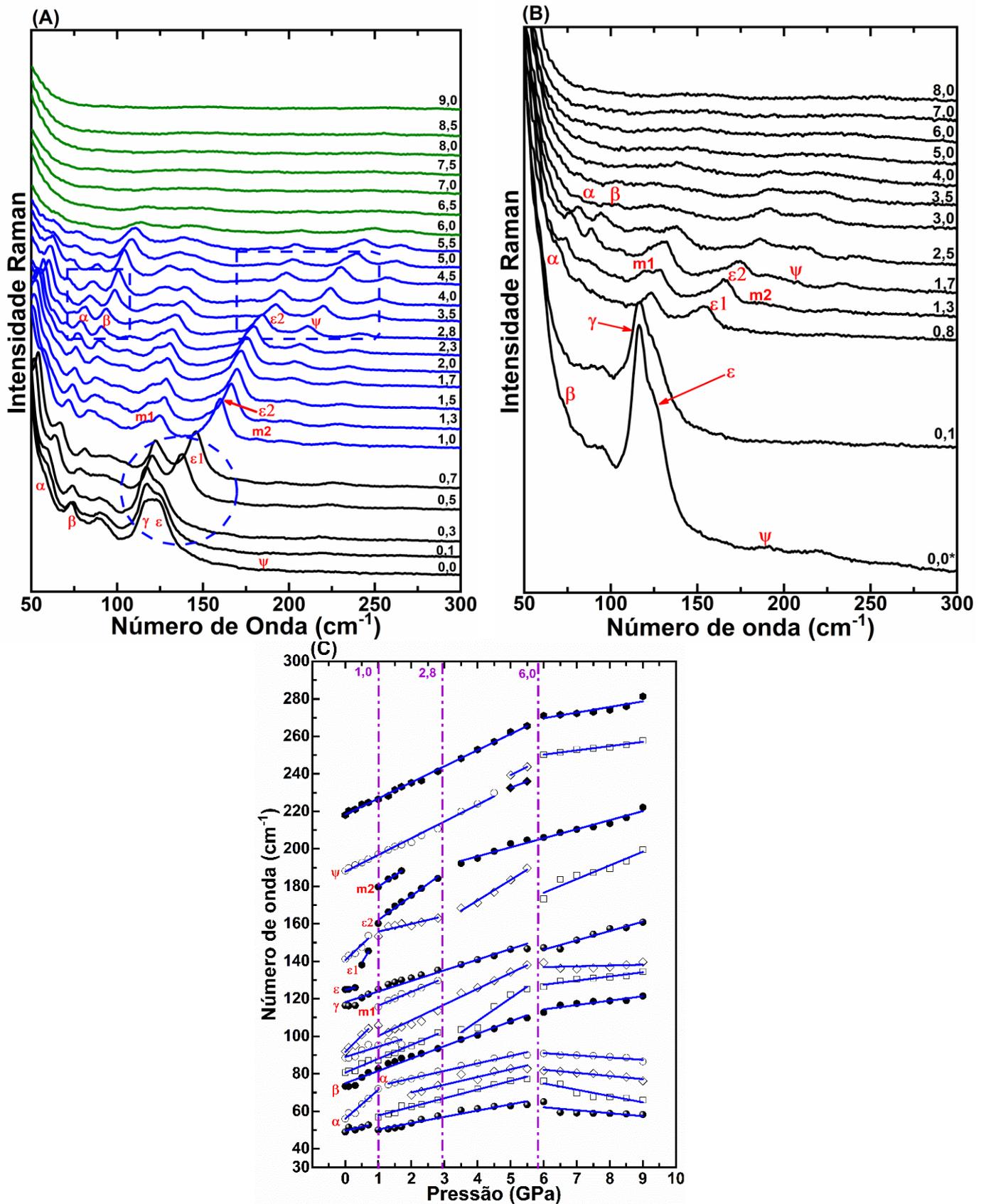
#### 4.6.2 Espectros Raman a altas pressões para CEM-tirosina

A Figura 40 (A) e (B) mostra os espectros Raman em função da pressão (de 1 atm (0,0 GPa) a 9,0 GPa) para a CEM-tirosina, respectivamente em compressão e descompressão hidrostática, para região espectral dos modos de rede R1(50-300  $\text{cm}^{-1}$ ). A Figura 40 (C) apresenta o comportamento do número de onda associado aos centros das bandas observadas nos espectros com o processo de incremento da pressão. A Tabela 12 no final deste subitem contém informações quantitativas quanto ao centro das bandas que surgem em determinados valores de pressão e quanto aos coeficientes de ajuste linear da relação entre os números de onda destes centros com a pressão. As cores utilizadas nos espectros, desta e das demais regiões espectrais para a CEM-tirosina, denotam intervalos de pressão em que ocorreram possíveis transições de fase estrutural ou conformacional: preto de 0,0 a 0,7 GPa; azul de 1,0 a 5,5 GPa e verde de 6,0 a 9,0 GPa.

Algumas bandas são perceptíveis à pressão ambiente, dentre elas destacam-se: a banda  $\alpha$ , em 56  $\text{cm}^{-1}$  (atribuída a  $\tau(\text{C10-O3-C1-C2-C3}) + \tau(\text{Anel})$ ), que sofre uma descontinuidade entre 1,0 e 1,3 GPa, permanecendo nos espectros até 5,5 GPa; a banda  $\beta$ , em 73  $\text{cm}^{-1}$  (referente a  $\tau(\text{C10-O3-C1-C2-N1H}_3^+-\text{C3}) + \delta(\text{Anel})$ ), com descontinuidade entre 5,5 e 6,0 GPa e presente até 9,0 GPa; a banda  $\gamma$ , a 116  $\text{cm}^{-1}$  (relativa a  $t(\text{C10H}_3) + \phi(\text{O3-C1-O2-C2N1-C3})$ ), com aparente descontinuidade entre 5,5 e 6,0 GPa, aparentando permanecer até 9,0

GPa; a banda  $\varepsilon$ , em  $125 \text{ cm}^{-1}$  (associada a  $t(\text{C10H3}) + \varphi(\text{C11}^- \cdots \text{O1H1-Anel})$ ), sofre descontinuidades entre 0,3 e 0,5 (aparecimento da banda  $\varepsilon_1$ ), entre 0,7 e 1,0 (surgimento da banda  $\varepsilon_2$ ), e nos intervalos de 2,8 – 3,5 GPa, permanecendo até 9,0 GPa; a banda  $\psi$ , em  $188 \text{ cm}^{-1}$  (referente a  $s(\text{C10-O3-C1-C2-N1}) + \varphi(\text{C11}^- \cdots \text{O1H1-Anel})$ ), sofre possíveis descontinuidades por volta de 4,5 – 5,0 GPa e 5,5 – 6,0 GPa.

As bandas  $m_1$  e  $m_2$  surgem por volta de 1,0 GPa, centradas em  $116$  e  $182 \text{ cm}^{-1}$ ; a banda  $m_1$  provavelmente desaparece no intervalo de 2,8 a 3,5 GPa e  $m_2$  no intervalo de 1,7 a 2,0 GPa. É interessante enfatizar o processo de inversão de intensidade sofrido pelos pares de bandas  $\gamma$  e  $\varepsilon$  entre 0,0 e 1,0 GPa; bem como, entre os pares  $\alpha - \beta$  e  $\varepsilon_2 - \psi$ , por volta de 2,8 e 5,0 GPa conforme destacado nos retângulos e círculos em linha pontilhada azul na Figura 40 (A).



**Figura 40** - Espectro Raman em função da pressão (0,0 – 9,0 GPa) para a CEM -Tirosina - região R1(50-300 cm<sup>-1</sup>): (A) em compressão hidrostática; (B) em descompressão hidrostática; (C) Comportamento do número de onda em função da pressão ( $d\omega/dP$ ).

Um artigo sobre o estudo das propriedades estruturais e vibracionais da L-tirosina hidrocloreídrica (análogo não metilado da CEM-tirosina) por espectroscopia Raman em função da pressão, entre 1 atm e 7,2 GPa, associou a inversão de intensidade de bandas localizadas próximo a  $122\text{ cm}^{-1}$  e descontinuidades na taxa de variação do número de onda em função da pressão, entre 1,0 e 1,5 GPa, a mudanças conformacionais ou transição de fase conformacional [64].

Um estudo do sal orgânico maleato de glicina por espectroscopia Raman em função da pressão (de 1 atm a 5,6 GPa), atrelou a inversão de intensidade de bandas e o aparecimento de uma banda próximo a  $75\text{ cm}^{-1}$  em 0,3 GPa com um possível rearranjo das ligações de hidrogênio na rede cristalina, a qual, possivelmente, não configurou uma transição de fase estrutural [85].

A partir do exposto, pode-se inferir que, provavelmente, o surgimento de bandas (geralmente bandas de baixa intensidade relativa ou ombros), a ocorrência de sutis descontinuidades nos números de onda (frequentemente associadas a bandas de largura relativamente acentuada) e a inversão de intensidade das bandas visualizadas nos espectros Raman da CEM-tirosina para região dos modos de rede, próximo a 1,0 GPa e a 6,0 GPa, podem não serem indicativas de transição de fase estrutural e, todavia, indicarem sutis rearranjos nas ligações de hidrogênio na rede cristalina e/ou transição de fase conformacional conforme reportado para seu análogo não metilado (L-tirosina hidrocloreídrica) ou para o maleato de glicina [64,85].

O processo de inversão de intensidade relativa das bandas, descontinuidades no número de onda, desaparecimento e surgimento de bandas de modo acentuado entre 0,7 e 1,0 GPa e entre 2,8 e 3,5 GPa, podem indicar a ocorrências de transição de fase estrutural ou, ao menos, conformacional; tendo em vista que estas modificações espectrais significativas ocorreram na região dos modos de rede. Modificações espectrais como estas, quando ocorrem na região dos modos de rede ou modos externos, indicam provável mudança na simetria cristalina, uma vez que, os modos externos envolvem vibrações inerentes as ligações intermoleculares (ligações de hidrogênio, por exemplo); as quais, quando sofrem rearranjos podem ocasionar mudança no sistema cristalino da célula unitária (transição de fase estrutural) [83,84,138].

Observa-se também a ocorrência, de modo geral, de desvio das bandas para maiores valores de número de onda (*blue shift* ou *up shift*) o qual se caracteriza pelo fortalecimento das ligações químicas (ligações intermoleculares, por exemplo) devido a redução das distâncias interatômicas ocasionada pelo processo de compressão [138–140].

As modificações espectrais acima de 5,0 GPa, para a região dos modos externos e dos modos internos (regiões subsequentes), tais como, descontinuidades abruptas, alargamento e perda de intensidade relativa ou, até mesmo, desaparecimento das bandas, podem estar associadas a perda de hidrostaticidade do óleo mineral nujol que, geralmente, entre 5,0 e 7,0 GPa sofre transição vítrea alterando sua compressibilidade volumétrica e interferindo na compressibilidade da rede cristalina [83,135,136].

Estudo das propriedades estruturais e vibracionais da L,L-dileucina por espectroscopia Raman em função da pressão (de 1 atm a 8,0 GPa) e por difração de raios X em função da pressão (de 1 atm a 26,0 GPa) revelou que as bandas dos espectros Raman sofreram drástica redução de intensidade, desaparecimento e alargamento acentuado acima de 4,0 GPa, o que foi explicado pelo processo de redução da taxa de variação da polarizabilidade com o incremento da pressão, assim como, pelo efeito de aumento dos defeitos cristalinos acarretados pelo processo de compressão, o qual incrementou a desordem cristalina induzindo amorfização [141]. Foi noticiado também, o desaparecimento de picos cristalinos, alargamento e queda de intensidade destes nos padrões de difração de raios X da L,L-dileucina em função da pressão [141].

Estudo das propriedades estruturais e vibracionais da L-cisteína ortorrômbica por espectroscopia Raman em função da pressão (até 20,2 GPa) reportou a queda da intensidade das bandas acima de 7,8 GPa e associou este fenômeno com a quebra das ligações de hidrogênio realizadas pelo grupo Tiol [48].

Deste modo, as contínuas modificações espectrais para a região dos modos de rede R1(50-300  $\text{cm}^{-1}$ ) para a CEM-tirosina com o processo de compressão (Figura 40 (A) e (C)), nos intervalos de pressão 0,3 a 1,3 GPa e 2,8 a 6,0 GPa, podem indicar, pelo menos, a ocorrência de contínuas modificações conformacionais.

As modificações espectrais (como a redução de intensidade relativa das bandas, a descontinuidade abrupta de números de onda, o alargamento e desaparecimento de bandas), por volta de 6,0 GPa, podem ser explicadas, entre outras hipóteses, devido a: perda de hidrostaticidade do óleo mineral nujol; mudança na compressibilidade volumétrica do cristal; redução da taxa de variação da polarizabilidade com o processo de compressão; ruptura de ligações de hidrogênio; incremento dos defeitos cristalinos devido à compressão, bem como, a tendência a amorfização do material; consoante hipóteses apresentadas nas referências supracitadas [48,83,135,136,141].

A Figura 40 (B) mostra que nos espectros de descompressão hidrostática para região dos modos de rede da CEM-tirosina R1(50-300  $\text{cm}^{-1}$ ), aparentemente, as bandas retornam em

valores similares de pressão e número de onda; contudo, sutis variações de intensidade e largura das bandas sugerem prováveis rearranjos conformacionais com o processo de descompressão, embora, a ocorrência de histerese não possa ser atestada.

A Figura 41 (A) e (B) exibem os espectros Raman em função da pressão (compressão e descompressão hidrostática, em respectivo) para a região espectral R2(300-760  $\text{cm}^{-1}$ ), referente a modos internos atrelados ao *fingerprint* da CEM-tirosina. A Figura 41 (C) apresenta o comportamento do número de onda em função do incremento da pressão de 0,0 a 9,0 GPa. O número de onda relativo aos centros das bandas, o intervalo de pressão de existências destas e os coeficientes do ajuste linear para esta e outras regiões espectrais analisadas da CEM-tirosina estão na Tabela 12. A Atribuição dos modos de vibração associado às bandas observadas nos espectros Raman a pressão ambiente (1 atm  $\approx$  0,0 GPa), pode ser obtida da Tabela 10 (subitem 4.5.2).

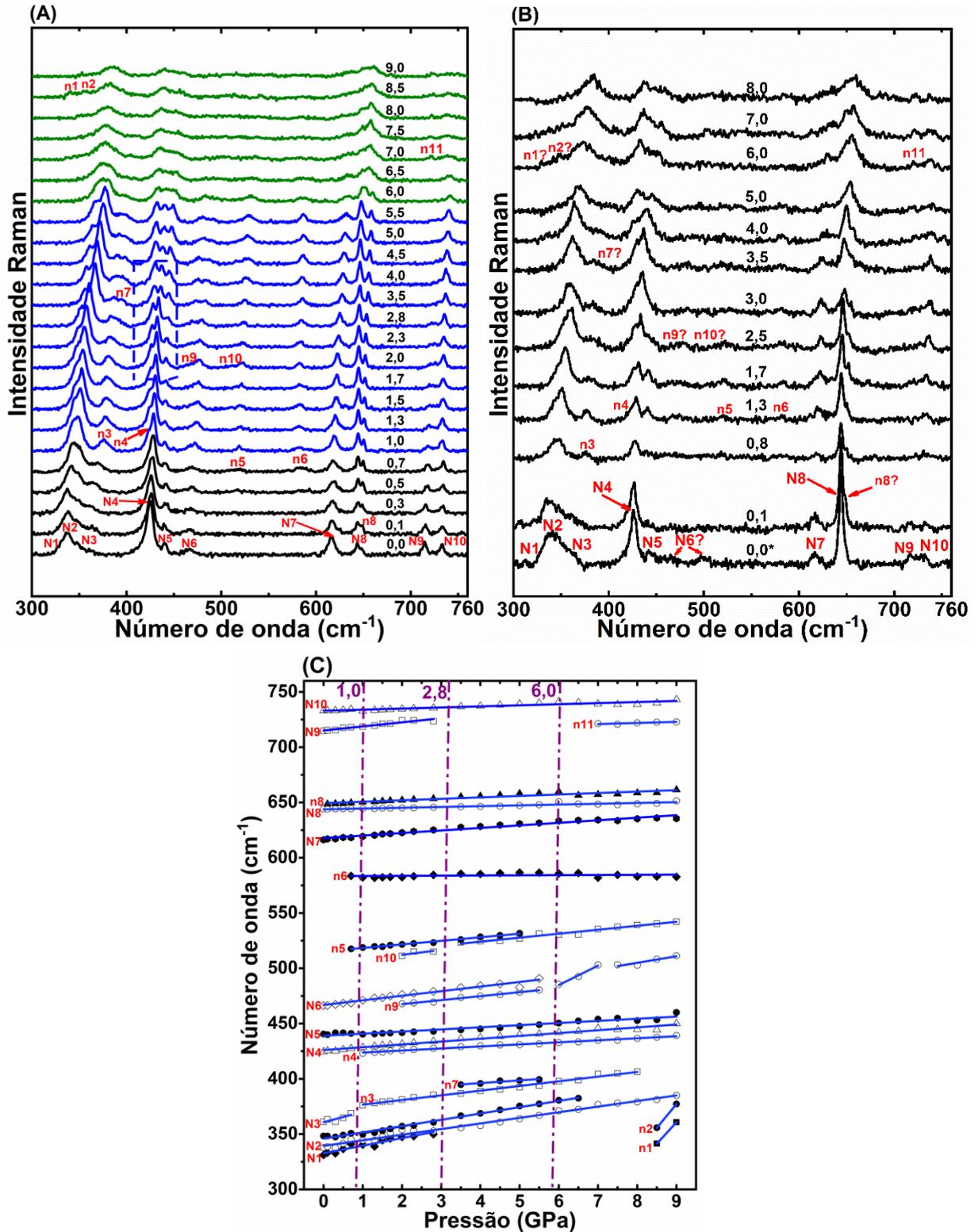
A pressão ambiente (1 atm  $\approx$  0,0 GPa) foram destacadas as bandas nomeadas de N1 a N10 (Figura 41 (A) a (C)). As bandas N1 a N3, centradas em 331, 337 e 361  $\text{cm}^{-1}$ , são atribuídas a  $\delta(\text{C3-C2-N1}) + \delta(\text{O2-C1-O3-C10})$ ,  $\delta(\text{N1H}_3^+) + \delta(\text{C11}^- \cdots \text{O1H1-Anel})$  e  $s(\text{C3-C2-N1})$ ; N1, N2 e N3 aparentam estar sobrepostas de modo assimétrico, e parecem permanecer no espectro até 2,8; 9,0 e 0,7 GPa, sendo que a banda N3, provavelmente sofre uma descontinuidade entre 0,7 e 1,0 GPa, originando a banda n3 que permanece até 8,0 GPa.

As bandas N4 e N5 aparentemente existem de 0,0 a 9,0 GPa, centradas inicialmente em 424 e 440  $\text{cm}^{-1}$ , sendo atribuídas a  $\delta(\text{C11}^- \cdots \text{O1H1-Anel}) + \varphi(\text{O3-C1-O2-C2N1-C3})$  e  $\delta(\text{C11}^- \cdots \text{O1H1-Anel-C3})$ ; entre elas, surge a banda n4 a 421  $\text{cm}^{-1}$  em 1,0 GPa como um ombro assimétrico de N4; as bandas N4, n4 e N5 sofrem uma inversão de intensidade a partir de 1,0 GPa até aproximadamente 6,0 GPa. As bandas n5 e n6, aparecem em 0,7 GPa a 517 e 582  $\text{cm}^{-1}$ , aproximadamente. As bandas n1 e n2 surgem em 341 e 355  $\text{cm}^{-1}$  em 8,5 GPa. As bandas n9 e n10 são perceptíveis a partir de 2,0 GPa como assimetrias (ombros) nas bandas N6 e n5.

As bandas N7 e N8, existem entre 0,0 e 9,0 GPa (centradas inicialmente em 616 e 644  $\text{cm}^{-1}$ ), atribuídas a  $\delta(\text{C11}^- \cdots \text{O1H1-Anel}) + \delta(\text{C10-O3-C1-C2-C3})$  e  $\delta(\text{C11}^- \cdots \text{O1H1})$  ou  $r(\text{O1H1})$ ; a banda n8 surge como um ombro de N8, em 649  $\text{cm}^{-1}$  a 0,1 GPa e parece sofrer um incremento de intensidade em uma taxa maior que N8, enquanto que a banda N7 sofre um processo de redução de intensidade e alargamento mais proeminente a partir de 6,0 GPa.

N9 e N10, inicialmente em 714 e 733  $\text{cm}^{-1}$  a 0,0 GPa, permanecem nos espectros até 2,8 e 9,0 GPa, respectivamente. N9 sofre uma redução de intensidade e alargamento contínuo até 2,8 GPa, enquanto N10 permanece com perfil de intensidade e largura similar até uns 6,0

GPa (em que ocorre redução abrupta de intensidade e aumento expressivo da largura). A banda n11 aparenta surgir com baixa intensidade, por volta de 7,0 GPa.



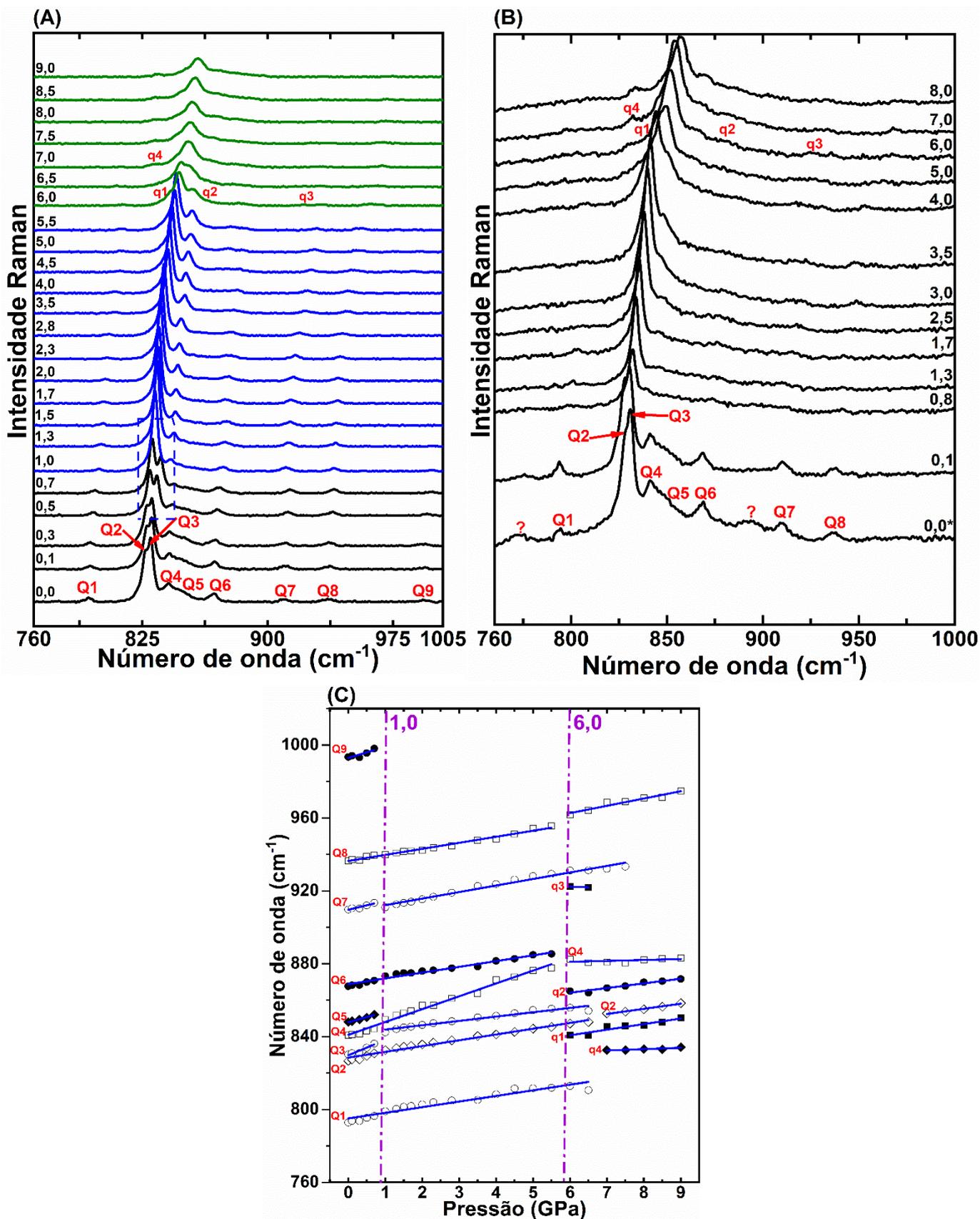
**Figura 41** - Espectro Raman em função da pressão (0,0 – 9,0 GPa) para a CEM -Tirosina - região R2(300-760  $\text{cm}^{-1}$ ): (A) em compressão hidrostática; (B) em decompressão hidrostática; (C) Comportamento do número de onda em função da pressão ( $d\omega/dP$ ).

Os processos de inversão de intensidade, descontinuidade de número de onda relativo ao centro das bandas, surgimento e desaparecimento de bandas, de modo mais significativo, nos intervalos de pressão de 0,7 - 1,0 GPa; 2,8 - 3,5 GPa e 5,5 - 6,0 GPa, são indícios de ocorrência de, ao menos, modificações conformacionais. As modificações espectrais observadas acima de 5,0 GPa podem ser consequência da perda de hidrostaticidade do óleo mineral nujol [135,136]. Os espectros de descompressão (Figura 41 (B)) exibem o retorno das bandas observadas no espectro de compressão em valores de pressão similares e evidencia um ruído e largura mais acentuada, contudo, o fenômeno de histerese não pode ser atestado.

O estudo por espectroscopia Raman em função da pressão (de 1 atm a 7,0 GPa) para a L-tirosina hidrocloreídrica (análogo não metilado da CEM-tirosina) não reportou modificações espectrais expressivas como surgimento e desaparecimento de bandas ou descontinuidades nos números de onda para região espectral de 300 a 780  $\text{cm}^{-1}$  [64]. Para L-tirosina hidrobromídrica foi reportado a ocorrência de surgimento, desaparecimento e descontinuidades de bandas em intervalo de número de onda similares, as quais foram associadas a maior flexibilidade deste material em comparação com a L-tirosina hidrocloreídrica, possivelmente, devido ao comprimento de ligações químicas secundárias maior [142].

A Figura 42 (A) e (B) expõe os espectros Raman para a CEM-tirosina (em compressão e descompressão hidrostática), relativo à região R3(760-1005  $\text{cm}^{-1}$ ) referentes a modos internos do *fingerprint*. A Figura 42 (C) mostra o comportamento do número de onda em função do incremento da pressão (de 0,0 a 9,0 GPa) para esta região espectral. Informações concernentes ao ajuste linear e a atribuição dos modos de vibração podem ser obtidas nas Tabelas 10 e 12.

A pressão ambiente (1 atm  $\approx$  0,0 GPa) podem ser observadas as bandas Q1 a Q9. A banda Q2 (centrada em 827  $\text{cm}^{-1}$  a 0,0 GPa e atribuída a  $\delta_s(\text{Anel})$ ), inicialmente, comporta-se como um ombro da banda Q3 (centrada em 830  $\text{cm}^{-1}$  a 0,0 GPa e atribuída ao *Breathing* (Anel)), posteriormente, Q2 sofre inversão de intensidade com Q3 de modo proeminente entre 0,3 e 1,0 GPa e uma descontinuidade entre 6,5 e 7,0 GPa, por sua vez, uma descontinuidade é observada entre 0,7 e 1,0 GPa para Q3, a qual desaparece entre 6,5 e 7,0 GPa.



**Figura 42** - Espectro Raman em função da pressão (0,0 – 9,0 GPa) para a CEM -Tirosina - região R3(760-1005 cm<sup>-1</sup>): (A) em compressão hidrostática; (B) em decompressão hidrostática; (C) Comportamento do número de onda em função da pressão ( $d\omega/dP$ ).

As modificações para o primeiro intervalo (0,3-1,0 GPa) podem estar associadas a transição de fase conformacional ou estrutural, uma vez que, observou-se a inversão significativa da intensidade das bandas associadas a deformação simétrica do anel aromático (Q2, em 827 cm<sup>-1</sup> a 0,0 GPa) e ao *Breathing* do anel aromático (Q3, em 830 cm<sup>-1</sup> a 0,0 GPa); os quais são modos internos de vibração relativos ao grupo fenil.

Um estudo das propriedades estruturais e vibracionais da L-tirosina hidrocloreídrica (não metilada) por espectroscopia Raman em função da pressão (de 1 atm a 7,0 GPa), apontou que, entre 1 atm e 1,5 GPa, as bandas B1 e B2 localizadas em 832 e 842 cm<sup>-1</sup>, possivelmente atribuídas a deformação C-C do anel aromático  $\delta_{\text{anel}}(\text{C-C})$ , a torção do C1C2C3H ( $\tau(\text{C1C2C3H})$ ), assim como, ao *rocking* do C3H2 ( $\rho(\text{C3H2})$ ) e do NH2 ( $\rho(\text{NH2})$ ), sofreram inversão de intensidades, as quais, associadas com as modificações espectrais observadas para região dos modos de rede e demais regiões, reiteraram a hipótese de ocorrência de modificações conformacionais vinculadas a torsão da molécula de L-tirosina entre 1 atm e 1,5 GPa [64]. Deste modo, como o intervalo de pressão é semelhante (1 atm-1,5 GPa e 0,3-1,0 GPa) e as bandas exibem números de onda na mesma faixa (entre 800 e 850 cm<sup>-1</sup>); pode-se inferir que, provavelmente, fenômeno similar ao ocorrido para L-tirosina hidrocloreídrica esteja acontecendo para sua versão metilada (CEM-tirosina).

A banda Q7, em 910 cm<sup>-1</sup> a 0,0 GPa (associada a  $\delta_{\text{AS}}(\text{HC5-C6H}) + \delta_{\text{AS}}(\text{HC5-C6H})$ ), sofre uma descontinuidade entre 0,7 e 1,0 GPa e desaparece acima de 7,5 GPa. A banda Q8, em 937 cm<sup>-1</sup> a 0,0 GPa (atribuída a  $\omega(\text{N1H}_3^+) + \delta(\text{C10-O3-C1-C2})$ ), parece sofrer uma descontinuidade entre 5,5 e 6,0 GPa. A banda Q9 em 994 cm<sup>-1</sup> a 0,0 GPa (referente a  $r(\text{N1H}_3^+) + \nu(\text{C1-C2}) + \nu(\text{C2-C3}) + \nu(\text{O3-C10H}_3)$ ), provavelmente, desaparece entre 0,7 e 1,0 GPa.

Um artigo sobre as propriedades estruturais e vibracionais da  $\alpha$ -glicil glicina por espectroscopia Raman e difração de raios X em função da pressão, também reportou mudanças espectrais similares (desaparecimento, surgimento de bandas e variações de intensidade) para as bandas localizadas na região dos modos internos por volta de 7,45 GPa (incluindo *splittings* e descontinuidades), contudo, a ocorrência de mudanças bastante sutis nos espectros Raman da região dos modos de rede vinculadas com a ausência de mudança no número dos picos cristalinos nos resultados de difração de raios X, em função da pressão, levaram a conclusão de que havia ocorrido transição de fase conformacional e não estrutural, ou seja, ocorreram modificações na conformação molecular e não na simetria cristalina [143].

Relativo às descontinuidades na curva de ajuste linear do número de onda em função da pressão, quando estas descontinuidades não são sutis (com diferença de número de onda expressiva e mudança de inclinação da curva com diferença significativa), ocorrendo de

forma abrupta; pode ser um indicativo que ocorreu uma transição de fase estrutural e não somente mudanças na conformação molecular (transição de fase conformacional). Descontinuidades abruptas na curva de ajuste linear do número de onda em função da pressão podem indicar a ocorrência de transição de fase [144].

Observou-se que, de modo geral, as modificações espectrais ocorridas para região R3(760-1005  $\text{cm}^{-1}$ ) foram: desaparecimento e surgimento de bandas (geralmente ombros ou de baixa intensidade), sutis descontinuidades na localização das bandas nos espectros Raman e inversão de intensidade das bandas. Estas modificações ocorreram de forma predominante entre 0,3-1,0 GPa e 5,5-6,0 GPa para esta região espectral. Estas modificações espectrais sutis podem ser indicativas, ao menos, de modificações conformacionais contínuas nestes intervalos de pressão. A Figura 42 (B) indica o retorno das bandas aos espectros de descompressão em valores de pressão análogos, com aparente alargamento das bandas e incremento do ruído; além disso, duas possíveis bandas de largura acentuada e intensidade baixa foram destacadas com sinal de interrogação podendo sugerir o acontecimento de sutis rearranjos conformacionais na descompressão.

A Figura 43 (A) e (B) apresenta os espectros Raman em função da pressão (compressão e descompressão hidrostática) para a CEM-tirosina, região espectral R4(1000-1300  $\text{cm}^{-1}$ ), pertencente aos modos internos relativos ao *fingerprint*. A Figura 43 (C) mostra o comportamento do número de onda referente ao centro das bandas observadas nos espectros em função do incremento da pressão de 0,0 a 9,0 GPa.

Para região R4(1000-1300  $\text{cm}^{-1}$ ), as bandas R1 a R8 são bandas destacadas no espectro a 0,0 GPa. A banda R3, centrada em 1144  $\text{cm}^{-1}$ , é atribuída a  $r(\text{N1H}_3^+) + \delta(\text{HC3-C2H}) + r(\text{C10H}_3)$ , ela existe entre 0,0 e 9,0 GPa, sofrendo uma descontinuidade entre 0,7 e 1,0 GPa. A banda R4, em 1175  $\text{cm}^{-1}$  (associada a  $\delta(\text{Anel}) + \nu(\text{C3-C4}) + r(\text{C3H}_2)$ ), permanece no espectro entre 0,0 e 9,0 GPa; sendo que, por volta de 0,3 GPa, a banda r1 parece surgir como um ombro assimétrico de R4, em 1178  $\text{cm}^{-1}$ , permanecendo até 2,8 GPa, enquanto a banda em 1186  $\text{cm}^{-1}$  a 0,0 GPa (referente a  $\delta_{\text{AS}}(\text{Anel}) + r(\text{O1H})$  ou  $\delta(\text{O1H}\cdots\text{Cl})$ ), adjacente a estas, sofre um processo contínuo de inversão de intensidade com R4 e, aparentemente, desaparece em 6,0 GPa.

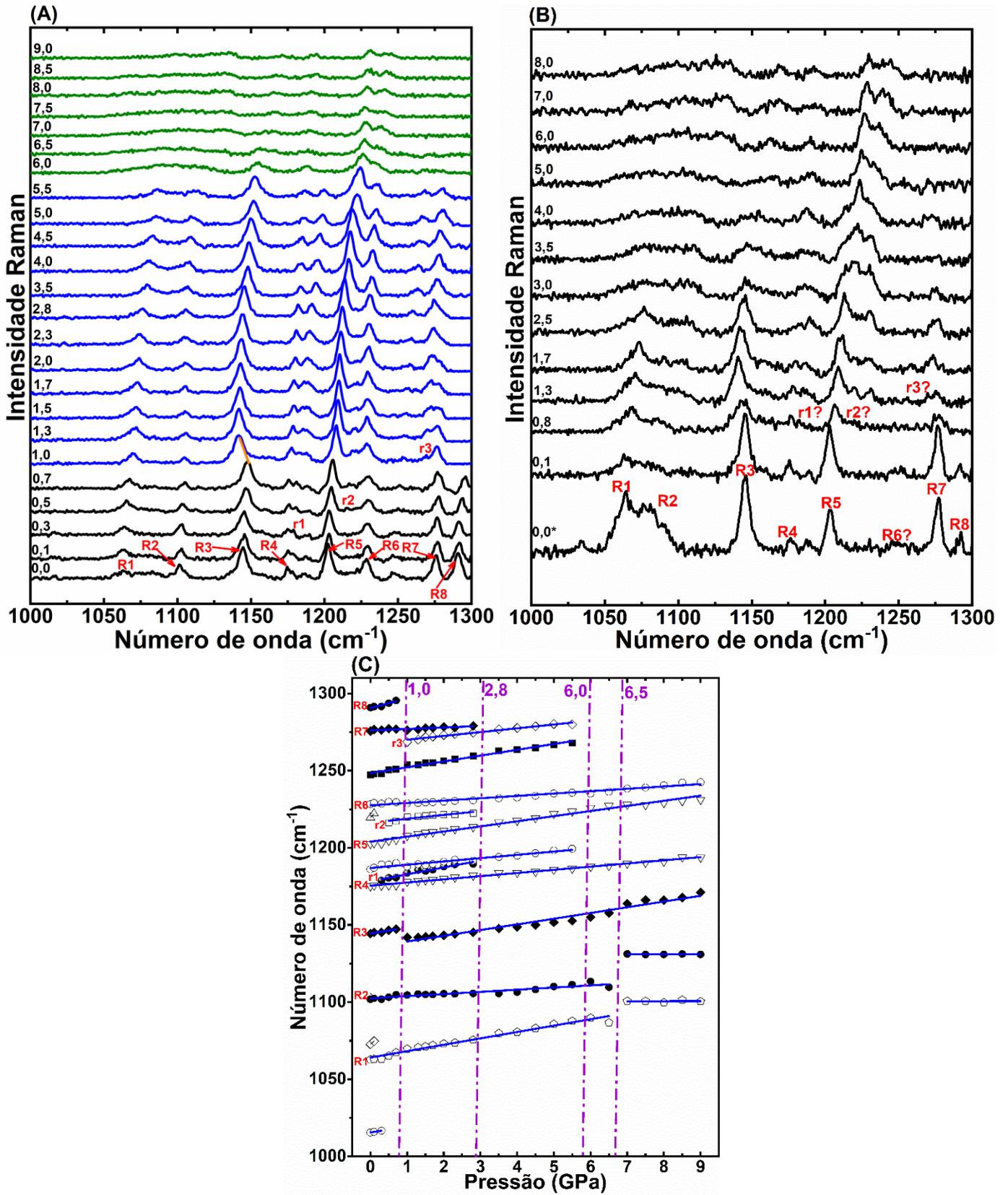
As bandas R5 e R6 são observadas nos espectros entre 0,0 e 9,0 GPa, centradas em 1202 e 1228  $\text{cm}^{-1}$  e atribuídas, respectivamente, a  $r(\text{N1H}_3^+) + \nu(\text{C3-C4}) + \delta(\text{C2-C1O2O3}) + s(\text{C10H}_3)$  e  $\delta(\text{Anel}) + \nu(\text{C7-O1H})$ . A banda r2, provavelmente surge entre R5 e R6, em 1216  $\text{cm}^{-1}$  a 0,5 GPa, e permanece até 2,8 GPa. As bandas R7 e R8 em 1275 e 1290  $\text{cm}^{-1}$  (atribuídas, em respectivo, a  $\delta(\text{Anel}) + \nu(\text{C7-O1H})$  e  $\delta(\text{Anel}) + \nu(\text{C7-O1H}) + \delta(\text{C2-C3-C4})$ ),

permanecem no espectro até 2,8 e 0,7 GPa. A banda r3 parece surgir como um ombro de baixa intensidade próximo a R7, em  $1268\text{ cm}^{-1}$  a 1,0 GPa, desaparecendo em 6,0 GPa.

As modificações espectrais observadas para a região R4( $1000\text{-}1300\text{ cm}^{-1}$ ), tais como desaparecimento e surgimento de bandas, inversões de intensidade e descontinuidade no número de onda, parecem ocorrer de modo contínuo ao longo dos espectros, sendo bastante evidentes nos intervalos de pressão: 0,7-1,0 GPa; 2,8-3,5 GPa e 5,5-6,5 GPa; concordando com as modificações espectrais reportadas para as outras regiões até o momento. Como estas modificações ocorreram referente a modos internos de grupos atômicos como a amina protonada ( $\text{NH}_3^+$ ) e o anel aromático, pode ser um indicativo de, ao menos, contínuas modificações conformacionais, uma vez que estes grupos atômicos podem estar vinculados a interações químicas secundárias como as ligações de hidrogênio e as interações  $\pi - \pi$ , que influem na conformação molecular [133,145]. Para a L-tirosina hidrocloreídrica, entre  $600$  e  $1170\text{ cm}^{-1}$ , foi reportado apenas sutis alterações de intensidade das bandas, associadas com modificações conformacionais [64].

A Figura 43 (B) indica que, apesar do ruído e da largura acentuada das bandas, estas retornam aos espectros de descompressão em valores similares de pressão e com perfil de intensidade e posição análogo. O fenômeno da histerese aparentemente não ocorre. As possíveis transições de fase estrutural e/ou conformacional parecem reversíveis.

As modificações espectrais acima de 5,0 GPa podem ser acarretadas pela perda de hidrostática do óleo mineral nujol, devido aos defeitos cristalinos induzidos pela compressão, assim como, a transições de fase estrutural e/ou conformacional [48,83,135,136,141].



**Figura 43** - Espectro Raman em função da pressão (0,0 – 9,0 GPa) para a CEM -Tirosina - região R4(1000-1300 cm<sup>-1</sup>): (A) em compressão hidrostática; (B) em decompressão hidrostática; (C) Comportamento do número de onda em função da pressão ( $d\omega/dP$ ).

A Figura 44 (A) e (B) exibe os espectros Raman para região espectral R5(1540-1840  $\text{cm}^{-1}$ ), relativa a modos internos associados a grupos funcionais, para CEM-tirosina em compressão e descompressão hidrostática. A Figura 44 (C) apresenta o comportamento do número de onda referente ao centro das bandas visualizadas nos espectros Raman desta região em função do incremento da pressão de 0,0 a 9,0 GPa.

As bandas T1 a T4 foram destacadas entre as existentes no espectro a pressão ambiente (1 atm  $\approx$  0,0 GPa). T1, inicialmente em 1573  $\text{cm}^{-1}$ , é atribuída a  $\delta_{\text{AS}}(\text{NH}_3^+)$  e possivelmente permanece nos espectros até 6,5 GPa. T2, localizada em 1594  $\text{cm}^{-1}$  a 0,0 GPa e associada a  $\delta_{\text{AS}}(\text{Anel}) + \varphi(\text{C7-O1H}\cdots\text{Cl}^-) + \varphi(\text{H}_2\text{C3-C4})$ , permanece nos espectros até 9,0 GPa, sofrendo, aparentemente, apenas uma descontinuidade entre 6,5 e 7,0 GPa (destacada com linha contínua azul na Figura 44 (A)). T3 e T4 parecem existir até 9,0 GPa, sendo observadas em 1617 e 1746  $\text{cm}^{-1}$  a 0,0 GPa e atribuídas, respectivamente a  $\delta_{\text{AS}}(\text{Anel}) + \varphi(\text{C7-O1H}\cdots\text{Cl}^-) + \varphi(\text{H}_2\text{C3-C4})$  e  $\varphi(\text{O2-C1-O3}) + \delta_{\text{AS}}(\text{NH}_3^+)$ , contudo, T4 aparenta sofrer uma descontinuidade entre 0,7 e 1,0 GPa.

A ocorrência de deformações do  $\text{NH}_3$  entre 1520 e 1600  $\text{cm}^{-1}$  é reportada para estudos por espectroscopia Raman de aminoácidos, tais como, relatado para L-Treonina dopada com  $\text{Ce}^{3+}$  [146]. Estes modos de vibração também foram descritos para a L-tirosina hidrocloreídrica, L-tirosina e L-tirosina hidrobromídrica que discorreram sobre a ocorrência de deformações do anel aromático e da amina protonada, assim como, estiramento C-C do anel aromático entre 1400 e 1800  $\text{cm}^{-1}$  [36,64,142].

A banda t2, possivelmente, aparece em 1775  $\text{cm}^{-1}$  a 6,0 GPa e permanece até 9,0 GPa. A Figura 44 (B), provavelmente, indica o retorno das bandas em valores de pressão similares, apontando para modificações espectrais reversíveis e, possivelmente, o não acontecimento do fenômeno de histerese.

As banda T1 e T4, respectivamente em 1573  $\text{cm}^{-1}$  e 1746  $\text{cm}^{-1}$ , atribuídas a  $\delta_{\text{AS}}(\text{NH}_3^+)$  e a  $\varphi(\text{O2-C1-O3}) + \delta_{\text{AS}}(\text{NH}_3^+)$  (Tabela 10, subitem 4.5.2); conforme a Figura 44 (C), parecem sofrer *down shifts*, fenômeno reiterado pelo valor negativo do coeficiente angular da curva de ajuste da evolução do número de onda relativo ao centro destas bandas com o processo de incremento da pressão:  $\Omega(\text{cm}^{-1}/\text{GPa}) = -2,10 \text{ cm}^{-1}/\text{GPa}$ , para T1 entre 0,0 e 9,0 GPa, assim como,  $\Omega(\text{cm}^{-1}/\text{GPa}) = -2,39 \text{ cm}^{-1}/\text{GPa}$ , para T4 entre 0,0 e 1,0 GPa (consoante Tabela 12).

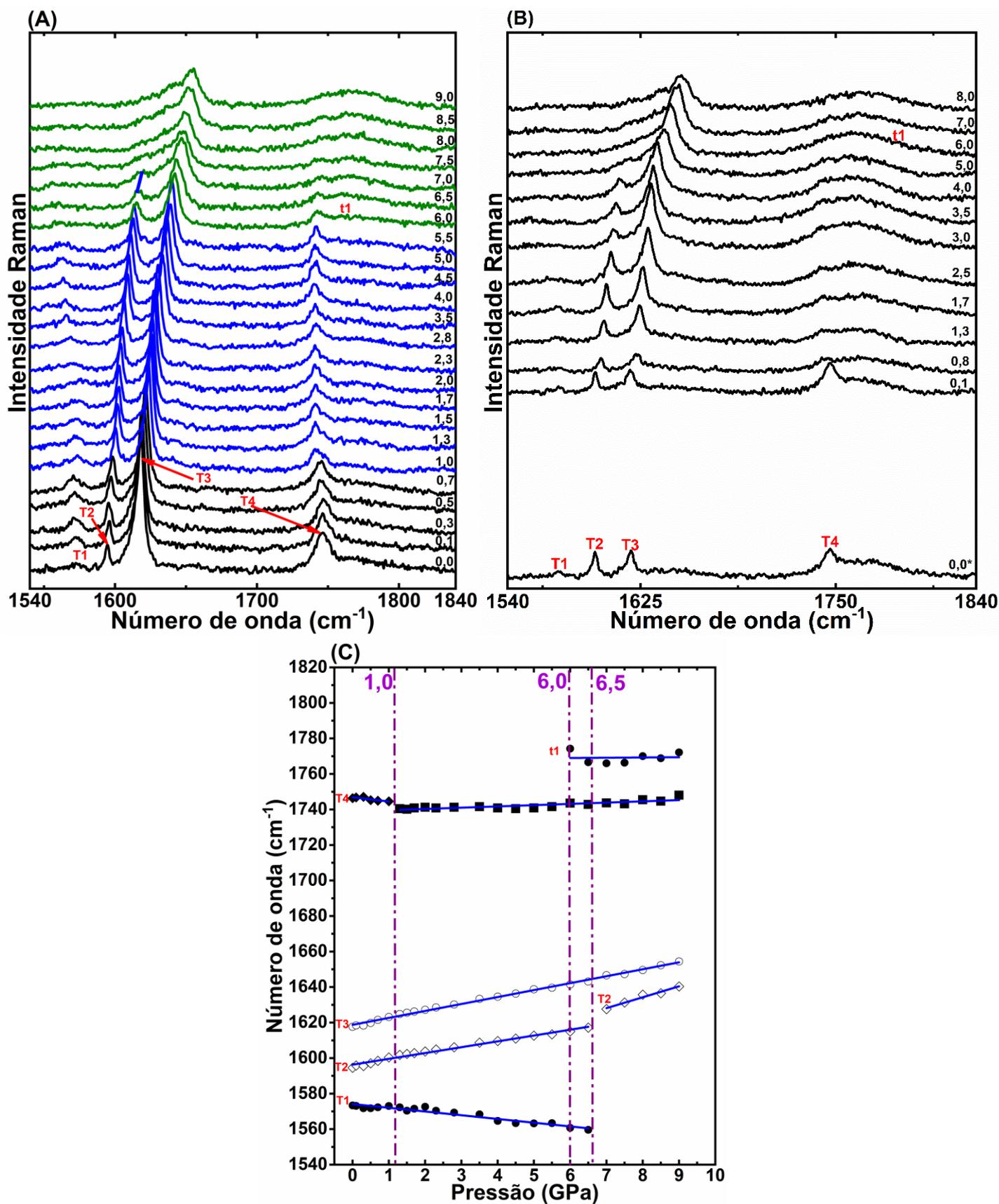


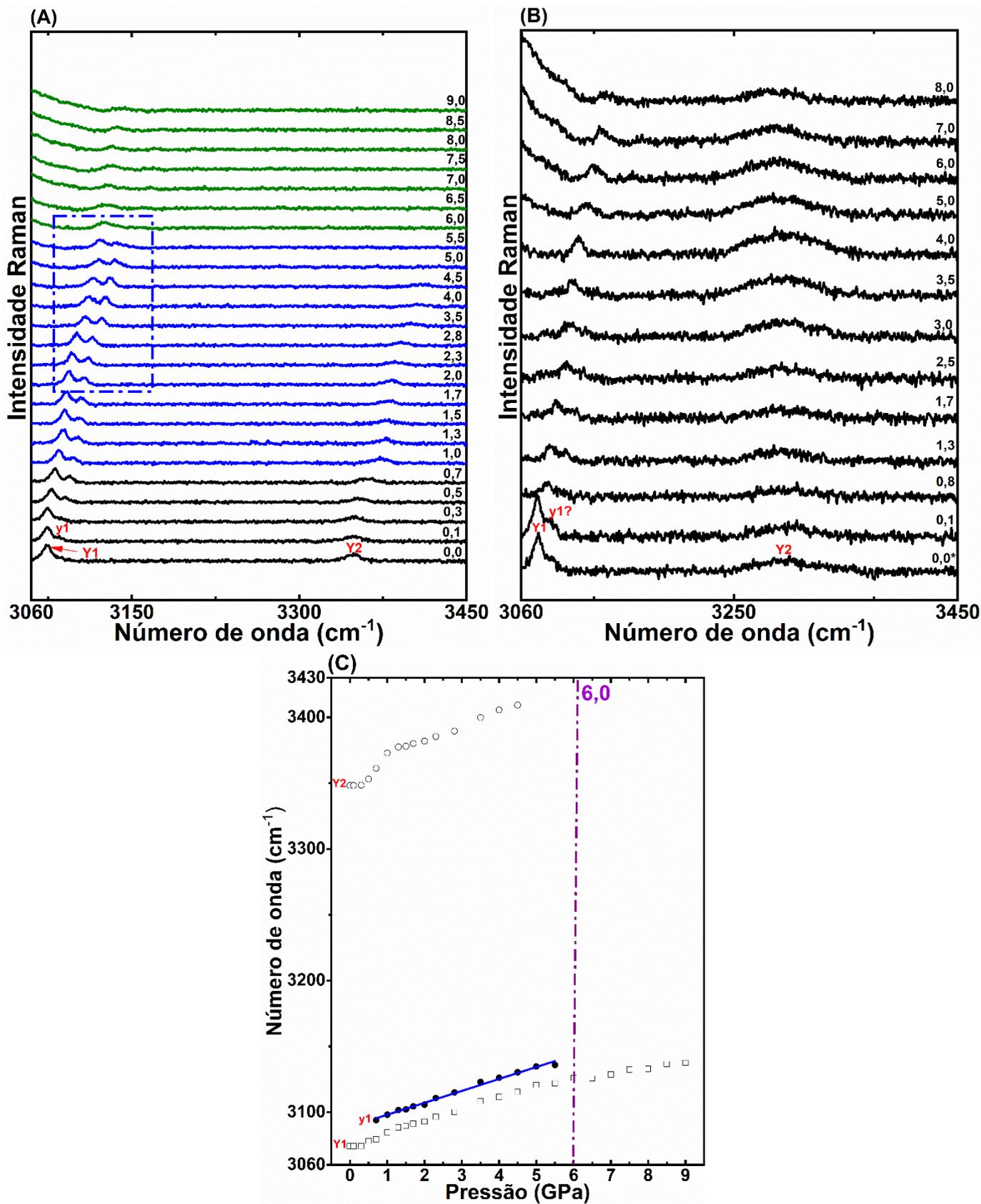
Figura 44 - Espectro Raman em função da pressão (0,0 – 9,0 GPa) para a CEM -Tirosina - região R5(1540-1840  $\text{cm}^{-1}$ ): (A) em compressão hidrostática; (B) em decompressão hidrostática; (C) Comportamento do número de onda em função da pressão ( $d\omega/dP$ ).

De modo similar, um estudo sobre as propriedades estruturais e vibracionais da L-tirosina hidrocloreídrica entre 1 atm e 7,0 GPa, reportou a ocorrência de *down shift* das bandas C1 (1557  $\text{cm}^{-1}$ ) e C3 (1724  $\text{cm}^{-1}$ ) atribuídas, respectivamente, a  $\delta(\text{NH}_3^+)$  e ao *scissoring* do  $\text{NH}_2$  ( $\text{sc}(\text{NH}_2)$ ) e estiramento do O1C1 ( $\text{v}(\text{O1C1})$ ); adjacente a isso, foi reportado que a banda C1 desapareceu por volta de 4,0 GPa e a C3 ficou com intensidade relativa muito fraca acima de 3,0 GPa [64].

Este trabalho explicou a ocorrência destes *down shifts* da banda C1 e C3 por causa da possível participação dos átomos dos grupos  $\text{NH}_3^+$  e O1C1 no processo de formação de ligações de hidrogênio, as quais, com o processo de compressão, sofrem um encurtamento, que resulta em uma maior aproximação entre os átomos carregados negativamente e positivamente; possibilitando a transferência de cargas elétricas entre estes e, como consequência, acarretando o enfraquecimento das ligações covalentes, o que resulta na ocorrência dos *down shifts* observados [64].

O processo de transferência de carga pode servir de hipótese explicativa para os *down shifts* das bandas T1 e T4. O grupo  $\text{NH}_3^+$  da CEM-tirosina, nas superfícies  $d_{\text{Norm.}}$ ,  $d_e$  e  $d_i$  da Figura 23 (D), (F) e (H) no subitem 4.3.2, apresenta coloração de verde a avermelhada, um indicativo que as distâncias entre os átomos do grupo amina protonado e seus contatos mais próximos externamente e internamente são próximas ou inferiores à soma dos raios de Van der Waals, ou seja, as ligações estabelecidas pelo grupo amina protonado são curtas em condições ambiente e o efeito do processo de compressão pode ter encurtado ainda mais estas ligações, possibilitando a transferência de carga, semelhante ao reportado para a L-tirosina hidrocloreídrica [64].

A Figura 45 (A) e (B) expõe os espectros Raman em processo de compressão e descompressão hidrostática para a CEM-tirosina, região espectral R6(3060-3450  $\text{cm}^{-1}$ ) referente a modos internos relativos aos grupos funcionais. A Figura 45 (C) apresenta o comportamento do número de onda concernente ao centro das bandas com o processo de incremento da pressão de 0,0 a 9,0 GPa.



**Figura 45** - Espectro Raman em função da pressão (0,0 – 9,0 GPa) para a CEM -Tirosina - região R6(3060-3450 cm<sup>-1</sup>): (A) em compressão hidrostática; (B) em decompressão hidrostática; (C) Comportamento do número de onda em função da pressão ( $d\omega/dP$ ).

Na Figura 45 (A) a (C), as bandas destacadas Y1 e Y2 existem nos espectros desde a pressão ambiente (0,0 GPa). Y1, inicialmente em  $3074\text{ cm}^{-1}$ , é relativa a  $\nu(\text{C5H}) + \nu(\text{C6H})$  e aparenta permanecer no espectro entre 0,0 e 9,0 GPa, exibindo um comportamento não linear da evolução do número de onda relativo ao centro da banda com o processo de incremento de pressão. Y2, em  $3348\text{ cm}^{-1}$  a 0,0 GPa, refere-se a  $\nu(\text{O1H})$  e parece existir nos espectros entre 0,0 e 4,5 GPa. A banda y1, aparentemente, surge em  $3093\text{ cm}^{-1}$ , de modo perceptível a partir de 0,7 GPa, permanecendo até 5,5 GPa.

As modificações espectrais observadas para região R6( $3060\text{-}3450\text{ cm}^{-1}$ ), tais como, surgimento de y1, entre 0,7 e 1,0 GPa, e seu desaparecimento por volta de 6,0 GPa, assim como, variações contínuas da intensidade relativa que ocorre com Y1 e y1 entre 2,8 e 6,0 GPa (destacado pelo retângulo com linhas pontilhadas azuis na Fig. 45), por exemplo, reiteram a hipótese de ocorrência de contínuas modificações conformacionais, preponderantemente até 1,0 GPa e entre 2,8 e 6,0 GPa (de modo mais expressivo).

Nos espectros Raman da medida de retorno (descompressão hidrostática, Figura 45 (B)), as bandas demarcadas com Y1, Y2 e y1 parecem retornar em valores de pressão e número de onda similares, apesar de um alargamento e ruído proeminente, logo, o fenômeno da histerese, provavelmente, não ocorreu.

Consoante relatado no início deste subitem, a Tabela 12 apresenta uma síntese quantitativa referente às modificações nas bandas visualizadas nos espectros Raman para a CEM-tirosina, provenientes do processo de incremento da pressão entre 0, 0 e 9,0 GPa, para o intervalo de número de onda de 50 a  $3450\text{ cm}^{-1}$ . Nota-se, nesta tabela: o número de onda relativo ao centro das bandas ( $\omega\text{ (cm}^{-1}\text{)}$ ); a identificação de algumas bandas entre parênteses (exemplo, banda (Y1)); o número de onda calculado ( $\omega_{\text{calc.}}\text{ (cm}^{-1}\text{)}$ ), utilizando o funcional LDA-PZ e fator de escala); o valor da intersecção do número de onda para pressão  $P = 0,0\text{ GPa}$  ( $\omega_0\text{ (cm}^{-1}\text{)}$ ); a taxa de variação do número de onda em função da pressão ( $d\omega/dP$ ), expressa por  $\Omega\text{ (cm}^{-1}\text{/GPa)}$  e o intervalo de pressão de existência destas bandas.

**Tabela 12** - Coeficientes de ajuste linear ( $\omega = \omega_0 + \Omega P$ ) para as bandas observadas nos espectros Raman da CEM-tirosina de 40 a 3450  $\text{cm}^{-1}$  no intervalo de pressão de 0,0 a 9,0 GPa.

$\omega(\text{cm}^{-1})$	$\omega_{\text{Calc.}}(\text{cm}^{-1})$	$\omega_0(\text{cm}^{-1})$	$\Omega(\text{cm}^{-1}/\text{GPa})$	Intervalo de Pressão (GPa)
<b>48</b>	52,39	48,93	4,02	0,0 - 0,7
-	-	50,07	3,33	1,0 - 5,5
-	-	65,11	-1,58	6,0 - 9,0
<b>56 (<math>\alpha</math>)</b>	70,16	55,99	15,44	0,0 - 1,0
-	-	56,94	4,61	1,0 - 5,5
-	-	68,687	4,12	2,0 - 5,5
<b>-(<math>\alpha</math>)</b>	-	74,18	4,00	1,3 - 5,5
-	-	90,864	-1,18	6,0 - 9,0
-	-	81,646	-1,68	6,0 - 9,0
<b>73 (<math>\beta</math>)</b>	86,81	73,36	6,61	0,0 - 5,5
-	-	76,05	-3,37	6,0 - 9,0
-	-	112,78	2,33	6,0 - 9,0
<b>81</b>	89,63	80,68	7,40	0,0 - 2,8
-	-	103,61	12,20	3,5 - 5,5
-	-	126,49	2,21	6,0 - 9,0
<b>88</b>	114,33	88,52	5,52	0,0 - 1,7
<b>92</b>	128,94	91,97	17,49	0,0 - 0,7
-	-	105,89	8,39	1,0 - 5,5
-	-	139,34	0,42	6,0 - 9,0
<b>-(m1)</b>	-	115,73	7,35	1,0 - 2,8
<b>116 (<math>\gamma</math>)</b>	149,37	116,44	5,67	0,0 - 5,5
-	-	147,28	4,97	6,0 - 9,0
<b>125 (<math>\epsilon</math>)</b>	170,60	124,90	3,59	0,0 - 0,3
<b>-(<math>\epsilon</math>1)</b>	-	138,11	37,17	0,5 - 0,7
<b>-(<math>\epsilon</math>2)</b>	-	160,25	12,84	1,0 - 2,8
-	-	192,28	4,83	3,5 - 9,0
<b>141</b>	187,37	141,21	16,51	0,0 - 07
-	-	153,47	4,15	1,0 - 2,8
-	-	168,40	10,96	3,5 - 5,5
-	-	173,32	7,29	6,0 - 9,0
<b>-(m2)</b>	-	179,70	12,00	1,0 - 1,7
<b>188 (<math>\psi</math>)</b>	243,75	188,28	8,92	0,0 - 4,5
-	-	232,59	6,90	5,0 - 5,5
-	-	239,36	8,91	5,0 - 5,5
-	-	250,25	2,26	6,0 - 9,0
<b>218</b>	276,44	218,03	8,59	0,0 - 5,5
-	-	271,04	2,99	6,0 - 9,0
<b>331 (N1)</b>	331,59	331,19	6,85	0,0 - 2,8
<b>337 (N2)</b>	346,99	337,81	5,07	0,0 - 9,0
<b>-(n1)</b>	-	341,45	38,60	8,5 - 9,0
<b>-(n2)</b>	-	355,79	42,90	8,5 - 9,0
<b>348</b>	372,65	348,31	5,69	0,0 - 6,5
<b>361 (N3)</b>	378,52	361,11	9,58	0,0 - 0,7
<b>-(n3)</b>	-	375,98	4,22	1,0 - 8,0
-	-	394,73	2,43	3,5 - 5,5

<b>424 (N4)</b>	426,56	424,59	2,57	0,0 – 9,0
- (n4)	-	421,95	1,84	1,0 – 9,0
<b>440 (N5)</b>	441,20	440,60	1,93	0,0 – 9,0
<b>466 (N6)</b>	475,04	466,31	4,16	0,0 – 5,5
- (n9)	-	468,07	3,61	2,0 – 5,5
-	-	485,49	17,58	6,0 – 7,0
-	-	503,34	6,78	7,5 – 9,0
- (n10)	-	511,18	4,49	2,0 – 2,8
- (n7)	-	523,41	3,59	3,5 – 9,0
- (n5)	-	517,62	3,21	0,7 – 5,0
- (n6)	-	583,66	0,15	0,7 – 9,0
- (n8)	-	649,41	1,30	0,1 – 9,0
<b>616 (N7)</b>	638,73	616,32	2,30	0,0 – 9,0
<b>644 (N8)</b>	676,76	643,77	0,73	0,0 – 9,0
<b>714 (N9)</b>	723,35	714,76	3,70	0,0 – 2,8
- (n11)	-	721,41	0,98	7,0 – 9,0
<b>733 (N10)</b>	734,52	732,95	0,99	0,0 – 9,0
<b>793 (Q1)</b>	805,40	792,83	3,08	0,0 – 6,5
- (q4)	-	832,59	0,73	7,0 – 9,0
- (q1)	-	840,87	3,07	6,0 – 9,0
<b>827 (Q2)</b>	833,80	826,70	3,17	0,0 – 6,5
-	-	852,70	2,81	7,0 – 9,0
<b>830 (Q3)</b>	844,02	830,20	8,44	0,0 – 0,7
-	-	842,33	2,37	1,0 – 6,5
- (q2)	-	864,97	2,56	6,0 – 9,0
<b>840 (Q4)</b>	867,21	840,62	7,05	0,0 – 5,5
-	-	882,53	0,50	6,0 – 9,0
<b>848 (Q5)</b>	869,28	847,96	5,75	0,0 – 0,7
<b>868 (Q6)</b>	904,61	867,63	3,16	0,0 – 5,5
<b>910 (Q7)</b>	929,11	909,78	4,95	0,0 – 0,7
-	-	910,99	3,59	1,0 – 7,5
- (q3)	-	922,30	-0,74	6,0 – 6,5
<b>937 (Q8)</b>	962,59	936,58	3,31	0,0 – 5,5
-	-	961,87	4,01	6,0 – 9,0
<b>994 (Q9)</b>	1025,93	993,47	6,10	0,0 – 0,7
<b>1015</b>	1068,66	1015,53	3,86	0,0 – 0,3
<b>1062 (R1)</b>	1069,66	1062,83	4,14	0,0 – 6,5
-	-	1100,72	0,05	7,0 – 9,0
<b>1072</b>	1079,71	1072,73	20,22	0,0 – 0,1
<b>1101 (R2)</b>	1103,83	1101,90	1,40	0,0 – 6,5
-	-	1131,22	-0,04	7,0 – 9,0
<b>1105</b>	1109,09	1105,65	-20,22	0,0 – 0,1
<b>1144 (R3)</b>	1131,46	1144,41	4,00	0,0 – 0,7

-	-	1141,88	3,71	1,0 – 9,0
<b>1175 (R4)</b>	1204,53	1175,14	2,06	0,0 – 9,0
- (r1)	-	1178,88	4,47	0,3 – 2,8
<b>1186</b>	1214,37	1186,16	2,13	0,0 – 5,5
<b>1202 (R5)</b>	1272,15	1202,63	3,32	0,0 – 9,0
- (r2)	-	1216,18	2,50	0,5 – 2,8
<b>1219</b>	-	1219,65	26,35	0,0 – 0,1
<b>1228 (R6)</b>	1289,64	1228,36	1,53	0,0 – 9,0
<b>1247</b>	-	1247,31	3,77	0,0 – 5,5
- (r3)	-	1268,67	2,47	1,0 – 5,5
<b>1275 (R7)</b>	1292,56	1275,72	0,96	0,0 – 2,8
<b>1290 (R8)</b>	1328,97	1290,93	6,35	0,0 – 0,7
<b>1573 (T1)</b>	1574,31	1573,34	-2,10	0,0-6,5
<b>1594 (T2)</b>	1599,27	1594,57	3,28	0,0-6,5
- (T2)	-	1627,60	6,16	7,0-9,0
<b>1617 (T3)</b>	1632,64	1617,64	3,91	0,0 – 9,0
<b>1746 (T4)</b>	1734,83	1746,90	-2,39	0,0 – 1,0
- (T4)	-	1738,87	0,71	1,0 – 9,0
- (t1)	-	1774,30	0,14	6,0-9,0
<b>3074 (Y1)</b>	3069,97	-	-	0,0-9,0
- (y1)	-	3093,92	9,05	0,7-5,5
<b>3348 (Y2)</b>	3253,26	-	-	0,0-4,5

A CEM-tirosina parece sofrer contínuas modificações conformacionais, preponderantemente, nos intervalos de pressão de 0,3 a 1,0 GPa e de 2,8 a 6,0 GPa, esta hipótese é corroborada com a ocorrência de surgimento, desaparecimento e descontinuidade de bandas, como também, alterações e/ou inversões de intensidade contínuas nestes intervalos de pressão. As modificações espectrais observadas no processo de compressão, possivelmente, foram reversíveis e sem histerese no processo de descompressão hidrostática, com uma sutil tendência de incremento da desordem (amorfização). As modificações

espectrais acima de 5,0 GPa (alargamento e queda de intensidade observado para a maioria das bandas entre 50 e 3450  $\text{cm}^{-1}$ ) pode estar atrelada à perda de hidrostaticidade do óleo mineral Nujol e/ou ao incremento dos defeitos cristalinos induzidos pela pressão.

Em comparação com a L-tirosina hidrocloreídrica (seu análogo não metilado), a CEM-tirosina revelou maior flexibilidade em sua conformação molecular, uma vez que a primeira aparenta sofrer apenas transições de fase conformacionais reversíveis principalmente entre 1,0 e 1,5 GPa (atrelada a descontinuidades e alterações de intensidade de bandas relativas a modos externos) e sutis modificações nos modos internos por volta de 3,0 GPa [64]. A L-tirosina hidrobromídrica, provavelmente, sofreu uma transição de fase estrutural reversível entre 3,0 e 4,0 GPa e transição conformacional entre 5,8 e 8,1 GPa [142]. A L-tirosina, por sua vez, aparenta sofrer duas transições de fase estruturais reversíveis, por volta de 2,1 e 3,6 GPa (atrelada a muitas modificações em bandas associadas aos modos externos e poucas relativas aos modos internos) [37]. Deste modo, a CEM-tirosina, por sofrer transferência de carga, assim como, modificações conformacionais contínuas em duas faixas relativamente expressivas de pressão (0,3-1,0 GPa e 2,8-6,0 GPa), fortemente atrelada a modificações espectrais nos modos internos, parece exibir maior flexibilidade em sua conformação molecular que estes.

É válido enfatizar que os espectros destacados com cores distintas para determinadas faixas de pressão são aqueles em que, possivelmente, as modificações espectrais sugerem, pelo menos, o acontecimento de transições de fase conformacionais, sendo, aparentemente, três faixas de pressão: preta (de 0,0 a 0,7 GPa); azul (de 1,0 a 5,5 GPa) e verde (de 6,0 a 9,0 GPa). Sendo que um número expressivo de modificações espectrais ocorreram por volta de 1,0 e 6,0 GPa, indicando, de modo mais específico, a possibilidade de transição de fase, ao menos, conformacional próximo destes valores de pressão.

#### ***4.6.3 Análise comparativa dos resultados da caracterização por Espectroscopia Raman a altas pressões para CEM-tirosina e CEM-cisteína***

A CEM-cisteína e a CEM-tirosina são dois cloridratos metilados de aminoácidos L-cisteína (aminoácido alifático sulfurado) e L-tirosina (aminoácido com anel aromático) [40,63]. A metilação em ambos ocorre no oxigênio do OH do grupo funcional ácido carboxílico [40,63].

Ambos os materiais parecem ter maior flexibilidade em sua conformação molecular, tendo em vista que seus análogos não metilados (L-cisteína hidrocloreídrica monohidratada e

L-tirosina hidrocloreídrica) não apresentaram transições de fase estrutural e apenas modificações conformacionais em intervalos de pressão similares [47,64]. Esta maior flexibilidade pode estar vinculada à metilação do OH do grupo funcional ácido carboxílico que restringe a formação de ligações de hidrogênio e pode aumentar a mobilidade dos fragmentos moleculares metilados [24].

A presença do grupo tiol na CEM-cisteína (assim como, em outros materiais com Cisteína), pode auxiliar no incremento da flexibilidade conformacional pela ordem e desordem possivelmente induzida em razão da permuta da predominância das ligações de hidrogênio de SH•••O para SH•••S [48]. Na CEM-tirosina, há presença de anel aromático hidroxifenil (com ligações duplas  $\sigma$  e  $\pi$ ) e fenômeno de ressonância, os quais aumentam a densidade eletrônica na vizinhança do anel [147] podendo possibilitar as interações  $\pi$ - $\pi$  e, conseqüentemente, interferir na dinâmica e configuração das ligações primárias e secundárias neste material (grande parte das modificações espectrais para a CEM-tirosina ocorreram em modos relativos a deformações e torções do anel aromático, conforme subitem 4.6.2).

A CEM-cisteína mostrou-se menos reativa que a CEM-tirosina, por exemplo, os índices de reatividade química GAP, dureza  $\eta$ , eletronegatividade  $\chi$  e eletrofilicidade  $\omega$  (Tabela 8 no subitem 4.4), são menores para a CEM-tirosina, o que pode corroborar com a ocorrência de fenômenos como a transferência de carga na CEM-tirosina (baseado na interpretação fornecida na Tabela 13 do Anexo A1.6.3). Além disso, os orbitais HOMO e LUMO estão localizados, preponderantemente, sobre o anel aromático na CEM-tirosina (Figura 27 (A) a (C)) e próximos a átomos bastante eletronegativos (como enxofre S, oxigênio O, nitrogênio N e cloro Cl) na CEM-cisteína (Figura 26 (A) a (C)), isto pode justificar as modificações conformacionais fortemente atreladas ao anel aromático na CEM-tirosina e a grupos como tiol, amina e carboxila na CEM-cisteína.

As superfícies 2D-*fingerprint* para a CEM-cisteína (Figura 22, subitem 4.3.1) e para a CEM-tirosina (Figura 25, subitem 4.3.2) revelam a predominância de contatos recíprocos do tipo H•••H (35,4% e 41,2%); H•••Cl\ Cl•••H (34,0% e 21,0%); H•••O\ O•••H (16,3% e 22,5%), enquanto para a CEM-cisteína ainda há o contato H•••S\ S•••H (9,7%), isto realça a importância destes contatos nas dinâmicas de interação química secundárias (como as ligações de hidrogênio) na estrutura cristalina destes materiais.

A CEM-cisteína e a CEM-tirosina exibem modificações espectrais similares: surgimento, desaparecimento e descontinuidades de bandas em faixas de pressão extensas, como também, alterações e\ou inversões de intensidade de bandas de modo contínuo nestes intervalos. Uma hipótese explicativa para este comportamento análogo centra-se no fenômeno

de metilação do grupo OH da carboxila, a qual restringe a formação de ligações de hidrogênio e incrementa a mobilidade dos fragmentos moleculares metilados [24], possivelmente, os tornando susceptíveis a modificações contínuas na conformação molecular.

#### 4.7 Caracterização Térmica Comparativa entre CEM-tirosina e CEM-cisteína

A caracterização térmica da CEM-cisteína e da CEM-tirosina ocorreu utilizando as técnicas TG/DTG-DTA e DSC, cuja fundamentação teórica foi apresentada no Anexo A1.7 e os procedimentos experimentais destas caracterizações no subitem 3.6. Tanto para as curvas TGA/DTG-DTA e DSC da CEM-cisteína quanto para a CEM-tirosina,  $T_{\text{Início}}$ ,  $T_{\text{Pico}}$  e  $T_{\text{Fim}}$  indicam as temperaturas de início, do centro do pico e do fim do evento térmico; o termo “Calor” refere-se ao calor de reação e o termo  $\Delta H$  à variação de entalpia da reação relativa ao evento térmico.

A Figura 46 (A) a (C) expõe as curvas TGA/DTG (em (A)), DTA (em (B)) e DSC (em (C)) para a CEM-cisteína. Na Figura 46 (A), as curvas TGA/DTG para a CEM-cisteína apresentam 3 eventos térmicos de decomposição (perda de massa): Evento I –  $T_{\text{Início}} = 448,37$  K,  $T_{\text{Fim}} = 457,23$  K e perda de massa de -3,397%; Evento II –  $T_{\text{Início}} = 457,23$  K,  $T_{\text{Fim}} = 476,36$  K e perda de massa de - 36,092%; Evento III -  $T_{\text{Início}} = 476,36$  K,  $T_{\text{Fim}} = 556,56$  K e perda de massa de - 36,373%. O Evento I, possivelmente, é referente a perda de alguma material volátil (provavelmente adsorvido a superfície); o Evento II – provável liberação do gás dióxido de enxofre ( $\text{SO}_2$  cuja massa molar é 64.066 g/mol, 37,323% da massa molar da CEM-cisteína (171,65 g/mol)); Evento III – Possível liberação de monóxido de carbono ( $\text{CO}$ , massa molar = 28,01 g/mol) e do gás cloreto de hidrogênio ( $\text{HCl}$ , massa molar = 36,46 g/mol), cujas massas molares correspondem a 16,318% e 21,24% da CEM-cisteína.

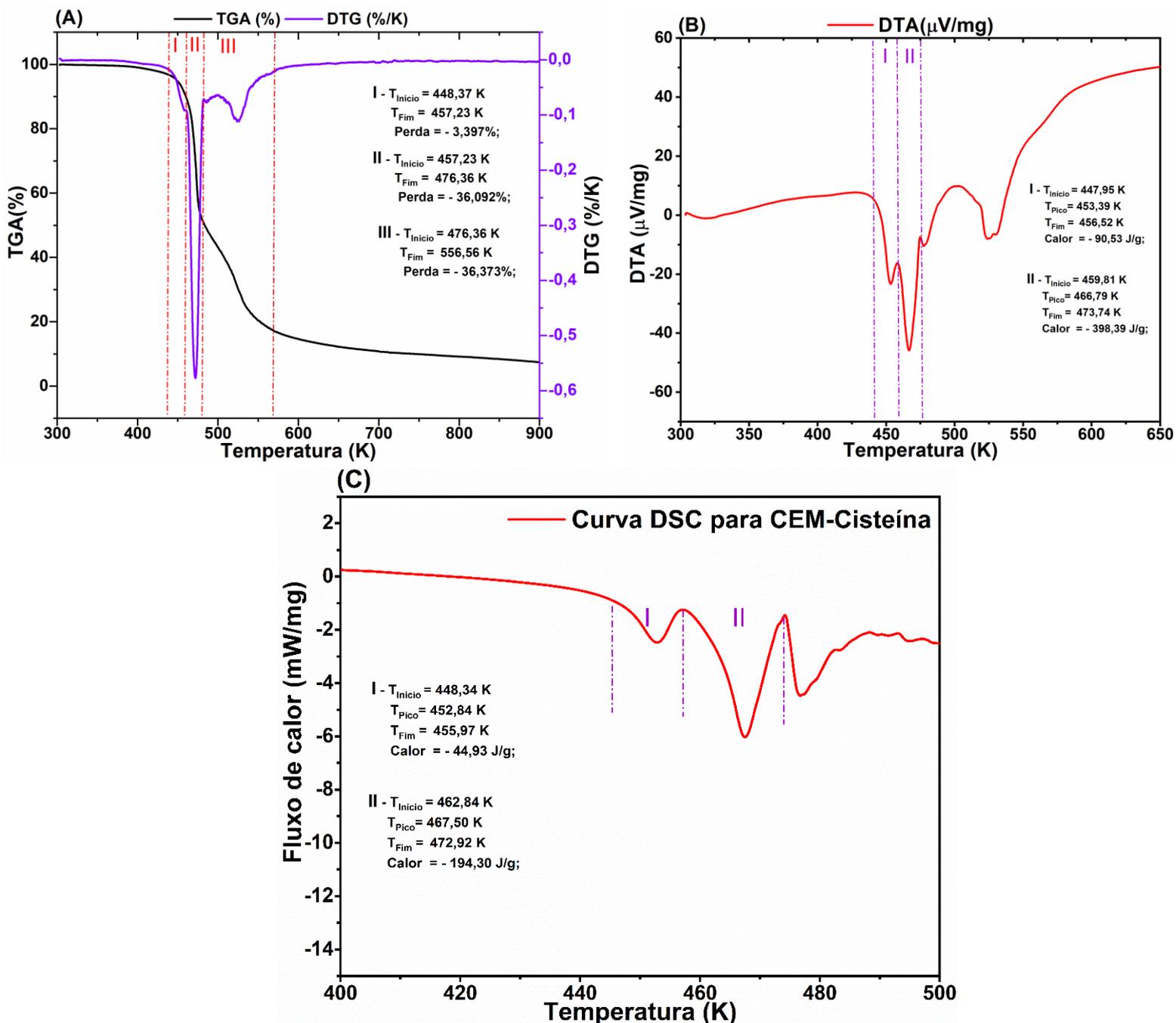


Figura 46 – CEM-cisteína curvas: (A) TGA/DTG; (B) DTA e (C) DSC.

A Figura 46 (B) exibe a curva DTA para a CEM-cisteína. Dois eventos térmicos foram destacados: Evento I -  $T_{\text{Início}} = 447,95$  K;  $T_{\text{Pico}} = 453,39$  K e  $T_{\text{Fim}} = 456,52$  K, calor de reação de  $-90,53$  J/g; Evento II -  $T_{\text{Início}} = 459,81$  K;  $T_{\text{Pico}} = 466,79$  K e  $T_{\text{Fim}} = 473,74$  K, calor de reação de  $-398,39$  J/g. O Evento I da curva DTA e o Evento I da curva TGA/DTG parecem ser os mesmos; o Evento II da Curva DTA, provavelmente, corresponde ao Evento II da curva TGA/DTG, entretanto, existe a possibilidade de ocorrência simultânea de fusão e decomposição; o Evento III da curva TGA/DTG, o qual aparece como picos sobrepostos na

curva DTG e DTA, pode estar atrelado a liberação de CO e de HCl, em eventos térmicos próximos.

A Figura 46 (C) exhibe a curva DSC para a CEM-cisteína, onde foi possível destacar dois eventos térmicos: I -  $T_{\text{Início}} = 448,34 \text{ K}$ ;  $T_{\text{Pico}} = 452,84 \text{ K}$  e  $T_{\text{Fim}} = 455,97 \text{ K}$  e Calor de reação  $\Delta H = -44,93 \text{ J/g}$ ; II -  $T_{\text{Início}} = 462,84 \text{ K}$ ;  $T_{\text{Pico}} = 467,50 \text{ K}$  e  $T_{\text{Fim}} = 472,92 \text{ K}$  e Calor de reação  $\Delta H = -194,30 \text{ J/g}$ . Os eventos I e II da curva DSC da CEM-cisteína, possivelmente, correspondem aos Eventos I e II da curva DTA.

Um estudo das propriedades térmicas da L-cisteína hidrocloreídrica monohidratada (análogo não metilado da CEM-cisteína), por TG-DTA e DSC, indicou que este material é termicamente estável até, aproximadamente,  $381,85 \text{ K}$  ( $108,7 \text{ }^\circ\text{C}$ ) (com perda de massa de 20,01% até  $411,22 \text{ K}$  ( $138,07 \text{ }^\circ\text{C}$ ) possivelmente devido a liberação de água), a fusão deste ocorre por volta de  $492,35 \text{ K}$  ( $219,2 \text{ }^\circ\text{C}$ ) e um evento endotérmico de decomposição é percebido em  $1084,06 \text{ K}$  ( $810,91 \text{ }^\circ\text{C}$ ) [148]; logo, se o evento de perda de água for relevado, observa-se que a L-cisteína hidrocloreídrica monohidratada mostra-se mais estável que a CEM-cisteína, exibindo processo de fusão e decomposição em temperaturas mais elevadas e sofrendo decomposição total em faixa de temperatura superior, o que reforça a ideia que a metilação restringe a possibilidade de interação e torna os materiais mais conformacionalmente lábeis [24].

A Figura 47 (A) e (C) exibem, respectivamente, as curvas TGA/DTG, TGA-DTA e DSC para a CEM-tirosina. Nas curvas TGA/DTG para a CEM-tirosina, foram destacados 3 eventos térmicos. Evento I –  $T_{\text{Início}} = 458,93 \text{ K}$ ;  $T_{\text{Fim}} = 503,93 \text{ K}$ ; perda de massa = -18,422% (possivelmente, metano ( $16,04 \text{ g/mol}$  – cerca de 6,923% da massa molar da CEM-tirosina) e monóxido de carbono (massa molar,  $28,01 \text{ g/mol}$  – 12,089% da massa molar da CEM-tirosina ( $231,68 \text{ g/mol}$ )) ou dióxido de carbono ( $\text{CO}_2$  – massa molar =  $44,01 \text{ g/mol}$  que equivale a 18,996%). Evento II –  $T_{\text{Início}} = 536,25 \text{ K}$ ;  $T_{\text{Fim}} = 578,63 \text{ K}$ ; perda de massa = -42,022%, atrelado a possível liberação de dicloroetano (massa molar  $98,96 \text{ g/mol}$ ) ou fenol (massa molar  $94,11 \text{ g/mol}$ ) as quais equivalem a 42,714% e 40,620% da massa molar da CEM-tirosina). Evento III –  $T_{\text{Início}} = 576,89 \text{ K}$ ;  $T_{\text{Fim}} = 664,26 \text{ K}$ ; perda de massa = -18,019%; provável liberação de amônia ( $\text{NH}_3$ , massa molar  $17,031 \text{ g/mol}$ ) e monóxido de carbono (massa molar,  $28,01 \text{ g/mol}$ ) que correspondem a 7,351% e 12,089% da massa molar da CEM-tirosina, respectivamente.

A Figura 47 (B) mostra as curvas TGA-DTA para a CEM-tirosina, onde foi destacado os Eventos I a III. Evento I -  $T_{\text{Início}} = 448,62 \text{ K}$ ;  $T_{\text{Pico}} = 454,67 \text{ K}$  e  $T_{\text{Fim}} = 458,57 \text{ K}$ , calor de reação de  $-13,12 \text{ J/g}$ . Evento II -  $T_{\text{Início}} = 463,87 \text{ K}$ ;  $T_{\text{Pico}} = 467,65 \text{ K}$  e  $T_{\text{Fim}} = 475,94 \text{ K}$ , calor

de reação de  $-857,86 \text{ J/g}$ . Evento III -  $T_{\text{Início}} = 559,18 \text{ K}$ ;  $T_{\text{Pico}} = 573,34 \text{ K}$  e  $T_{\text{Fim}} = 581,80 \text{ K}$ , calor de reação de  $-2,65 \text{ kJ/g}$ . O Evento I da curva DTA não apresentou perda de massa associada ao pico endotérmico, sendo possível indicativo de ocorrência de alguma modificação na fase do material, o e Evento II e o pico endotérmico quase sobreposto em  $495 \text{ K}$  podem estar relacionados a processo de decomposição (Evento I na curva TGA/DTG da Figura 47 (A)), sendo este, possivelmente, concomitante a fusão do material, o Evento III da curva DTA pode estar associado ao Evento II da curvas TGA/DTG.

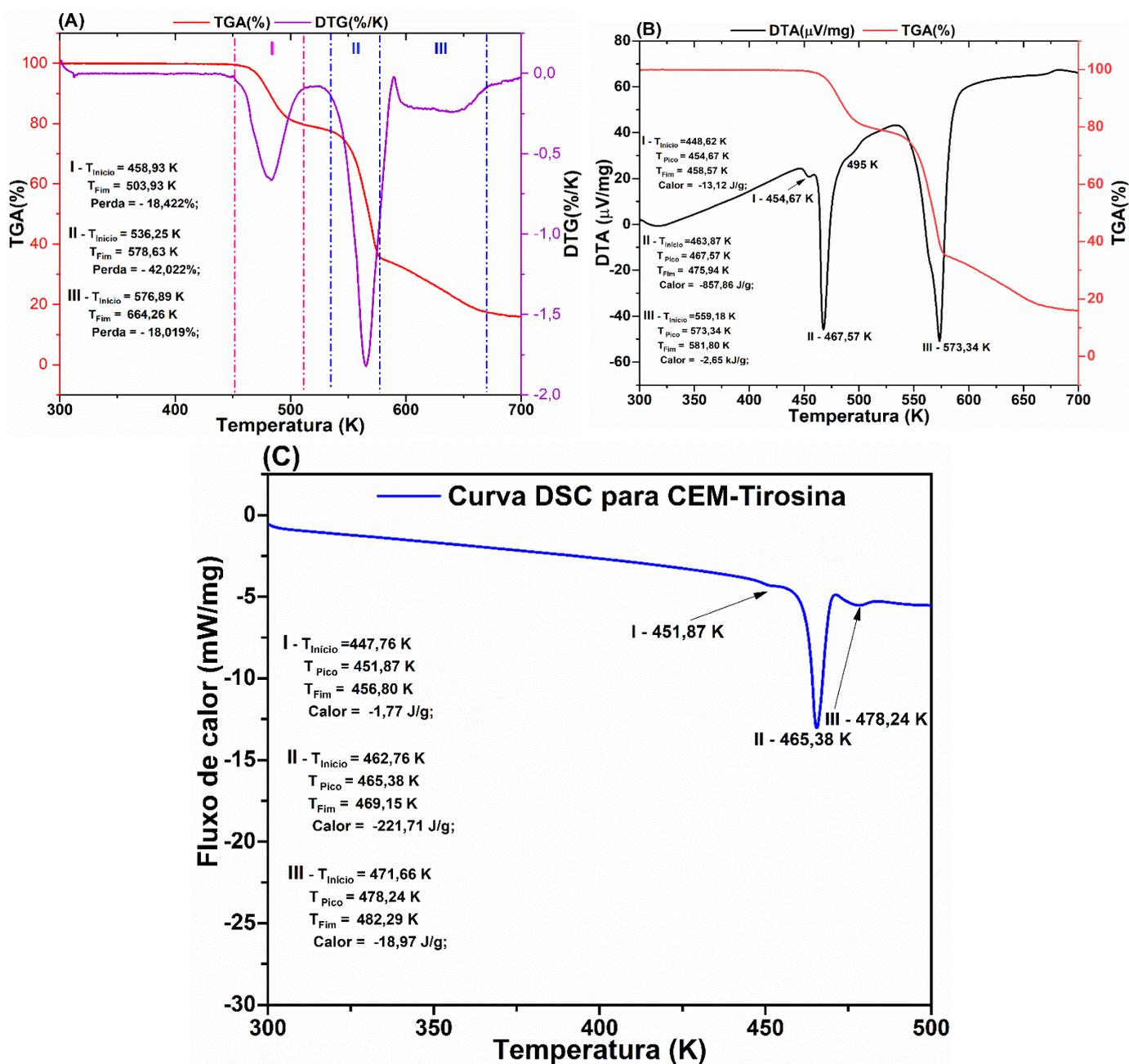


Figura 47 – CEM-tyrosina curvas: (A) TGA/DTG; (B) TGA-DTA; (C) DSC.

A Figura 47 (C) exibe a curva DSC para a CEM-tirosina em que foram destacados os Eventos térmicos I a III. Evento I -  $T_{\text{Início}} = 447,76 \text{ K}$ ;  $T_{\text{Pico}} = 451,87 \text{ K}$  e  $T_{\text{Fim}} = 456,80 \text{ K}$ ,  $\Delta H = -1,77 \text{ J/g}$ . Evento II -  $T_{\text{Início}} = 462,76 \text{ K}$ ;  $T_{\text{Pico}} = 465,38 \text{ K}$  e  $T_{\text{Fim}} = 469,15 \text{ K}$ ,  $\Delta H = -221,71 \text{ J/g}$ . Evento III -  $T_{\text{Início}} = 471,66 \text{ K}$ ;  $T_{\text{Pico}} = 478,24 \text{ K}$  e  $T_{\text{Fim}} = 482,29 \text{ K}$ ,  $\Delta H = -18,97 \text{ J/g}$ . O Evento I da curva DSC, provavelmente, corresponde ao Evento I da curva DTA para a CEM-tirosina, sendo associado a alguma modificação na fase do material. O Evento II da curva DSC, possivelmente, relaciona-se aos Eventos II da curva DTA e I da curva TGA/DTG, sendo relativo à decomposição e/ou fusão da amostra. O Evento III da curva DSC, provavelmente, refere-se ao Evento em  $495 \text{ K}$  da curva DTA referente a decomposição atrelada à possível perda de substância volátil.

Em um artigo publicado sobre o estudo das propriedades estruturais, térmicas e vibracionais da L-tirosina, da L-tirosina hidrocloreídrica e da L-tirosina hidrobromídrica; reportou-se resultados de TG/DTA para estes materiais, assim como, de difração de raios X a temperatura ambiente e espectroscopia Raman em função da temperatura ( $298\text{-}453 \text{ K}$ ) [35]. De acordo com os resultados das medidas TG/DTA, reportados neste artigo, para a L-tirosina hidrocloreídrica (não metilada) uma endoterma, aproximadamente, em  $505 \text{ K}$  ( $232 \text{ }^\circ\text{C}$ ) foi associada a liberação de gás cloro; enquanto outra em  $509 \text{ K}$  ( $236 \text{ }^\circ\text{C}$ ) foi indicativa da decomposição da L-tirosina [35].

Observa-se, portanto, que os eventos térmicos de decomposição da CEM-tirosina (Cloridrato de éster metílico de L-tirosina) ocorreram em temperaturas inferiores ao da L-tirosina hidrocloreídrica, enquanto a CEM-tirosina apresenta um evento térmico atrelado à possível modificação da fase do material a partir de  $448,62 \text{ K}$  (Evento I das curvas DTA e DSC – Figura 47 (B) e (C)) e a perda de massa a partir de  $458,93 \text{ K}$  (Evento I da curva TGA/DTG na Figura 47 (A)), a L-tirosina hidrocloreídrica (análogo não metilado da CEM-tirosina) é termicamente estável até, aproximadamente,  $505 \text{ K}$  [35].

Isto é um indicativo de ligações químicas secundárias (ligações de hidrogênio, por exemplo) com força de magnitude relativamente menor na L-tirosina hidrocloreídrica metilada (CEM-tirosina), o que reitera a hipótese que o processo de metilação dificulta a interação química e enfraquece as ligações químicas (entre elas as ligações de hidrogênio), conforme hipótese discutida na literatura científica referente a estudos da estabilidade estrutural de aminoácidos metilados [24] e de acordo com as ideias apresentadas como justificativa para menor estabilidade estrutural da CEM-tirosina em comparação a L-tirosina hidrocloreídrica na caracterização espectroscópica, vibracional e estrutural por espectroscopia Raman em função da pressão discutido nos subitens 4.6.2 e 4.6.3. Assim, quando os parâmetros termodinâmicos

temperatura e pressão são variáveis, aparentemente, os aminoácidos metilados em estudo mostraram maior flexibilidade e menor estabilidade que seus análogos não metilados.

A CEM-cisteína, aparentemente, exibe estabilidade térmica inferior a CEM-tirosina. A perda de massa da CEM-cisteína é de, aproximadamente, 75,862% em seus 3 eventos térmicos da curva TGA/DTG da Figura 46 (A), entre 448,37 e 556,56 K, por outro lado, a CEM-tirosina em seus 3 eventos térmicos de decomposição destacados na curva TGA/DTG (Figura 47 (A)) apresenta perda de massa de 78,463% entre 458,93 e 664,26 K.

A ligação de hidrogênio estabelecida entre o Hidrogênio do grupo tiol (SH) da molécula de cisteína com o ânion cloro ( $\text{Cl}^-$ ), tende a possuir força de interação menor que a ligação de hidrogênio entre o hidrogênio de um grupo hidroxila ou um grupo amina com o ânion cloro, a qual é preponderante na CEM-tirosina. O átomo de enxofre (S) possui eletronegatividade inferior ao oxigênio (O), flúor (F) e nitrogênio (N), logo, como átomo doador, o S induz uma ligação de hidrogênio  $\text{SH}\cdots\text{O}$  que, geralmente, é mais fraca que a ligação  $\text{OH}\cdots\text{O}$  ou  $\text{NH}\cdots\text{O}$ , por exemplo; tal hipótese auxilia na explicação da maior estabilidade estrutural da CEM-tirosina com relação a CEM-cisteína, considerando o processo de incremento de temperatura tendo como base discussão similar reportada nas referências [41,126,149].

Por outro lado, a aparente maior estabilidade estrutural da CEM-tirosina com relação a CEM-cisteína, também, centra-se no fato de que esta é alifática enquanto a CEM-tirosina exibe um anel aromático hidroxifenil. As interações  $\pi$ - $\pi$  existentes, associadas ao fenômeno da ressonância em heterociclos aromáticos, tendem a fortalecer as ligações químicas [147,149,150].

## 5 CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

### 5.1 Conclusões

O objetivo geral deste trabalho foi estudar, por meio de algumas caracterizações (eletrônica, espectroscópica, estrutural, térmica e vibracional) os cloridratos de aminoácidos metilados: Cloridrato de Éster Metílico de L-cisteína (CEM-cisteína) e Cloridrato de Éster Metílico de L-tirosina (CEM-tirosina) em função de parâmetros termodinâmicos como pressão e temperatura. O propósito básico foi a investigação das propriedades estruturais e vibracionais destes cloridratos de aminoácidos metilados por espectroscopia Raman em função da pressão.

Foram realizadas caracterização estrutural por difração de Raios X pelo método do pó; análises térmicas por Termogravimetria (TG), Termogravimetria Derivada (DTG), Análise Térmica Diferencial (DTA) e Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC); caracterização espectroscópica e vibracional a temperatura e pressão ambiente (298 K e 1 atm) por Espectroscopia Raman e Infravermelho com Transformada de Fourier (FTIR); cálculos teóricos utilizando a Teoria do Funcional da Densidade (DFT) foram realizados para obtenção dos espectros Raman e FTIR calculados e para estudo dos orbitais moleculares HOMO e LUMO e dos índices de reatividade química; as superfícies de Hirshfeld,  $d_{\text{Norm.}}$ ,  $d_e$  e  $d_i$  e as superfícies *2D-fingerprint* foram calculadas para complementar o estudo quantitativo dos contatos interatômicos e das ligações químicas.

A caracterização estrutural por difração de Raios X indicou, a partir da obtenção de parâmetros estatísticos confiáveis pelo método de Rietveld, a obtenção de amostras cristalinas de CEM-cisteína (sistema cristalino ortorrômbico e grupo espacial  $P2_12_12_1$  ( $D_2^4$ )) e CEM-tirosina (sistema cristalino monoclinico e grupo espacial  $P2_1$  ( $C_2^2$ )). Os parâmetros  $R_p$ ,  $R_{wp}$  e  $S$  para a CEM-cisteína foram 6,88%, 9,33% e 1,27 e para a CEM-tirosina foram 6,65%, 9,5% e 1,48.

Cálculos computacionais baseados em DFT foram realizados. Para determinação dos orbitais HOMO e LUMO e dos índices de reatividade química de ambos os materiais e para obtenção dos espectros Raman e FTIR calculados para a molécula de CEM-cisteína foram utilizados os funcionais cam-B3LYP e wB97x-D3 com conjunto de funções de base Def2-TZVP. Para o cálculo de parâmetros estruturais e dos Espectros Raman e FTIR da célula unitária da CEM-tirosina foi utilizado o funcional LDA-PZ.

Os orbitais HOMO e LUMO foram localizados, preponderantemente, sobre o anel aromático na CEM-tirosina e próximos a átomos bastante eletronegativos (como enxofre S,

oxigênio O, nitrogênio N e cloro Cl) na CEM-cisteína, isto, provavelmente, justificou as modificações conformacionais fortemente atreladas ao anel aromático na CEM-tirosina e a grupos como tiol, amina e carboxila na CEM-cisteína. Os índices de reatividade química indicaram que a CEM-tirosina é mais reativa que a CEM-cisteína, o que, possivelmente, corroborou com a hipótese do acontecimento de transferência de carga para a CEM-tirosina. Os espectros Raman e FTIR exibiram bandas associadas a modos de vibração característicos dos grupos atômicos e funcionais destes materiais e ficaram relativamente de acordo com os espectros experimentais.

As superfícies 2D-*fingerprint* para a CEM-cisteína e para a CEM-tirosina revelaram a predominância de contatos recíprocos do tipo H•••H (35,4 % e 41,2%); H•••Cl\ Cl•••H (34,0 % e 21,0%); H•••O\ O•••H (16,3 % e 22,5%), enquanto para a CEM-cisteína ainda há o contato H•••S\ S•••H (9,7%), isto realçou a importância destes contatos nas dinâmicas de interação química secundárias (como as ligações de hidrogênio) na estrutura cristalina destes materiais.

Os resultados de Espectroscopia Raman em função da pressão apontaram que a CEM-cisteína aparentou sofrer modificações conformacionais contínuas reversíveis; principalmente entre 0,0 e 0,7 GPa, bem como, 0,7 a 4,2 GPa; sendo que, provavelmente, nos intervalos de pressão 0,5 - 0,7 GPa e 3,8 – 4,2 GPa, possivelmente, ocorreu transições de fase estruturais. A CEM-tirosina, por sua vez, pareceu sofrer contínuas modificações conformacionais reversíveis, preponderantemente, nos intervalos de pressão de 0,3 a 1,0 GPa e de 2,8 a 6,0 GPa, com possíveis transições de fase nos intervalos de 0,7-1,0 e 5,5-6,0 GPa. Em ambos os materiais a hipótese de ocorrência de modificações conformacionais contínuas foram defendidas devido ao acontecimento de mudanças espectrais como surgimento, desaparecimento e descontinuidade de bandas, assim como, alterações e/ou inversões de intensidade contínuas nestes intervalos de pressão. As modificações espectrais acima de 5,0 GPa (alargamento e queda de intensidade observado para a maioria das bandas), provavelmente, foi devido a perda de hidrostaticidade do óleo mineral nujol e/ou ao incremento dos defeitos cristalinos induzidos pela pressão.

A CEM-cisteína, aparentemente, exibiu estabilidade térmica inferior a CEM-tirosina. A perda de massa da CEM-cisteína foi, aproximadamente, 75,862% em seus 3 eventos térmicos da curva TGA/DTG, entre 448,37 e 556,56 K, por outro lado, a CEM-tirosina, em seus 3 eventos térmicos de decomposição destacados na curva TGA/DTG, apresentou perda de massa de 78,463% entre 458,93 e 664,26 K. A maior estabilidade térmica da CEM-tirosina foi defendida pela hipótese de fortes ligações químicas devido a presença do anel aromático e

da presença de ligações de hidrogênio do tipo SH•••O na CEM-cisteína que, geralmente, é mais fraca que a ligação OH•••O ou NH•••O.

De modo geral, quando os parâmetros termodinâmicos temperatura e/ou pressão foram variados, aparentemente, os aminoácidos metilados em estudo (CEM-cisteína e CEM-tirosina) mostraram maior flexibilidade e menor estabilidade que seus análogos não metilados (L-cisteína hidrocloreídrica monohidratada e L-tirosina hidrocloreídrica) reportados em trabalhos anteriores. A hipótese apresentada para explicar este fenômeno foi que a metilação do grupo carboxílico nestes aminoácidos, possivelmente, restringiu a formação de ligações de hidrogênio e aumentou a flexibilidade molecular, tendo como consequência, um material mais conformacionalmente lábil.

## 5.2 Perspectivas

O estudo das propriedades estruturais por difração de raios X em função da pressão poderá ser realizado como forma de complementar, refutar ou confirmar o processo de caracterização estrutural e vibracional por espectroscopia Raman em função da pressão para os cristais de CEM-cisteína e CEM-tirosina. A realização de medidas de espectroscopia Raman e/ou difração de raios X em função da temperatura poderão ser executadas no intuito de complementar os resultados obtidos com as análises térmicas TGA/DTG-DTA e DSC. Adjacente a isso, com a finalidade de divulgação científica dos resultados obtidos, no mínimo dois artigos científicos poderão ser publicados em revistas indexadas e existe a pretensão de divulgar os resultados obtidos, neste trabalho, em eventos e congressos regionais, nacionais ou internacionais.

## REFERÊNCIAS

- [1] J. Korner, G.W. Cline, M. Slifstein, P. Barba, G.R. Rayat, G. Febres, R.L. Leibel, A. Maffei, P.E. Harris, A role for foregut tyrosine metabolism in glucose tolerance, *Mol Metab* 23 (2019) 37–50. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2019.02.008>.
- [2] L.J. Holm, K. Buschard, L-serine: a neglected amino acid with a potential therapeutic role in diabetes, *Apmis* 127 (2019) 655–659. <https://doi.org/10.1111/apm.12987>.
- [3] J.M. Walters, E.C. Kim, J. Zhang, H.G. Jeong, A. Bajaj, B.C. Baculis, G.C. Tracy, B. Ibrahim, C.A. Christian-Hinman, D.A. Llano, G.R. Huesmann, H.J. Chung, Pharmacological inhibition of STriatal-Enriched protein tyrosine Phosphatase by TC-2153 reduces hippocampal excitability and seizure propensity, *Epilepsia* (2022) 1–14. <https://doi.org/10.1111/epi.17192>.
- [4] Y. Ntamo, K. Ziqubu, N. Chellan, B.B. Nkambule, T.M. Nyambuya, S.E. Mazibuko-Mbeje, K.B. Gabuza, P. Orlando, L. Tiano, P. V. Dlodla, Clinical use of N-acetyl cysteine during liver transplantation: Implications of oxidative stress and inflammation as therapeutic targets, *Biomedicine and Pharmacotherapy* 147 (2022) 112638. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.112638>.
- [5] P. Anandan, S. Vetrivel, S. Karthikeyan, R. Jayavel, G. Ravi, Crystal growth, spectral and thermal analyses of a semi organic nonlinear optical single crystal: L-tyrosine hydrochloride, *Optoelectronics and Advanced Materials, Rapid Communications* 6 (2012) 1128–1133.
- [6] K. Ambujam, S. Selvakumar, D.P. Anand, G. Mohamed, P. Sagayaraj, Crystal growth, optical, mechanical and electrical properties of organic NLO material  $\gamma$ -glycine, *Crystal Research and Technology* 41 (2006) 671–677. <https://doi.org/10.1002/crat.200510647>.
- [7] V.S. Bystrov, I.K. Bdikin, B. Singh, Piezoelectric and ferroelectric properties of various amino acids and tubular dipeptide nanostructures: Molecular modelling, *Nanomaterials Science & Engineering* 2 (2020) 11–24. <https://doi.org/10.34624/nmse.v2i1.8259>.
- [8] E.A. Losev, M.A. Mikhailenko, A.F. Achkasov, E. V. Boldyreva, The effect of carboxylic acids on glycine polymorphism, salt and co-crystal formation. A comparison of different crystallisation techniques, *New Journal of Chemistry* 37 (2013) 1973–1981. <https://doi.org/10.1039/c3nj41169a>.
- [9] P.T.C. Freire, F.M. Barboza, J.A. Lima, F.E.A. Melo, J.M. Filho, Raman Spectroscopy of Amino Acid Crystals, *Raman Spectroscopy and Applications* (2017). <https://doi.org/10.5772/65480>.
- [10] L. Wei, P. Xing, G. Shi, Z.L. Ji, Q. Zou, Fast prediction of protein methylation sites using a sequence-based feature selection technique, *IEEE/ACM Trans Comput Biol Bioinform* (2017) 1–12. <https://doi.org/10.1109/TCBB.2017.2670558>.

- [11] Z.D. Zhou, J. Jankovic, T. Ashizawa, E.K. Tan, Neurodegenerative diseases associated with non-coding CGG tandem repeat expansions, *Nat Rev Neurol* 18 (2022) 145–157. <https://doi.org/10.1038/s41582-021-00612-7>.
- [12] G. Kaur, S.S.S. Rathod, M.M. Ghoneim, S. Alshehri, J. Ahmad, A. Mishra, N.A. Alhakamy, DNA Methylation: A Promising Approach in Management of Alzheimer's Disease and Other Neurodegenerative Disorders, *Biology (Basel)* 11 (2022) 1–23. <https://doi.org/10.3390/biology11010090>.
- [13] L. Kular, E. Ewing, M. Needhamsen, M. Pahlevan Kakhki, R. Covacu, D. Gomez-Cabrero, L. Brundin, M. Jagodic, DNA methylation changes in glial cells of the normal-appearing white matter in Multiple Sclerosis patients, *Epigenetics* 00 (2022) 1–20. <https://doi.org/10.1080/15592294.2021.2020436>.
- [14] W. Chen, L. Guo, M. Li, C. Wei, S. Li, R. Xu, The pathogenesis of amyotrophic lateral sclerosis: Mitochondrial dysfunction, protein misfolding and epigenetics, *Brain Res* 1786 (2022) 147904. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2022.147904>.
- [15] R. Daum, E.M. Brauchle, D.A.C. Berrio, T.P. Jurkowski, K. Schenke-Layland, Non-invasive detection of DNA methylation states in carcinoma and pluripotent stem cells using Raman microspectroscopy and imaging, *Sci Rep* 9 (2019) 1–13. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-43520-z>.
- [16] Y. Su, Q. Huang, L. Lu, H. Qu, D. Wang, J. Qiu, W. Li, M. Lin, H. Liu, Z. Wang, X. Yang, Promoter Methylation-Mediated NPTX2 Silencing Promotes Tumor Growth in Human Prostate Cancer, *J Cancer* 13 (2022) 706–714. <https://doi.org/10.7150/jca.65214>.
- [17] K. Choudhury, M. Gandhi, U. Kumar, S. Chatterjee, R.S. Purty, Evaluation of the deleted in malignant brain tumor 1 protein expression and DNA methylation profile in rheumatoid arthritis patients Evaluation of the Deleted in Malignant Brain Tumor 1 Protein Expression and DNA Methylation Profile in Rheumatoid Arthritis, (2022). <https://doi.org/10.4103/injr.injr>.
- [18] D. Müller, B. Györfy, DNA methylation-based diagnostic, prognostic, and predictive biomarkers in colorectal cancer, *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Reviews on Cancer* 1877 (2022) 188722. <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2022.188722>.
- [19] L. Padyukov, Genetics of rheumatoid arthritis, *Semin Immunopathol* 44 (2022) 47–62. <https://doi.org/10.1007/s00281-022-00912-0>.
- [20] M. Salesi, M.H. Dehabadi, R. Salehi, A. Salehi, B. Pakzad, Differentially methylation of IFI44L gene promoter in Iranian patients with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis, *Mol Biol Rep* 49 (2022) 3065–3072. <https://doi.org/10.1007/s11033-022-07134-5>.
- [21] Y. Dai, D. Chen, T. Xu, DNA Methylation Aberrant in Atherosclerosis, *Front Pharmacol* 13 (2022) 1–12. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.815977>.
- [22] N. Zhong, X. Nong, J. Diao, G. Yang, piRNA-6426 increases DNMT3B-mediated SOAT1 methylation and improves heart failure, *14* (2022) 2678–2694.

- [23] X.J. Cao, B.A. Garcia, Global proteomics analysis of protein lysine methylation, *Curr Protoc Protein Sci* 2016 (2016) 24.8.1-24.8.19. <https://doi.org/10.1002/cpps.16>.
- [24] E.A. Kapustin, V.S. Minkov, E. V. Boldyreva, Effect of pressure on methylated glycine derivatives: Relative roles of hydrogen bonds and steric repulsion of methyl groups, *Acta Crystallogr B Struct Sci Cryst Eng Mater* 70 (2014) 517–532. <https://doi.org/10.1107/S205252061401035X>.
- [25] M. Fleck, A.M. Petrosyan, *Salts of Amino Acids*, 2014. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-06299-0>.
- [26] G. Wu, *Amino Acids Biochemistry and Nutrition*, 2nd ed., Taylor & Francis Group, Boca Raton, 2022.
- [27] A. Mostad, H.M. Nissen, C. Romming, Crystal structure of L-Tyrosine, *Acta Chemica Scandinavica* 26 (1972) 3819–3833. <https://doi.org/10.3891/acta.chem.scand.26-3819>.
- [28] M.C. Chou, H.C. Lee, Y.C. Liu, P.S.Y. Yen, C.K. Liu, C.H. Chen, T.H. Hsieh, S.L. Chen, Long-Term High-Fat Diet Consumption Depletes Glial Cells and Tyrosine Hydroxylase-Containing Neurons in the Brain of Middle-Aged Rats, *Cells* 11 (2022) 1–16. <https://doi.org/10.3390/cells11020295>.
- [29] S. Duan, C. Li, Y. Gao, P. Meng, S. Ji, Y. Xu, Y. Mao, H. Wang, J. Tian, The tyrosine kinase inhibitor LPM4870108 impairs learning and memory and induces transcriptomic and gene-specific DNA methylation changes in rats, *Arch Toxicol* 96 (2022) 845–857. <https://doi.org/10.1007/s00204-022-03226-0>.
- [30] D. Mathar, A single dose of the catecholamine precursor Tyrosine reduces physiological arousal and decreases decision thresholds in reinforcement learning and temporal discounting, 18 (2022) 1–37. <https://doi.org/10.1101/2022.02.09.479693>.
- [31] F. Thirion, H. Speyer, T.H. Hansen, T. Nielsen, Y. Fan, E. Le Chatelier, S. Fromentin, M. Berland, F.P. Oñate, N. Pons, N. Galleron, F. Levenez, L. Markó, T. Birkner, T. Jørgensen, S.K. Forslund, H. Vestergaard, T. Hansen, M. Nordentoft, O. Mors, M.E. Benros, O. Pedersen, S.D. Ehrlich, Alteration of gut microbiome in patients with schizophrenia indicates links between bacterial tyrosine biosynthesis and cognitive dysfunction, *Biological Psychiatry Global Open Science* (2022) 1–37. <https://doi.org/10.1016/j.bpsgos.2022.01.009>.
- [32] M. Gage, M. Putra, L. Wachter, K. Dishman, M. Gard, C. Gomez-Estrada, T. Thippeswamy, Saracatinib, a Src Tyrosine Kinase Inhibitor, as a Disease Modifier in the Rat DFP Model: Sex Differences, Neurobehavior, Gliosis, Neurodegeneration, and Nitro-Oxidative Stress, *Antioxidants* 11 (2022). <https://doi.org/10.3390/antiox11010061>.
- [33] A.M. Messineo, C. Gineste, T.E. Sztal, E.L. McNamara, C. Vilmen, A.C. Ogier, D. Hahne, D. Bendahan, N.G. Laing, R.J. Bryson-Richardson, J. Gondin, K.J. Nowak, L-tyrosine supplementation does not ameliorate skeletal muscle dysfunction in zebrafish

- and mouse models of dominant skeletal muscle  $\alpha$ -actin nemaline myopathy, *Sci Rep* 8 (2018) 1–12. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-29437-z>.
- [34] M.N. Frey, T.F. Koetzle, M.S. Lehmann, W.C. Hamilton, Precision neutron diffraction structure determination of protein and nucleic acid components. X. A comparison between the crystal and molecular structures of L-tyrosine and L-tyrosine hydrochloride, *J Chem Phys* 58 (1973) 2547–2556. <https://doi.org/10.1063/1.1679537>.
- [35] C.A.A.S. Santos, R.J.C. Lima, P.F.F. Filho, A.O. dos Santos, J.A. Lima, P.T.C. Freire, Low-wavenumber Raman spectra of L-tyrosine, L-tyrosine hydrochloride, and L-tyrosine hydrobromide crystals at high temperatures, *Journal of Physics and Chemistry of Solids* 136 (2020) 109129. <https://doi.org/10.1016/j.jpcs.2019.109129>.
- [36] T. Ueda, K. Shinozaki, K. Ushizawa, A. Yimit, M. Tsuboi, Raman Scattering Tensors of Tyrosine, *Nucleic Acids Symp Ser* (1997) 95–96.
- [37] C.A.A.S. Santos, D.L.M. Vasconcelos, C.E.S. Nogueira, P.T.C. Freire, J.A. Lima, R.J.C. Lima, A.O. dos Santos, J.O. Carvalho, P.F. Façanha Filho, Elucidating L-tyrosine crystal phase transitions by Raman spectroscopy and ab initio calculations, *Journal of Physics and Chemistry of Solids* 176 (2023) 1–12. <https://doi.org/10.1016/j.jpcs.2023.111234>.
- [38] J. Yin, W. Ren, G. Yang, J. Duan, X. Huang, R. Fang, C. Li, T. Li, Y. Yin, Y. Hou, S.W. Kim, G. Wu, l-Cysteine metabolism and its nutritional implications, *Mol Nutr Food Res* 60 (2016) 134–146. <https://doi.org/10.1002/mnfr.201500031>.
- [39] M.M. Harding, H.A. Long, The crystal and molecular structure of L-cysteine, *Acta Crystallogr B* 24 (1968) 1096–1102. <https://doi.org/10.1107/s0567740868003742>.
- [40] C.H. Görbitz, Hydrogen Bonding of Cysteine in the Solid Phase. Crystal and Molecular Structures of L-Cysteine Methyl Ester.HCl and L-Cysteine Ethyl Ester.HCl, *Acta Chemica Scandinava* 43 (1989) 871–875. <https://doi.org/10.3891/acta.chem.scand.43-0871>.
- [41] E. V. Boldyreva, Combined X-ray diffraction and raman spectroscopy studies of phase transitions in crystalline amino acids at low temperatures and high pressures: Selected examples, *Phase Transitions* 82 (2009) 303–321. <https://doi.org/10.1080/01411590902838656>.
- [42] B. Alizadeh, A. Salehzadeh, N. Ranji, A. Arasteh, Effects of N-Acetyl Cysteine on Genes Expression of c-myc, and Ask-1, Histopathological, Oxidative Stress, Inflammation, and Apoptosis in the Liver of Male Rats Exposed to Cadmium, *Biol Trace Elem Res* 200 (2022) 661–668. <https://doi.org/10.1007/s12011-021-02670-w>.
- [43] M.H. Rashnavadi, Z. Tahmasebi, Z. Piravar, A.M. Gholi, N-Acetyl-L-cysteine effects on oxidative stress-induced high glucose-cultured human dermal fibroblasts, *Gene Rep* 26 (2022) 101522. <https://doi.org/10.1016/j.genrep.2022.101522>.
- [44] Z. Dong, X. Gao, V.M. Chinchilli, R. Sinha, J. Muscat, R. Winkels, J.P. Richie, Association of dietary sulfur amino acid intake with mortality from diabetes and other causes, *Eur J Nutr* 61 (2022) 289–298. <https://doi.org/10.1007/s00394-021-02641-w>.

- [45] Y. Kryvalap, J. Czyzyk, The role of proteases and serpin protease inhibitors in  $\beta$ -cell biology and diabetes, *Biomolecules* 12 (2022). <https://doi.org/10.3390/biom12010067>.
- [46] B. Dhayalan, M.A. Weiss, Diabetes-Associated Mutations in Proinsulin Provide a “Molecular Rheostat” of Nascent Foldability, *Curr Diab Rep* (2022) 85–94. <https://doi.org/10.1007/s11892-022-01447-2>.
- [47] J.F. Silva Junior, G.D.S. Souza, C.L. Lima, P.T.C. Freire, G.S. Pinheiro, Vibrational properties of L-cysteine hydrochloride monohydrate crystal under high-pressure, *Vib Spectrosc* 98 (2018) 92–97. <https://doi.org/10.1016/j.vibspec.2018.07.003>.
- [48] C. Fu, C. Dai, B. Du, P. Li, L. Lei, F. Hu, Z. Jiang, Raman spectroscopic study of orthorhombic L-cysteine under pressure up to 20.2 GPa, *J Mol Struct* 1171 (2018) 196–201. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2018.05.061>.
- [49] V.S. Minkov, S. V Goryainov, V. Boldyreva, C.H. G, Raman study of pressure-induced phase transitions in crystals of orthorhombic and monoclinic polymorphs of L-cysteine: dynamics of the side chain, 2010 (2010) 1748–1758. <https://doi.org/10.1002/jrs.2624>.
- [50] H. Al-Adilah, M.C. Feiters, L.J. Carpenter, P. Kumari, C.J. Carrano, D. Al-Bader, F.C. Küpper, Halogens in Seaweeds: Biological and Environmental Significance, *Phycology* 2 (2022) 132–171. <https://doi.org/10.3390/phycology2010009>.
- [51] R. Chang, K.A. Goldsby, *Chemistry*, 11th ed., McGraw-Hill, New York, 2013.
- [52] F. Peng, Y. Wu, X. Dong, P. Huang, Proton-Activated Chloride Channel: Physiology and Disease, *Frontiers in Bioscience - Landmark* 28 (2023). <https://doi.org/10.31083/j.fbl2801011>.
- [53] M. Sinha, D. Zabini, D. Guntur, C. Nagaraj, P. Enyedi, H. Olschewski, W.M. Kuebler, A. Olschewski, Chloride channels in the lung: Challenges and perspectives for viral infections, pulmonary arterial hypertension, and cystic fibrosis, *Pharmacol Ther* 237 (2022). <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2022.108249>.
- [54] L.D. Moore, T. Le, G. Fan, DNA methylation and its basic function, *Neuropsychopharmacology* 38 (2013) 23–38. <https://doi.org/10.1038/npp.2012.112>.
- [55] M. Mindt, J.M. Risse, H. Größ, N. Sewald, B.J. Eikmanns, V.F. Wendisch, One-step process for production of N-methylated amino acids from sugars and methylamine using recombinant *Corynebacterium glutamicum* as biocatalyst, *Sci Rep* 8 (2018) 1–11. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-31309-5>.
- [56] M. Luisa Di Gioia, A. Leggio, F. Malagrino, E. Romio, C. Siciliano, A. Liguori, N-Methylated  $\alpha$ -Amino Acids And Peptides: Synthesis And Biological Activity, *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry* 16 (2016) 683–690. <https://doi.org/10.2174/1389557516666160322152457>.
- [57] Y. Wang, E.J.H. Wee, M. Trau, Accurate and sensitive total genomic DNA methylation analysis from sub-nanogram input with embedded SERS nanotags, *Chemical Communications* 52 (2016) 3560–3563. <https://doi.org/10.1039/c6cc00547k>.

- [58] A. Parry, S. Rulands, W. Reik, Active turnover of DNA methylation during cell fate decisions, *Nat Rev Genet* 22 (2021) 59–66. <https://doi.org/10.1038/s41576-020-00287-8>.
- [59] G.P. Pfeifer, Defining driver DNA methylation changes in human cancer, *Int J Mol Sci* 19 (2018) 1–13. <https://doi.org/10.3390/ijms19041166>.
- [60] Y.K. Sze, A.R. Davis, G.A. Neville, Raman and Infrared Studies of Complexes of Mercury(II) with Cysteine, Cysteine Methyl Ester, and Methionine, *Inorg Chem* 14 (1975) 1969–1974. <https://doi.org/10.1021/ic50150a045>.
- [61] A. Zarrouk, B. Hammouti, H. Zarrok, S.S. Al-Deyab, M. Messali, Temperature effect, activation energies and thermodynamic adsorption studies of L-Cysteine Methyl Ester Hydrochloride as copper corrosion inhibitor in nitric acid 2M, *Int J Electrochem Sci* 6 (2011) 6261–6274.
- [62] P.A. Mosier-Boss, S.H. Lieberman, The role of hydrogen bonding in the selectivity of l-cysteine methyl ester (CYSM) and l-cysteine ethyl ester (CYSE) for chloride ion, *Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc* 61 (2005) 845–854. <https://doi.org/10.1016/j.saa.2004.06.011>.
- [63] I. Bryndal, M. Jaremko, Ł. Jaremko, T. Lis, Comparison of the methyl ester of L-tyrosine hydrochloride and its methanol monosolvate, *Acta Crystallogr C* 62 (2006) 1–5. <https://doi.org/10.1107/S0108270106002137>.
- [64] C.A.A.S.S. dos Santos, J.O. Carvalho, J.G. da Silva Filho, J.L. Rodrigues, R.J.C. Lima, G.S. Pinheiro, P.T.C. Freire, P.F. Façanha Filho, High-pressure Raman spectra and DFT calculations of L-tyrosine hydrochloride crystal, *Physica B Condens Matter* 531 (2018) 35–44. <https://doi.org/10.1016/j.physb.2017.11.090>.
- [65] R.P. Chapman, D.L. Bryce, A high-field solid-state  $^{35/37}\text{Cl}$  NMR and quantum chemical investigation of the chlorine quadrupolar and chemical shift tensors in amino acid hydrochlorides, *Physical Chemistry Chemical Physics* 9 (2007) 6219–6230. <https://doi.org/10.1039/b712688c>.
- [66] M.E. Jung, J.C. Rohloff, Organic Chemistry of L-Tyrosine. 1. General Synthesis of Chiral Piperazines from Amino Acids, *Journal of Organic Chemistry* 50 (1985) 4909–4913. <https://doi.org/10.1021/jo00224a051>.
- [67] 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>.
- [68] General Structure Analysis System (GSAS), 748 (2004).
- [69] F. Neese, Orca 4.2.1, *Wiley Interdiscip. Rev.: Comput. Mol. Sci.* 2 (2012) 73.
- [70] P. Giannozzi, S. Baroni, N. Bonini, M. Calandra, R. Car, C. Cavazzoni, D. Ceresoli, G.L. Chiarotti, M. Cococcioni, I. Dabo, A. Dal Corso, S. De Gironcoli, S. Fabris, G. Fratesi, R. Gebauer, U. Gerstmann, C. Gougoussis, A. Kokalj, M. Lazzeri, L. Martin-Samos, N. Marzari, F. Mauri, R. Mazzarello, S. Paolini, A. Pasquarello, L. Paulatto, C. Sbraccia, S. Scandolo, G. Sclauzero, A.P. Seitsonen, A. Smogunov, P. Umari, R.M. Wentzcovitch, QUANTUM ESPRESSO: A modular and open-source software project

- for quantum simulations of materials, *Journal of Physics Condensed Matter* 21 (2009). <https://doi.org/10.1088/0953-8984/21/39/395502>.
- [71] I. Bryndal, M. Jaremko, Ł. Jaremko, T. Lis, Comparison of the methyl ester of L-tyrosine hydrochloride and its methanol monosolvate, *Acta Crystallogr C* 62 (2006) 1–5. <https://doi.org/10.1107/S0108270106002137>.
- [72] J.P. Perdew, A. Zunger, Self-interaction correction to density-functional approximations for many-electron systems, *Phys Rev B* 23 (1981) 5048–5079. <https://doi.org/10.1103/PhysRevB.23.5048>.
- [73] A.D. Corso, S. Baroni, R. Resta, Ab initio calculation of phonon dispersions in II-VI semiconductors, *Phys Rev B* 47 (1993) 3588–3592. <https://doi.org/doi:10.1103/PhysRevB.47.3588>.
- [74] S.R. Billeter, A. Curioni, W. Andreoni, Efficient linear scaling geometry optimization and transition-state search for direct wavefunction optimization schemes in density functional theory using a plane-wave basis, *Comput Mater Sci* 27 (2003) 437–445. [https://doi.org/10.1016/S0927-0256\(03\)00043-0](https://doi.org/10.1016/S0927-0256(03)00043-0).
- [75] J.D. Pack, H.J. Monkhorst, “special points for Brillouin-zone integrations”-a reply, *Phys Rev B* 16 (1977) 1748–1749. <https://doi.org/10.1103/PhysRevB.16.1748>.
- [76] S. Baroni, S. de Gironcoli, A.D. Corso, Phonons and related crystal properties from density-functional perturbation theory, *Physics Letters, Section B: Nuclear, Elementary Particle and High-Energy Physics* 401 (1997) 69–73. [https://doi.org/10.1016/S0370-2693\(97\)00392-4](https://doi.org/10.1016/S0370-2693(97)00392-4).
- [77] J. Tang, A.C. Albrecht, Studies in raman intensity theory, *J Chem Phys* 49 (1968) 1144–1154. <https://doi.org/10.1063/1.1670202>.
- [78] V. Krishnakumar, G. Keresztury, T. Sundius, R. Ramasamy, Simulation of IR and Raman spectra based on scaled DFT force fields: A case study of 2-(methylthio)benzotrile, with emphasis on band assignment, *J Mol Struct* 702 (2004) 9–21. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2004.06.004>.
- [79] G. Keresztury, S. Holly, G. Besenyi, J. Varga, A. Wang, J.R. Durig, Vibrational spectra of monothiocarbamates-II. IR and Raman spectra, vibrational assignment, conformational analysis and ab initio calculations of S-methyl-N,N-dimethylthiocarbamate, *Spectrochim Acta A* 49 (1993) 2007–2017. [https://doi.org/10.1016/S0584-8539\(09\)91012-1](https://doi.org/10.1016/S0584-8539(09)91012-1).
- [80] H.M. Hassanain, S. Al-Sharif, H.A. Al-Ghamdi, L.M. Nahari, A.I. Al-Sulami, S.M. Mousally, K.M. Al-Zaydi, Synthesis, Crystal Structure, Hirshfeld Surface Analysis, Energy Framework Calculations, and Halogen Bonding Investigation of Benzene-1,3,5-triyltris((4-chlorophenyl)methanone), *Crystals (Basel)* 14 (2024). <https://doi.org/10.3390/cryst14010017>.
- [81] P.R. Spackman, M.J. Turner, J.J. McKinnon, S.K. Wolff, D.J. Grimwood, D. Jayatilaka, M.A. Spackman, CrystalExplorer: A program for Hirshfeld surface analysis, visualization and quantitative analysis of molecular crystals, *J Appl Crystallogr* 54 (2021) 1006–1011. <https://doi.org/10.1107/S1600576721002910>.

- [82] S.J. Grabowski, Analysis of hydrogen bonds in crystals, *Crystals (Basel)* 6 (2016). <https://doi.org/10.3390/cryst6050059>.
- [83] B. Han, R. Ma, H. Wang, M. Zhou, High pressure investigations on TTF-TCNQ charge-transfer complexes, *Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc* 267 (2022) 120541. <https://doi.org/10.1016/j.saa.2021.120541>.
- [84] A. Basu, M. Mookherjee, C. Schiffert, B. Haberl, R. Boehler, Spectroscopic Investigation of the High-Pressure Behavior of Aliphatic Hydrocarbon: Implications for Planetary Processes, *ACS Earth Space Chem* 5 (2021) 449–456. <https://doi.org/10.1021/acsearthspacechem.0c00259>.
- [85] R. Silva, A.J. Ramiro de Castro, J.G. da Silva Filho, F.F. de Sousa, W. Paraguassu, P.T.C. Freire, P.F. Façanha Filho, Pressure-induced phase transition in Glycinium maleate crystal, *Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc* 262 (2021) 01–10. <https://doi.org/10.1016/j.saa.2021.120076>.
- [86] I.M. Alecu, J. Zheng, Y. Zhao, D.G. Truhlar, Computational thermochemistry: Scale factor databases and scale factors for vibrational frequencies obtained from electronic model chemistries, *J Chem Theory Comput* 6 (2010) 2872–2887. <https://doi.org/10.1021/ct100326h>.
- [87] A.P. Scott, L. Radom, Harmonic vibrational frequencies: An evaluation of Hartree-Fock, Møller-Plesset, quadratic configuration interaction, density functional theory, and semiempirical scale factors, *Journal of Physical Chemistry* 100 (1996) 16502–16513. <https://doi.org/10.1021/jp960976r>.
- [88] J.O. Carvalho, J.G. Oliveira Neto, J.G. Silva Filho, F.F. de Sousa, P.T.C. Freire, A.O. Santos, P.F. Façanha Filho, Physicochemical properties calculated using DFT method and changes of 5-methyluridine hemihydrate crystals at high temperatures, *Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc* 281 (2022). <https://doi.org/10.1016/j.saa.2022.121594>.
- [89] B.A. Nogueira, G.O. Ildiz, A.M. Tabanez, M.S.C. Henriques, J.A. Paixão, R. Fausto, The crystal structure and Raman spectrum of the sodium salt of 5-Acetic acid hydantoin, *J Mol Struct* 1222 (2020) 128897. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2020.128897>.
- [90] A.D. Boese, J.M.L. Martin, N.C. Handy, The role of the basis set: Assessing density functional theory, *Journal of Chemical Physics* 119 (2003) 3005–3014. <https://doi.org/10.1063/1.1589004>.
- [91] J.E. McGrady, D.M.P. Mingos, Complementary hydrogen bonding in diamides: A study on the influence of remote substituents using density functional theory, *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions* 2 (1995) 2287–2291. <https://doi.org/10.1039/p29950002287>.
- [92] E.W.S. Caetano, U.L. Fulco, E.L. Albuquerque, A.H. de Lima Costa, S.N. Costa, A.M. Silva, F.A.M. Sales, V.N. Freire, Anhydrous proline crystals: Structural optimization, optoelectronic properties, effective masses and Frenkel exciton energy, *Journal of*

- Physics and Chemistry of Solids 121 (2018) 36–48.  
<https://doi.org/10.1016/j.jpcs.2018.05.006>.
- [93] N.H. Morgon, R. Custodio, Teoria do Funcional da Densidade, Quim Nova 18 (1995) 44–55.
- [94] R.J. Maurer, C. Freysoldt, A.M. Reilly, J.G. Brandenburg, O.T. Hofmann, T. Björkman, S. Lebègue, A. Tkatchenko, Advances in Density-Functional Calculations for Materials Modeling, Annu Rev Mater Res 15 (2019) 47.  
<https://doi.org/10.1146/annurev-matsci-070218>.
- [95] E. Arunan, G.R. Desiraju, R.A. Klein, J. Sadlej, S. Scheiner, I. Alkorta, D.C. Clary, R.H. Crabtree, J.J. Dannenberg, P. Hobza, H.G. Kjaergaard, A.C. Legon, B. Mennucci, D.J. Nesbitt, Defining the hydrogen bond: An account (IUPAC Technical Report), Pure and Applied Chemistry 83 (2011) 1619–1636. <https://doi.org/10.1351/PAC-REP-10-01-01>.
- [96] R. Chakrabarti, P.G. Vekilov, Attraction between Permanent Dipoles and London Dispersion Forces Dominate the Thermodynamics of Organic Crystallization, Cryst Growth Des 20 (2020) 7429–7438. <https://doi.org/10.1021/acs.cgd.0c01102>.
- [97] X. Liu, Y. Wang, Z. Wang, D. Cavallo, A.J. Müller, P. Zhu, Y. Zhao, X. Dong, D. Wang, The origin of memory effects in the crystallization of polyamides: Role of hydrogen bonding, Polymer (Guildf) 188 (2020) 122117.  
<https://doi.org/10.1016/j.polymer.2019.122117>.
- [98] I.F.S. Reis, J.R. Viana, J.G. de Oliveira Neto, S.R. Stoyanov, J.W. José, M.R. Lage, A.O. dos Santos, Synthesis, characterization, and thermal and computational investigations of the l-histidine bis(fluoride) crystal, J Mol Model 28 (2022).  
<https://doi.org/10.1007/s00894-022-05168-x>.
- [99] M.A. Spackman, D. Jayatilaka, Hirshfeld surface analysis, CrystEngComm 11 (2009) 19–32. <https://doi.org/10.1039/b818330a>.
- [100] J.J. McKinnon, D. Jayatilaka, M.A. Spackman, Towards quantitative analysis of intermolecular interactions with Hirshfeld surfaces, Chemical Communications (2007) 3814–3816. <https://doi.org/10.1039/b704980c>.
- [101] J.J. McKinnon, M.A. Spackman, A.S. Mitchell, Novel tools for visualizing and exploring intermolecular interactions in molecular crystals, Acta Crystallogr B 60 (2004) 627–668. <https://doi.org/10.1107/S0108768104020300>.
- [102] M.A. Spackman, J.J. McKinnon, Fingerprinting intermolecular interactions in molecular crystals, CrystEngComm 4 (2002) 378–392.  
<https://doi.org/10.1039/b203191b>.
- [103] E. Polo-Cuadrado, K. Ferrer, E. Osorio, I. Brito, J. Cisterna, M. Gutiérrez, Crystal structure, Hirshfeld surface analysis and DFT studies of N-(4-acetylphenyl)quinoline-3-carboxamide, J Mol Struct 1246 (2021).  
<https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2021.131162>.

- [104] L.M.B. Cardoso, J.G. de Oliveira Neto, G.D. Saraiva, F.F. Leite, A.P. Ayala, A.O. dos Santos, F.F. de Sousa, New polymorphic phase of arachidic acid crystal: structure, intermolecular interactions, low-temperature stability and Raman spectroscopy combined with DFT calculations, *RSC Adv* 13 (2023) 34032–34044. <https://doi.org/10.1039/d3ra05388a>.
- [105] M.N. Tahir, M. Ashfaq, K.S. Munawar, A.U. Khan, M.A. Asghar, T. Ahamad, S.C. Ojha, Synthesis, Characterizations, Hirshfeld Surface Analysis, DFT, and NLO Study of a Schiff Base Derived from Trifluoromethyl Amine, *ACS Omega* 9 (2024) 2325–2338. <https://doi.org/10.1021/acsomega.3c05199>.
- [106] B. Nicolaiö, N. Mahé, R. Céolin, I.B. Rietveld, M. Barrio, J.L. Tamarit, Tyrosine alkyl esters as prodrug: The structure and intermolecular interactions of L-tyrosine methyl ester compared to L-tyrosine and its ethyl and n-butyl esters, *Struct Chem* 22 (2011) 649–659. <https://doi.org/10.1007/s11224-010-9723-6>.
- [107] C.J. JONES, d and f block chemistry, 1st ed., Bookman, 2001.
- [108] J.C. Neto, R. Alves, *Química Central*, 2016 (2016) 345.
- [109] A.H. Radhi, E.A.B. Du, F.A. Khazaal, Z.M. Abbas, O.H. Aljelawi, S.D. Hamadan, H.A. Almashhadani, M.M. Kadhim, HOMO-LUMO energies and geometrical structures effect on corrosion inhibition for organic compounds predict by DFT and PM3 methods, *NeuroQuantology* 18 (2020) 37–45. <https://doi.org/10.14704/nq.2020.18.1.NQ20105>.
- [110] A.T. Maynard, M. Huang, W.G. Rice, D.G. Covell, Reactivity of the HIV-1 nucleocapsid protein p7 zinc finger domains from the perspective of density-functional theory, 1998. <http://www.pnas.org>.
- [111] L.R. Domingo, M. Ríos-Gutiérrez, P. Pérez, Applications of the conceptual density functional theory indices to organic chemistry reactivity, *Molecules* 21 (2016). <https://doi.org/10.3390/molecules21060748>.
- [112] V.H.S.C. Batista, A.C. Granato, W.F.D. Angelotti, Comparison of density functional in the study of electronic properties of artemisinin derivatives, *Quim Nova* 39 (2016) 298–304. <https://doi.org/10.5935/0100-4042.20160040>.
- [113] K. Okazawa, Y. Tsuji, K. Yoshizawa, Frontier Orbital Views of Stacked Aromaticity, *Journal of Physical Chemistry A* 127 (2023) 4780–4786. <https://doi.org/10.1021/acs.jpca.3c00360>.
- [114] T. Lu, Q. Chen, A simple method of identifying  $\pi$  orbitals for non-planar systems and a protocol of studying  $\pi$  electronic structure, *Theor Chem Acc* 139 (2020). <https://doi.org/10.1007/s00214-019-2541-z>.
- [115] N. Yee, A. Dadvand, E. Hamzehpoor, H.M. Titi, D.F. Perepichka, Hydrogen Bonding Versus  $\pi$ -Stacking in Charge-Transfer Co-crystals, *Cryst Growth Des* 21 (2021) 2609–2613. <https://doi.org/10.1021/acs.cgd.1c00309>.
- [116] S.A. Shteingolts, A.I. Stash, V.G. Tsirelson, R.R. Fayzullin, Orbital-Free Quantum Crystallographic View on Noncovalent Bonding: Insights into Hydrogen Bonds,  $\pi\cdots\pi$

- and Reverse Electron Lone Pair $\cdots\pi$  Interactions, *Chemistry - A European Journal* 27 (2021) 7789–7809. <https://doi.org/10.1002/chem.202005497>.
- [117] J.O. Carvalho, G.M. Moura, A.O. Dos Santos, R.J.C. Lima, P.T.C. Freire, P.F. Façanha Filho, High pressure Raman spectra of monoglycine nitrate single crystal, *Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc* 161 (2016) 109–114. <https://doi.org/10.1016/j.saa.2016.02.031>.
- [118] A.L.O. Cavaignac, R.J.C. Lima, P.F. Façanha Filho, A.J.D. Moreno, P.T.C. Freire, High-temperature Raman study of L-alanine, L-threonine and taurine crystals related to thermal decomposition, *Physica B Condens Matter* 484 (2016) 22–26. <https://doi.org/10.1016/j.physb.2015.12.044>.
- [119] J.C.F. Sousa, R.J.C. Lima, P.F. Façanha Filho, A.O. Dos Santos, P.T.C. Freire, High-temperature study of beta-alanine crystals, *Vib Spectrosc* 89 (2017) 69–74. <https://doi.org/10.1016/j.vibspec.2017.01.003>.
- [120] C.H. Wang, R.D. Storms, Temperature-Dependent Raman Study and Molecular Motion in L-Alanine Single Crystal, *J Chem Phys* 55 (1971) 3291–3299. <https://doi.org/10.1063/1.1676579>.
- [121] J.M. Hollas, *Modern Spectroscopy*, 4 ed., John Wiley & Sons, West Sussex, 2004.
- [122] S. Li, Z. Li, S. Wang, S. Gao, C. Sun, Z. Li, The electron-phonon coupling of fundamental, overtone, and combination modes and its effects on the resonance Raman spectra, *Mater Res Bull* 72 (2015) 1–6. <https://doi.org/10.1016/j.materresbull.2015.07.006>.
- [123] N.B. Colthup, L.H. Daly, S.E. Wiberley, *Introduction to Infrared and Raman spectroscopy*, 3rd ed., Academic press limited, London, 1990.
- [124] D.L. Rousseau, R.P. Bauman, S.P.S. Porto, Normal Mode Determination in Crystals, *Journal of Raman Spectroscopy* 10 (1981) 253–290. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/jrs.1250100152>.
- [125] S.A. Moggach, R. David, S.J. Clark, M.J. Gutmann, High-pressure polymorphism in L-cysteine: the crystal structures of L-cysteine-III and L-cysteine-IV, (2006) 296–309. <https://doi.org/10.1107/S0108768105038802>.
- [126] V.S.E.V.B. Minkov, Contribution of Weak S–H $\cdots$ O Hydrogen Bonds to the Side Chain Motions in D,L-Homocysteine on Cooling, *J Phys Chem B* 118 (2014) 8513–8523. <https://doi.org/dx.doi.org/10.1021/jp503154x>.
- [127] E. V. Boldyreva, R.Q. Cabrera, N.A. Tumanov, Vasily S. Minkov., Low temperature/high pressure polymorphism in DL-cysteine, *CrystEngComm* 12 (2010) 2551–2560. <https://doi.org/10.1039/c001376e>.
- [128] V.S. Minkov, A.S. Krylov, E. V. Boldyreva, S. V. Goryainov, S.N. Bizyaev, A.N. Vtyurin, Pressure-induced phase transitions in crystalline L- and DL-cysteine, *Journal of Physical Chemistry B* 112 (2008) 8851–8854. <https://doi.org/10.1021/jp8020276>.

- [129] A. Hadrich, A. Lautié, T. Mhiri, High-pressure Raman study of taurine crystal, *Journal of Raman Spectroscopy* 32 (2001) 27–32. [https://doi.org/10.1002/1097-4555\(200101\)32:1<27::AID-JRS662>3.0.CO;2-H](https://doi.org/10.1002/1097-4555(200101)32:1<27::AID-JRS662>3.0.CO;2-H).
- [130] R.A. Soares, R.J.C. Lima, P.F. Façanha Filho, P.T.C. Freire, J.A. Lima, J.G. da Silva Filho, High-pressure Raman study of mono-L-alaninium nitrate crystals, *Physica B Condens Matter* 521 (2017) 317–322. <https://doi.org/10.1016/j.physb.2017.07.007>.
- [131] R.J.C. Lima, P.T.C. Freire, J.M. Sasaki, F.E.A. Melo, J. Mendes, R.L. Moreira, Temperature-dependent Raman study of taurine single crystal, *Journal of Raman Spectroscopy* 32 (2001) 751–756. <https://doi.org/10.1002/jrs.739>.
- [132] 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, *Journal of Raman Spectroscopy* 36 (2005) 1076–1081. <https://doi.org/10.1002/jrs.1410>.
- [133] J.A. Lima, P.T.C. Freire, F.E.A. Melo, J.M. Filho, J. Fischer, R.W.A. Havenith, R. Broer, H.N. Bordallo, Using Raman spectroscopy to understand the origin of the phase transition observed in the crystalline sulfur based amino acid L-methionine, *Vib Spectrosc* 65 (2013) 132–141. <https://doi.org/10.1016/j.vibspec.2012.12.004>.
- [134] C. Murli, S.M. Sharma, S. Karmakar, S.K. Sikka,  $\alpha$ -Glycine under high pressures: A Raman scattering study, *Physica B Condens Matter* 339 (2003) 23–30. [https://doi.org/10.1016/S0921-4526\(03\)00446-0](https://doi.org/10.1016/S0921-4526(03)00446-0).
- [135] J. Otto, J. Vassiliou, G. Frommeyer, Nonhydrostatic compression of elastically anisotropic polycrystals. II. Direct compression and plastic deformation, *Phys Rev B Condens Matter Mater Phys* 57 (1998) 3264–3272. <https://doi.org/10.1103/PhysRevB.57.3264>.
- [136] R.J. Angel, M. Bujak, J. Zhao, G.D. Gatta, S.D. Jacobsen, Effective hydrostatic limits of pressure media for high-pressure crystallographic studies, *J Appl Crystallogr* 40 (2007) 26–32. <https://doi.org/10.1107/S0021889806045523>.
- [137] R.O. Holanda, P.T.C. Freire, J.A.F. Silva, F.E.A. Melo, J.M. Filho, J.A. Lima, High pressure Raman spectra of d-threonine crystal, *Vib Spectrosc* 67 (2013) 1–5. <https://doi.org/10.1016/j.vibspec.2013.03.003>.
- [138] T. Yan, Y. Deng, Z. Yu, E. John, R. Han, Y. Yao, Y. Liu, Exploring the Polymorphism of Cinchomeronic Acid at High Pressure, *Journal of Physical Chemistry C* 125 (2021) 8582–8588. <https://doi.org/10.1021/acs.jpcc.1c00415>.
- [139] C. Fu, X. Yao, S. Zhang, C. Dai, T. Jian, B. Du, P. Li, Z. Jiang, High-pressure in situ methods revealing the effect of pressure on glutathione structure, *Food Chem* 359 (2021) 129808. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2021.129808>.
- [140] N. Kumar, C. Murli, M. Varma, H.K. Poswal, S. Thomas, R.J. Kshirsagar, High pressure Raman investigation on trans-urocanic acid, *Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc* 266 (2022) 120438. <https://doi.org/10.1016/j.saa.2021.120438>.
- [141] C.B. Silva, J.G. da Silva Filho, G.S. Pinheiro, A.M.R. Teixeira, F.F. de Sousa, P.T.C. Freire, High-pressure studies on L,L-dileucine crystals by Raman spectroscopy and

- synchrotron X-ray diffraction combined with DFT calculations, *Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc* 229 (2020) 1–12. <https://doi.org/10.1016/j.saa.2019.117899>.
- [142] C.A.A.S. Santos, R.J.C. Lima, W. Paraguassu, J.G. da Silva Filho, A.O. dos Santos, J.A. Lima, P.T.C. Freire, P.F.F. Filho, High-pressures study by Raman spectroscopy and DFT calculations of L-tyrosine hydrobromide crystal, *Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc* 263 (2021) 120142. <https://doi.org/10.1016/j.saa.2021.120142>.
- [143] S.M. Clarke, B.A. Steele, M.P. Kroonblawd, D. Zhang, I.F.W. Kuo, E. Stavrou, An Isosymmetric High-Pressure Phase Transition in  $\alpha$ -Glycylglycine: A Combined Experimental and Theoretical Study, *Journal of Physical Chemistry B* 124 (2020) 1–10. <https://doi.org/10.1021/acs.jpcc.9b07313>.
- [144] 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 A Mol Biomol Spectrosc* 230 (2020). <https://doi.org/10.1016/j.saa.2020.118059>.
- [145] B.A. Zakharov, E.A. Losev, B.A. Kolesov, V.A. Drebuschak, E. V. Boldyreva, Low-temperature phase transition in glycine-glutaric acid co-crystals studied by single-crystal X-ray diffraction, Raman spectroscopy and differential scanning calorimetry, *Acta Crystallogr B* 68 (2012) 287–296. <https://doi.org/10.1107/S0108768112015972>.
- [146] J.G.O. Neto, O.C.S. Neto, F. Pedrochi, A. Steimacher, J.G.S. Filho, F.F. de Sousa, L.M. Silva, A.O. Santos, Structural, vibrational, thermal, and optical properties of L-threonine crystals containing Ce<sup>3+</sup> ions, *J Mol Struct* 1254 (2022) 132316. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2021.132316>.
- [147] J.M. Guevara-Vela, E. Romero-Montalvo, A. del Río-Lima, Á. Martín Pendás, M. Hernández-Rodríguez, T. Rocha Rinza, Hydrogen-Bond Weakening through  $\pi$  Systems: Resonance-Impaired Hydrogen Bonds (RIHB), *Chemistry - A European Journal* 23 (2017) 16605–16611. <https://doi.org/10.1002/chem.201703436>.
- [148] V. Azeezaa, A.J. Arul Pragasam, T.G. Sunitha, P. Koteeswari, S. Suresh, Growth and characterization of non-linear optical single crystal: L-cysteine hydrochloride monohydrate, *Acta Phys Pol A* 128 (2015) 423–430. <https://doi.org/10.12693/APhysPolA.128.423>.
- [149] R. Taylor, O. Kennard, Hydrogen-Bond Geometry in Organic Crystals, *Acc Chem Res* 17 (1984) 320–326. <https://doi.org/10.1021/ar00105a004>.
- [150] D.M. Murali, G. Shanmugam, The aromaticity of the phenyl ring imparts thermal stability to a supramolecular hydrogel obtained from low molecular mass compound, *New Journal of Chemistry* 43 (2019) 12396–12409. <https://doi.org/10.1039/c9nj01781j>.
- [151] W. Borchardt-Ott, *Crystallography - An Introduction*, 3rd ed., 2008. <https://doi.org/10.1007/978-3-642-16452-1>.
- [152] W.D. Callister Jr, D.G. Rethwisch, *Materials science and engineering: an introduction*, 8th ed., John Wiley & Sons, Inc., 2009.

- [153] C. Kittel, D.L. Dexter, Introduction to Solid State Physics, Am J Phys 21 (1953) 650–650. <https://doi.org/10.1119/1.1933590>.
- [154] C.B. Aakeröy, M.E. Fasulo, J. Desper, Cocrystal or salt: Does it really matter?, Mol Pharm 4 (2007) 317–322. <https://doi.org/10.1021/mp060126o>.
- [155] E. Grothe, H. Meekes, E. Vlieg, J.H. Ter Horst, R. De Gelder, Solvates, Salts, and Cocrystals: A Proposal for a Feasible Classification System, Cryst Growth Des 16 (2016) 3237–3243. <https://doi.org/10.1021/acs.cgd.6b00200>.
- [156] 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>.
- [157] J.W. Mullin, Crystallization, 4th ed., Butterworth Heinemann , 2001.
- [158] A.G. (Alan G.) Jones, Crystallization process systems, Butterworth-Heinemann, 2002.
- [159] Alfons. Mersmann, Crystallization technology handbook, Marcel Dekker, 2001.
- [160] R. DeHoff, Thermodynamics in Materials Science, 2nd ed., Taylor & Francis Group, Boca Raton, 2006.
- [161] P.W. Atkins, T.L. Overton, J.P. Rourke, M.T. Weller, F.A. Armstrong, Shriver and Atkins' Inorganic Chemistry, 5 ed., W. H. Freeman and Company, New York, 2010.
- [162] B.D. Cullity, S.R. Stock, Elements of X-Ray Diffraction, 3 ed., Pearson Education Limited, Harlow, 2014.
- [163] D. Halliday, R. Resnick, J. Walker, Fundamentals of Physics - Tenth Edition, 10th ed., John Wiley & Sons, Hoboken, 2014.
- [164] G. Calestani, Introduction to Crystallography, in: Advances in Imaging and Electron Physics, Elsevier Science, 2002: pp. 29–70.
- [165] A.J.C. Wilson, Space Groups Rare for Organic Structures. I. Triclinic, Monoclinic and Orthorhombic Crystal Classes, Acta Crystallographica Section A Foundations of Crystallography 44 (1988) 715–724. <https://doi.org/10.1107/S0108767388004933>.
- [166] T.H. Hahn, Printed symbols for symmetry elements, in: International Union of Crystallography, 2006: pp. 5–6. <https://doi.org/DOI:10.1107/97809553602060000502>.
- [167] V.K. Pecharsky, P.Y. Zavalij, Fundamentals of Powder Diffraction and Structural Characterization of Materials, 1st ed., Springer, New York , 2005.
- [168] Rene. Guinebretiere, X-ray diffraction by polycrystalline materials, ISTE, 2007. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/9780470612408>.

- [169] A. Le Bail, H. Duroy, J.L. Fourquet, AB-Initio Structure Determination of LiSbW<sub>8</sub> by X-Ray Powder Diffraction, 1988.
- [170] H.G. Scott, The estimation of standard deviations in powder diffraction Rietveld refinements, *J Appl Crystallogr* 16 (1983) 159–163. <https://doi.org/10.1107/s0021889883010195>.
- [171] 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>.
- [172] B.H. O'Connor, M.D. Raven, Application of the Rietveld Refinement Procedure in Assaying Powdered Mixtures, *Powder Diffr* 3 (1988) 2–6. <https://doi.org/10.1017/S0885715600013026>.
- [173] E. Jansen, W.S. Fer, G. Will, R Values in Analysis of Powder Diffraction Data using Rietveld Refinement, 1994.
- [174] H.M. Rietveld, The Rietveld method, *Phys Scr* 89 (2014). <https://doi.org/10.1088/0031-8949/89/9/098002>.
- [175] O. Sala, Fundamentos da Espectroscopia Raman e no Infravermelho, 2nd ed., UNESP, São Paulo, 2008.
- [176] B.A. Kolesov, An Introduction to Raman Spectroscopy, 1st ed., Cambridge Scholars Publishing, Newcastle, 2022.
- [177] Douglas A. Skoog, F. James Holler, Stanley R. Crouch, Principios de Análisis Instrumental, 6th ed., Cengage Learning, Santa Fé, 2008.
- [178] G. Oliveira, J.O. Carvalho, G. Silva, F.F. De Sousa, P.T.C. Freire, A.O. Santos, P.F. Façanha, Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy Physicochemical properties calculated using DFT method and changes of 5-methyluridine hemihydrate crystals at high temperatures, 281 (2022). <https://doi.org/10.1016/j.saa.2022.121594>.
- [179] E.K.S. Pinho, J.G. da Silva Filho, F.F. Sousa, P.T.C. Freire, J.A. Lima, A.O. dos Santos, P.F.F. Filho, Phase transitions of L-histidinium hydrogen oxalate crystal under high pressures investigated by Raman spectroscopy, *Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc* 298 (2023). <https://doi.org/10.1016/j.saa.2023.122800>.
- [180] D.A. (Derek A. Long, The Raman effect: a unified treatment of the theory of Raman scattering by molecules, Wiley, 2002.
- [181] J.R. Ferraro, K. Nakamoto, C.W. Brown, Introductory Raman spectroscopy, 2nd ed., Academic Press, 2003.
- [182] P. Larkin, Infrared and Raman Spectroscopy - Principles and Spectral Interpretation, 1st ed., Elsevier, San Diego, 2011.
- [183] D.L. Pavia, G.M. Lampman, G.S. Kriz, Introduction to Spectroscopy - A Guide for Students of Organic Chemistry, 3rd ed., Thomson Learning, New York, 2001.

- [184] R. Singh, C.V. Raman and the Discovery of the Raman Effect, *Phys. Perspect.* 4 (2002) 399–420. <https://doi.org/https://doi.org/10.1007/s000160200002>.
- [185] C.V. Raman, K.S. Krishnan, A New type of Secondary Radiation, *Nature* 121 (1928) 501–502. <https://doi.org/https://doi.org/10.1038/121501c0>.
- [186] S.P.S. Porto, D.L. Wood, Ruby Optical Maser as a Raman Source, *J Opt Soc Am* 52 (1962) 251–252. <https://doi.org/https://doi.org/10.1364/JOSA.52.000251>.
- [187] J.A. Koningstein, Theory of Raman Scattering for Overtone and Combination Bands in the Vibrational Raman Effect, *J Mol Spectrosc* 28 (1968) 309–315. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/0022-2852\(68\)90077-5](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/0022-2852(68)90077-5).
- [188] F. Neese, Orca 4.2.1, *Wiley Interdiscip. Rev.: Comput. Mol. Sci.* 2 (2012) 73.
- [189] K.M. Jablonka, P. Schwaller, A. Ortega-Guerrero, B. Smit, Leveraging large language models for predictive chemistry, *Nat Mach Intell* (2024). <https://doi.org/10.1038/s42256-023-00788-1>.
- [190] S.N. Ajani, P. Khobragade, M. Dhone, B. Ganguly, N. Shelke, N. Parati, Advancements in Computing: Emerging Trends in Computational Science with Next-Generation Computing, *International Journal of Intelligent Systems and Applications in Engineering* 12 (2024) 546–559. [www.ijisae.org](http://www.ijisae.org).
- [191] C. Hasselgren, T.I. Oprea, Annual Review of Pharmacology and Toxicology Artificial Intelligence for Drug Discovery: Are We There Yet?, *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 64 (2023) 527–550. <https://doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-040323>.
- [192] T. Fransson, M.G. Delcey, I.E. Brumboiu, M. Hodecker, X. Li, Z. Rinkevicius, A. Dreuw, Y.M. Rhee, P. Norman, eChem: A notebook exploration of quantum chemistry, *J Chem Educ* 100 (2023) 1664–1671. <https://doi.org/10.30746/978-91-988114-0-7>.
- [193] K. Burke, The ABC of DFT, University of California, Irvine, 2007. <http://chem.ps.uci.edu/~kieron/dft/book/>.
- [194] R.M. Eisberg, *Quantum Physics of Atoms, Molecules, Solids, Nuclei, and Particles*, 2nd ed., John Wiley & Sons, 1985.
- [195] D.J. Griffiths, R. College, *Mecânica Quântica*, 2nd ed., Pearson, São Paulo, 2011.
- [196] J.J. Sakurai, J. Napolitano, *Mecânica Quântica Moderna*, 2nd ed., Bookman, Porto Alegre, 2013.
- [197] O. Pessoa Júnior, *Conceitos de Física Quântica*, 1st ed., Livraria da Física, São Paulo - SP, 2003.
- [198] M. Born, R. Oppenheimer, Born-Oppenheimer, *Ann. Phys* (1927) 457–484. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/andp.19273892002>.
- [199] D.R. Hartree, The Wave Mechanics of an Atom with a Non-Coulomb Central Field Part I Theory and Methods, *Mathematical Proceedings of the Cambridge Philosophical Society* 24 (1928) 89–110. <https://doi.org/10.1017/S0305004100011919>.

- [200] J.C. Slater, Note on Hartree's Method, *Phys. Rev.* 35 (1930) 210–211. <https://doi.org/https://doi.org/10.1103/PhysRev.35.210.2>.
- [201] S.M. Blinder, Introduction to the hartree-fock method, in: *Mathematical Physics in Theoretical Chemistry*, Elsevier, 2018: pp. 1–30. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-813651-5.00001-2>.
- [202] C.C.J. Roothan, New Developments in Molecular Orbital Theory, *Rev Mod Phys* 23 (1951) 69–89. <https://doi.org/https://doi.org/10.1103/RevModPhys.23.69>.
- [203] J.C. Slater, Physical Review the Theory of Complex Spectra, *Phys. Rev.* 34 (1929) 1293–1322. <https://doi.org/https://doi.org/10.1103/PhysRev.34.1293>.
- [204] V. Fock, Näherungsmethode zur Lösung des quantenmechanischen Mehrkörperproblems, *Zeitschrift Für Phys.* 61 (1930) 126–148. <https://doi.org/https://doi.org/10.1007/BF01340294>.
- [205] W. Kohn, Nobel Lecture: Electronic structure of matter-wave functions and density functionals\*, *Rev Mod Phys.* 71 (1999) 1253–1266. <https://doi.org/https://doi.org/10.1103/RevModPhys.71.1253>.
- [206] E. Fetil, S. Özkan, T. Ilknur, Y. Erdem, B. Lebe, A.T. Günes, Multiple pilomatricoma with perforation, *Int. J. Dermatol* 41 (2002) 892–893. <https://doi.org/https://doi.org/10.1046/j.1365-4362.2002.01376.x>.
- [207] C.H. Chu, C.W. Leung, The convolution equation of Choquet and Deny on [IN]-groups, *Integr. Equations Oper. Theory* 40 (2001) 391–402. <https://doi.org/https://doi.org/10.1007/BF01198136>.
- [208] G.G. Camiletti, S.F. Machado, F.E. Jorge, Gaussian basis set of double zeta quality for atoms K through Kr: Application in DFT calculations of molecular properties, *J Comput Chem* 29 (2008) 2434–2444. <https://doi.org/10.1002/jcc.20996>.
- [209] X. Li, Z. Cai, M.D. Sevilla, DFT calculations of the electron affinities of nucleic acid bases: Dealing with negative electron affinities, *Journal of Physical Chemistry A* 106 (2002) 1596–1603. <https://doi.org/10.1021/jp013337b>.
- [210] P. Kraus, Basis Set Extrapolations for Density Functional Theory, *J Chem Theory Comput* 16 (2020) 5712–5722. <https://doi.org/10.1021/acs.jctc.0c00684>.
- [211] E. Papajak, J. Zheng, X. Xu, H.R. Leverentz, D.G. Truhlar, Perspectives on basis sets beautiful: Seasonal plantings of diffuse basis functions, *J Chem Theory Comput* 7 (2011) 3027–3034. <https://doi.org/10.1021/ct200106a>.
- [212] C.F. Guerra, J.G. Snijders, G.T. Velde, E.J. Baerends, Towards an order-N DFT method, *Theor Chem Acc* 99 (1998) 391–403. <https://doi.org/10.1007/s002149800m26>.
- [213] G. Santra, R. Calinsky, J.M.L. Martin, Benefits of Range-Separated Hybrid and Double-Hybrid Functionals for a Large and Diverse Data Set of Reaction Energies and Barrier Heights, *Journal of Physical Chemistry A* 126 (2022) 5492–5505. <https://doi.org/10.1021/acs.jpca.2c03922>.

- [214] T. Tsuneda, Density Functional Theory as a Data Science, *Chemical Record* 20 (2020) 618–639. <https://doi.org/10.1002/tcr.201900081>.
- [215] J.P. Perdew, K. Burke, M. Ernzerhof, Generalized Gradient Approximation Made Simple, 1996.
- [216] P. Geerlings, E. Chamorro, P.K. Chattaraj, F. De Proft, J.L. Gázquez, S. Liu, C. Morell, A. Toro-Labbé, A. Vela, P. Ayers, Conceptual density functional theory: status, prospects, issues, *Theor Chem Acc* 139 (2020). <https://doi.org/10.1007/s00214-020-2546-7>.
- [217] P. Verma, D.G. Truhlar, Status and Challenges of Density Functional Theory, *Trends Chem* 2 (2020) 302–318. <https://doi.org/10.1016/j.trechm.2020.02.005>.
- [218] M.A. Spackman, P.G. Byrom, A novel definition of a molecule in a crystal, 1997.
- [219] F.L. Hirshfeld, Bonded-Atom Fragments for Describing Molecular Charge Densities, 1977.
- [220] M. Ashfaq, K.S. Munawar, M.N. Tahir, N. Dege, M. Yaman, S. Muhammad, S.S. Alarfaji, H. Kargar, M.U. Arshad, Synthesis, Crystal Structure, Hirshfeld Surface Analysis, and Computational Study of a Novel Organic Salt Obtained from Benzylamine and an Acidic Component, *ACS Omega* 6 (2021) 22357–22366. <https://doi.org/10.1021/acsomega.1c03078>.
- [221] J.G.O. Neto, J.R. Viana, J.B.O. Lopes, A.D.S.G. Lima, M.L. Sousa, M.R. Lage, S.R. Stoyanov, R. Lang, A.O. Santos, Crystal growth, crystal structure determination, and computational studies of a new mixed  $(\text{NH}_4)_2\text{Mn}_{1-x}\text{Zn}_x(\text{SO}_4)_2(\text{H}_2\text{O})_6$  Tutton salt, *J Mol Model* 28 (2022). <https://doi.org/10.1007/s00894-022-05323-4>.
- [222] J.S. Murray, P. Politzer, The electrostatic potential: An overview, *Wiley Interdiscip Rev Comput Mol Sci* 1 (2011) 153–163. <https://doi.org/10.1002/wcms.19>.
- [223] R.J. Ouellette, J.D. Rawn, Conjugated Alkenes and Allylic Systems, in: *Organic Chemistry Study Guide*, Elsevier, 2015: pp. 183–201. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-801889-7.00011-x>.
- [224] T. Lu, Q. Chen, van der Waals potential: an important complement to molecular electrostatic potential in studying intermolecular interactions, *J Mol Model* 26 (2020). <https://doi.org/10.1007/s00894-020-04577-0>.
- [225] J. Yu, N.Q. Su, W. Yang, Describing Chemical Reactivity with Frontier Molecular Orbitals, *JACS Au* 2 (2022) 1383–1394. <https://doi.org/10.1021/jacsau.2c00085>.
- [226] R.G. Parr, L. V. Szentpály, S. Liu, Electrophilicity index, *J Am Chem Soc* 121 (1999) 1922–1924. <https://doi.org/10.1021/ja983494x>.
- [227] R.G. Parr, R.G. Pearson, Absolute Hardness: Companion Parameter to Absolute Electronegativity, 1983.
- [228] R.G. Parr, R.A. Donnelly, M. Levy, W.E. Palke, Electronegativity: The density functional viewpoint, *J Chem Phys* 68 (1977) 3801–3807. <https://doi.org/10.1063/1.436185>.

- [229] P.J. Haines, *Thermal Methods of Analysis: Principles, Applications and Problems*, 1st ed., Springer Science+Business Media, Dordrecht -UK, 1995. <https://doi.org/10.1007/978-94-011-1324-3>.
- [230] M. Ionashiro, *Giolito: Fundamentos da Termogravimetria, Análise Térmica Diferencial e Calorimetria Exploratória Diferencial*, 1º, Giz Editorial, 2004.
- [231] M.E. Brown, *Handbook of Thermal Analysis and Calorimetry*, 1st ed., Elsevier Science, Amsterdam, 2003.
- [232] G. klančnik, J. Medvedl, Differential thermal analysis (DTA) and differential scanning calorimetry (DSC) as a method of material investigation, *Materials and Geoenvironment* 57 (2010) 127–142.
- [233] J.D. Menczel, R.B. Prime, *Thermal analysis of polymers: fundamentals and applications*, John Wiley & Sons, New Jersey - USA, 2009.
- [234] S.R.A. Salinas, *Introdução a Física Estatística*, 2nd ed., Editora da Universidade de São Paulo, São Paulo - SP, 2005.
- [235] A.E. Ruuge, Fluctuations of Intensive Quantities in Statistical Thermodynamics, *Entropy* 15 (2013) 4889–4908. <https://doi.org/10.3390/e15114889>.
- [236] B.A. Zakharov, E.A. Losev, E. V. Boldyreva, Polymorphism of “glycine-glutaric acid” co-crystals: The same phase at low temperatures and high pressures, *CrystEngComm* 15 (2013) 1693–1697. <https://doi.org/10.1039/c3ce27013k>.
- [237] E.A. Losev, B.A. Zakharov, E. V. Boldyreva, Polymorphic transformations in glycine co-crystals at low temperature and high pressure: Two new examples as a follow-up to a glycine-glutaric acid study, *CrystEngComm* 18 (2016) 5869–5875. <https://doi.org/10.1039/c6ce00561f>.
- [238] M. Berrada, G. Hu, D. Zhou, S. Wang, P.Q.H. Nguyen, D. Zhang, V. Prakapenka, S. Chariton, B. Chen, J. Li, J.D. Nicholas, Detection of thin film phase transformations at high-pressure and high-temperature in a diamond anvil cell, *Commun Earth Environ* 5 (2024). <https://doi.org/10.1038/s43247-024-01234-9>.
- [239] L. Su, K. Shi, L. Zhang, Y. Wang, G. Yang, Static and dynamic diamond anvil cell (s-dDAC): A bidirectional remote controlled device for static and dynamic compression/decompression, *Matter and Radiation at Extremes* 7 (2022) 1–9. <https://doi.org/10.1063/5.0061583>.
- [240] S. Kawaguchi-Imada, R. Sinmyo, K. Ohta, S. Kawaguchi, T. Kobayashi, Submillisecond *in situ* X-ray diffraction measurement system with changing temperature and pressure using diamond anvil cells at BL10XU/SPring-8, *J Synchrotron Radiat* 31 (2024) 343–354. <https://doi.org/10.1107/S1600577523010974>.
- [241] N. Takahashi, H. Kobayashi, H. Kagi, High-pressure and high-temperature Raman spectroscopic study of zircon as a pressure scale in hydrothermal DACs, *Journal of Raman Spectroscopy* (2024). <https://doi.org/10.1002/jrs.6663>.

- [242] G. Shen, H.K. Mao, High-pressure studies with x-rays using diamond anvil cells, *Reports on Progress in Physics* 80 (2017). <https://doi.org/10.1088/1361-6633/80/1/016101>.
- [243] D.J. Dunstan, I.L. Spain, Technology of diamond anvil high-pressure cells: I. Principles, design and construction, *J Phys E* 22 (1989) 913–923. <https://doi.org/10.1088/0022-3735/22/11/004>.
- [244] G.J. Piermarini, S. Block, J.D. Barnett, R.A. Forman, Calibration of the pressure dependence of the R1 ruby fluorescence line to 195 kbar, *J Appl Phys* 46 (1975) 2774–2780. <https://doi.org/10.1063/1.321957>.
- [245] T. Matsuoka, K. Shimizu, Direct observation of a pressure-induced metal-to-semiconductor transition in lithium, *Nature* 458 (2009) 186–189. <https://doi.org/10.1038/nature07827>.
- [246] I.A. Kornev, L. Bellaiche, P. Bouvier, P.E. Janolin, B. Dkhil, J. Kreisel, Ferroelectricity of perovskites under pressure, *Phys Rev Lett* 95 (2005) 4–7. <https://doi.org/10.1103/PhysRevLett.95.196804>.
- [247] H. Takahashi, A. Sugimoto, Y. Nambu, T. Yamauchi, Y. Hirata, T. Kawakami, M. Avdeev, K. Matsubayashi, F. Du, C. Kawashima, H. Soeda, S. Nakano, Y. Uwatoko, Y. Ueda, T.J. Sato, K. Ohgushi, Pressure-induced superconductivity in the iron-based ladder material  $\text{BaFe}_2\text{S}_3$ , *Nat Mater* 14 (2015) 1008–1012. <https://doi.org/10.1038/nmat4351>.

## **APÊNDICE A – PRODUÇÃO E DIVULGAÇÃO CIENTÍFICA: Artigos produzidos e participação em eventos e congressos**

SILVA, R.; SILVA, M.G.; PINHO, E. K.S; SANTOS, C. A. A.; CARVALHO, J. O.; SOUSA, L.B.S.; SOUSA JÚNIOR, F.W.S.; COSTA, A. S., FAÇANHA FILHO, P.F. **Comparative analysis about structural stability of L-Tyrosine Methyl Ester Hydrochloride crystal (LTMEHCL) and L-Cysteine Methyl Ester Hydrochloride crystal (LCMEHCL) under similar temperature and pressure conditions** (Poster). Apresentado em 4th (ICAIC) International Conference for Academia and Industry Co-operation & 4th (IMMSEM) International Meeting in Materials Science and Engineering of Maranhão / Primeiro encontro Internacional do Norte e Nordeste em Ciência e Engenharia de Materiais (First North and Northeast International Meeting on Materials Science and Engineering) – São Luís – MA, 2023 – (ICAIC), 20 a 24 de novembro de 2023.

SILVA, R.; PINHO, E. K.S; SANTOS, C. A. A.; CARVALHO, J. O.; COSTA, A. S., FAÇANHA FILHO, P.F. **L-Tyrosine Methyl Ester Hydrochloride under high-pressure** (Poster). Apresentado em XXI B-MRS Meeting – Maceió-AL 2023 –(SBPMat), 01 a 05 de outubro de 2023.

SILVA, R.; PINHO, E. K.S; SANTOS, C. A. A.; CARVALHO, J. O.; FAÇANHA FILHO, P.F. **Structural and Vibrational properties of Glycinium Maleate single crystal under high-temperature conditions** (Poster). Em XXI B-MRS Meeting – Maceió-AL -2023 – (SBPMat), 01 a 05 de outubro de 2023.

SILVA, R. **Propriedades Estruturais e Vibracionais do cristal maleato de glicina sob condições extremas de temperatura** (e-poster). 1º Workshop do Programa de Pós-graduação em Ciência dos Materiais – Imperatriz – MA – 2024 (WPPGCM), 26 a 29 de agosto de 2024.

CARVALHO, J. O.; SOUSA, L.B.S.; CARDIM, D.M.C.; SILVA, R.; SILVA FILHO, J.G.; FAÇANHA FILHO, P.F. **Experimental and theoretical characterization of adenosine hydrochloride crystals** (Poster). Em XXI B-MRS Meeting – Maceió-AL -2023 –(SBPMat), 01 a 05 de outubro de 2023.

SILVA, R. Participação como ouvinte em **23º Simpósio em Ciência e Engenharia de Materiais do PGrCEM (EESC/USP)**, 20 horas, São Carlos – SP, 13 a 15 de dezembro de 2021.

### **Artigos publicados**

R. Silva, A.J. Ramiro de Castro, J.G. da Silva Filho, F.F. de Sousa, W. Paraguassu, P.T.C. Freire, P.F. Façanha Filho. **Pressure-induced phase transition in Glycinium maleate crystal**. Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy 262 (2021) 120076. doi: <https://doi.org/10.1016/j.saa.2021.120076>.

R. Silva, C.A.A.S. dos Santos, J.G. da Silva Filho, F.F. Leite, W. Paraguassu, P.T.C. Freire, P.F. Façanha Filho. **L-tyrosine methyl ester hydrochloride crystal under high pressure and DFT Calculations**. Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy 328 (2025) 125449. doi: <https://doi.org/10.1016/j.saa.2024.125449>.

### **Patente:**

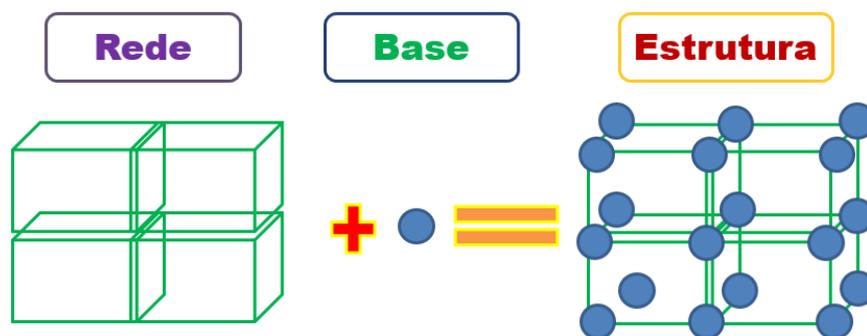
PINHO, E. K. S.; OLIVEIRA NETO, J. G.; DOS SANTOS, A. O.; SILVA, R.; SILVA NETO, O. C.; SIMPLICIO, J. L. F.. **Cristais de ácido sulfâmico dopados com os corantes rodamina 6g e verde bromocresol**. Pedido nacional de Invenção, Modelo de Utilidade, Certificado de Adição de Invenção e entrada na fase nacional do PCT. INPI-UFMA, Petição Eletrônica em 27/07/2022 às 10:43, Petição 870220065945. Número do Processo: BR 10 2022 014793 0.

## ANEXO A – FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

### A1.1 Sólidos cristalinos: Conceitos fundamentais

Dependendo da configuração e da energia de um sistema material, suas moléculas, átomos ou íons podem agrupar-se em diferentes estados de agregação da matéria, tais como, plasma, gás, líquido e sólido; quanto maior a energia do sistema maior a desordem deste; além disto, o estado de menor energia, em geral, é o estruturalmente mais estável [151]. No estado sólido, geralmente, os materiais se agrupam de duas formas: sólidos amorfos e sólidos cristalinos, sendo que, a primeira é uma organização desordenada (sem estrutura ou padrão regular) e a segunda é ordenada (padrão ou estrutura regular) [152].

O padrão ou estrutura regular que constitui um cristal é geometricamente composto pela base cristalina (átomo, íon, molécula ou grupos de moléculas, por exemplo), as quais se distribuem espacialmente no cristal em uma rede cristalina (lugar geométrico em que as bases são localizadas) formando a estrutura cristalina [153]. A Figura 48 apresenta uma ilustração da base, rede e estrutura cristalina.



**Figura 48** - Representação da Rede, Base e Estrutura Cristalina. **Fonte:** Adaptado de Kittel (2005)[153].

Um cristal pode ser classificado a partir de alguns critérios, tais como, a natureza da base (orgânica, inorgânica, semiorgânica, iônica, molecular, entre outras) [154,155]; a geometria ou hábito cristalino (por exemplo: monocristais – constituído de um único cristal macroscopicamente observado, com estrutura cristalina regular por toda amostra; policristais - formado por um conjunto de cristais relativamente pequenos (grãos) e, também, cristais aciculares – em forma de agulha) [152]; eles ainda podem ser classificados quanto a existência de diferentes formas ou fases (polimorfismo – termo generalizado para a existência de diferentes fases de um dado material cristalino, e alotropia – polimorfismo relacionado a sólidos elementares, a alotropia do carbono grafite e diamante, por exemplo). Os materiais

cristalinos também podem ser classificados quanto à natureza de suas interações intermoleculares (sais – cátions e ânions em interação; cocristais – materiais cristalinos homogêneos, comumente sólidos e eletricamente neutros; dentre outros) [152,155,156].

O polimorfismo é referente a existência de variadas formas ou estruturas cristalinas de um mesmo material ou substância; esta definição ainda abrange formas amorfas e produtos cristalinos de solvatação ou hidratação (quando, a partir da dissolução de sólidos iônicos, os íons dissolvidos interagem com as moléculas do solvente – água, para hidratação, ou outro solvente, no caso da solvatação) formando pseudopolimorfos [156].

Os sais orgânicos são constituídos pela interação química existente entre o aminoácido, usualmente, em forma catiônica, com outro componente em forma aniônica (halogênios, ácidos carboxílicos, entre outros); o aminoácido funciona como base (receptora do íon  $H^+$ ) que neutraliza o outro componente, ácido (doador de  $H^+$ ) [155,156] - nos materiais em estudo, a L-tirosina e L-cisteína metiladas neutralizam o ácido clorídrico (HCl).

O processo de crescimento de cristais (entre eles, os monocristais de sais orgânicos deste trabalho) sucede o fenômeno de nucleação [157–159]. A princípio, embriões instáveis são formados devido a interação química entre as moléculas em solução; quando eles atingem um raio crítico, núcleos estáveis se formam e aglomeram-se em *clusters* iniciando o processo de crescimento de cristais [157].

A nucleação pode ser de dois tipos básico: primária, em que os *clusters* são formados a partir de embriões instáveis, cujo raio atinge o valor crítico, formando núcleos estáveis e aglomerando-se nos *clusters*; bem como, a nucleação secundária, em que um *cluster* ou cristal pré-existente (semente) é posto em solução, induzindo o crescimento de cristais [158,159]. A nucleação primária pode ser de duas formas: homogênea, os *clusters* são formados sem a presença de impurezas que induzem a nucleação e heterogêneas, em que há presença de impurezas que induzem a formação deles e o crescimento de cristais [157,158]. A nucleação secundária, normalmente, pode ocorrer por fratura cristalina, atrito, cisalhamento, agulha e contato [158,159].

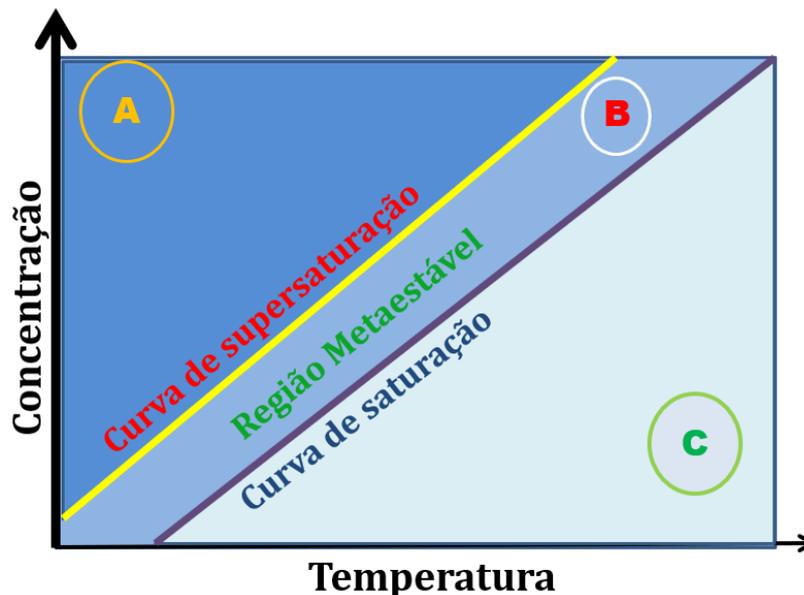
A energia livre de Gibbs ( $\Delta G$ ), para condições de temperatura e pressão constantes, estipula o potencial termodinâmico relacionado a espontaneidade ou não de uma reação ou processo químico, indicando o trabalho infinitesimal não mecânico do sistema (em boa parte dos casos, o trabalho total relativo a energia necessária para as reações químicas e transformações de fase, por exemplo) [160]; ela é expressa pela diferença entre a variação de entalpia do sistema ( $\Delta H$ ) e o produto da Temperatura T pela variação de entropia do sistema ( $\Delta S$ ) [160].

Quando  $\Delta H > 0$  J, sendo proveniente da diferença de entalpia entre produtos e reagentes de uma reação química, tem-se um processo químico exotérmico (com liberação de energia), caso  $\Delta H < 0$  J, a reação química será endotérmica (com absorção de energia). O valor de  $\Delta S$ , dado pela subtração da entropia dos reagentes do valor da entropia dos produtos, indica o nível de incremento da desordem do sistema [51]. Geralmente, reações químicas que envolvem diminuição de entropia ( $\Delta S < 0$  J/mol.K) e aumento da entalpia ( $\Delta H > 0$  J), assim como, aquelas em que ocorre a redução da entalpia e o aumento da entropia, quer dizer, reações químicas para as quais  $\Delta G < 0$  J, são espontâneas, ou seja, no equilíbrio os produtos são favorecidos em relação aos reagentes; em contrapartida, se  $\Delta G = 0$  J o sistema está em equilíbrio dinâmico - produtos e reagentes igualmente favorecidos no equilíbrio; e se  $\Delta G > 0$  J, o processo é não espontâneo, quer dizer, no equilíbrio, os reagentes são favorecidos em relação aos produtos [51].

No processo de nucleação, considerando a formação de núcleos esféricos, a energia livre de Gibbs exibe contribuições de dois termos, o primeiro, positivo e inerente a energia livre de Gibbs superficial ( $\Delta G_s$ ) e o segundo, negativo, e referente a volumétrica ( $\Delta G_v$ ) [157–159]. Deste modo, a variação da energia livre de Gibbs no processo de nucleação com formação de núcleos esféricos é expressa pela Equação 2.

$$\Delta G = \Delta G_s + \Delta G_v = 4\pi r^2 \gamma + \frac{4\pi r^3}{3} \delta G_v, \quad (2)$$

Nesta equação,  $\delta G_v$  é o elemento infinitesimal da energia livre de Gibbs volumétrica;  $\gamma$  é a tensão interfacial na superfície limítrofe entre o cristal e a solução e  $r$  é o raio do núcleo, o qual atinge um valor crítico máximo quando a taxa de variação da energia livre de Gibbs em relação ao raio é nula, indicando a formação de um núcleo estável e a consequente ocorrência do processo de crescimento do cristal [157,159]. A taxa de nucleação (número de núcleos formados por unidade de volume) é proporcional à exponencial do negativo da energia livre de Gibbs, similar a equação da velocidade de reação de Arrhenius [157–159]. Baseado nisto, a Figura 49 exibe a curva de saturação-supersaturação que se relaciona a espontaneidade da reação de nucleação e a saturação da solução.



**Figura 49** – Diagrama de Saturação – Supersaturação. **Fonte:** Adaptado de Jones [158].

Na Figura 49 a região (A) é a zona supersaturada (também denominada de zona instável ou lábil), onde a cristalização espontânea é provável, contudo, pode ser evitada. A região (B) é denominada de zona metaestável, localiza-se entre as curvas de saturação e de supersaturação, na qual, o crescimento de cristais é improvável, entretanto, se em uma solução metaestável, for posta uma semente de cristal, é possível a ocorrência de um processo de nucleação secundária, por fim, a região (C) é a zona estável ou insaturada em que o processo de cristalização não ocorre devido à instabilidade e dissolução dos embriões [157,158].

Além dos processos físicos e químicos inerentes a energia e ao fenômeno da nucleação, outro fator que interfere na formação dos sólidos cristalinos são as interações químicas primárias e secundárias. Estas interações são responsáveis pelas ligações intramoleculares e intermoleculares existentes no material [51].

As ligações químicas primárias (covalente, iônica e metálica) exibem maior magnitude de força de interação, sendo, usualmente, intramoleculares; as ligações químicas secundárias (ligações de hidrogênio e Van der Waals - London, por exemplo), frequentemente, são intermoleculares e com força de interação de magnitude menor [51]. As ligações químicas primárias, normalmente, são responsáveis pela estabilidade da estrutura molecular, enquanto as ligações químicas secundárias, por estarem atreladas a interações intermoleculares, interferem em propriedades físicas e químicas da estrutura do cristal (ponto de fusão, ponto de ebulição, por exemplo) [51].

As interações ou forças de Van der Waals, geralmente, são ligações intermoleculares relativamente fracas, tais como, as forças dipolo-dipolo induzidas – forças de Debye, dipolo

instantâneo – dipolo induzido – interações de dispersão ou forças de London, dipolo-dipolo – forças de Keesom [51]. As ligações de hidrogênio são ligações químicas secundárias sendo, de modo frequente, atreladas a interações intermoleculares; elas são interações dipolo-dipolo de magnitude de força superior as observadas nas interações de Van der Waals [51].

Na ligação de hidrogênio um átomo de hidrogênio de uma molécula ou fragmento de molécula liga-se por meio de ligação primária D – H (ligação covalente, por exemplo) a um átomo D, presente nesta molécula ou fragmento, o qual exibe eletronegatividade relativamente elevada (D pode ser o Flúor, Oxigênio ou Nitrogênio, dentre outros), ao passo que, simultaneamente, sofre uma intensa força atrativa de outro átomo A, bastante eletronegativo, localizado na mesma molécula ou em outra, estabelecendo a forte interação dipolo-dipolo, denominada de ligação de hidrogênio D – H ••• A [82]. Logo, a ligação de hidrogênio é representada por D – H ••• A, em que D e A são os átomos doadores e aceptores da ligação de hidrogênio (bastante eletronegativos) e a linha contínua indica a ligação primária covalente, enquanto, os três pontos na horizontal simbolizam a ligação de hidrogênio [51,82].

Outro fator que pode interferir nas interações químicas e físicas inerentes ao processo de nucleação e crescimento de cristais em solução é o pH (potencial Hidrogeniônico) [25]. Da definição de Lewis, o ácido é o doador de prótons e a base a aceptora destes; em solução, os ácidos cedem prótons para as moléculas de água elevando sua concentração de íons hidrônios  $[H_3O^+]$  e, conseqüentemente, a acidez desta. O pH é um indicativo matemático do caráter neutro, ácido ou básico da solução, sendo dado pelo negativo do logaritmo na base 10 cujo logaritmando é  $[H_3O^+]$  [161]. A magnitude da força de um ácido é estimada pela sua constante de acidez ( $K_a$ ), sendo que o negativo do logaritmo de base 10 de  $K_a$  equivale ao parâmetro p $K_a$  que se relaciona aos processos de protonação e desprotonação, os quais envolvem as bases e ácidos em solução [51,161].

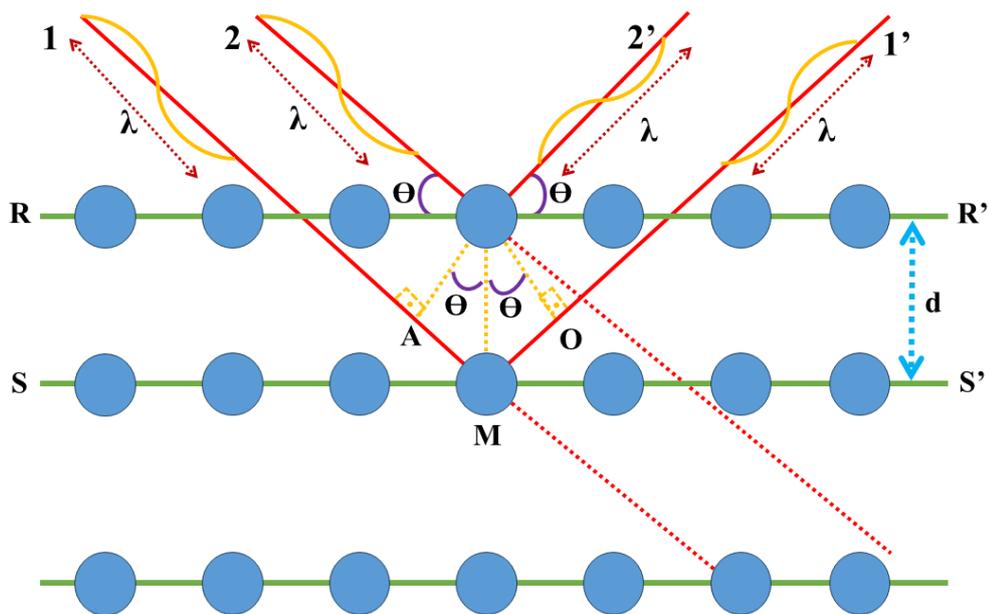
Com relação aos aminoácidos, se o valor do pH da solução é inferior ao p $K_a$  do grupo amina (p $K_a(NH_3^+)$ ) resulta na protonação deste grupo (amina carregada positivamente -  $NH_3^+$ ). Quando o pH é superior ao p $K_a$  do grupo carboxílico (p $K_a(COOH)$ ) ocorre sua desprotonação (grupo ácido carboxílico carregado negativamente), caso o pH exiba valor intermediário ao p $K_a$  do grupo amina e carboxila estes processos ocorrem de modo concomitante [25].

## A1.2 Difração de Raios X e Método de Rietveld

O físico alemão Wilhelm Conrad Röntgen (1845-1923) descobriu, em 1895, a existência de uma radiação misteriosa, que incidia em uma chapa fotográfica similar à luz, todavia, era capaz de perpassar meios materiais espessos como partes do corpo humano ou blocos de madeira, essa radiação era diferente dos raios luminosos e infravermelho, pois, podia atravessar até mesmo superfícies metálicas de espessura razoável e, devido ao desconhecimento da natureza desta, Röntgen a denominou de raios X, uma vez que, assim como a incógnita matemática, esta radiação também era desconhecida [162].

Esta descoberta possibilitou o desenvolvimento da Radiografia, apesar do desconhecimento da natureza dos raios X [162]. Em 1912, os raios X foram reconhecidos como sendo onda eletromagnética de comprimento de onda da ordem de grandeza do Angström ( $\text{\AA}$ ), devido ao descobrimento da ocorrência do processo de difração de raios X por cristais, que foi realizado pelo físico alemão Max Von Laue (1879-1960) [151].

Os raios X são suscetíveis aos fenômenos ondulatórios de interferência, difração, refração, reflexão e polarização, devido a sua natureza de onda eletromagnética [151,152,162,163]. No estudo da difração de raios X, a Lei de Bragg foi deduzida a partir de conceitos e formulações matemáticas referentes a interferência e difração de ondas [162]; isto ocorreu em 1913, a partir da análise do processo de difração e subsequente interferência construtiva dos raios X, quando atravessam a estrutura cristalina dos materiais; esta lei recebeu este nome, devido ao seus formuladores: o físico inglês William Lawrence Bragg (1890-1971) e o físico, matemático e químico William Henry Bragg (1862-1942), pai de William Lawrence [151,162]. A Figura 50 ilustra o referido processo.



**Figura 50** – Difração de raios X em estrutura cristalina. **Fonte:** Adaptado de Cullity e Stock (2014) [162].

Observando a difração de raios X em estrutura cristalina, exibida na Fig. 50, nota-se que, para que os raios refletidos nos planos  $SS'$  e  $RR'$  ( $1'$  e  $2'$ , respectivamente) sofram processo de interferência construtiva, após serem difratados por átomos ou moléculas que compõem as bases cristalinas, é preciso que a diferença de percurso entre eles,  $\overline{AM} + \overline{MO}$ , que equivale a duas vezes a distância interplanar  $d_{hkl}$  vezes o seno do ângulo de incidência interplanar  $\theta$ , corresponda a um múltiplo inteiro ( $m\lambda$ ) do comprimento de onda  $\lambda$ , em que  $m$  é a ordem da difração; esta descrição corresponde a Lei de Bragg. A Equação 3 exibe a formulação matemática desta Lei.

$$\overline{AM} + \overline{MO} = 2d_{hkl}\sin\theta = m\lambda \quad (3)$$

Os subscritos  $hkl$  representam os índices de Miller referente ao plano, sendo definidos a partir de regras específicas que relacionam as coordenadas dos pontos de intersecção do plano com os eixos cristalinos da célula unitária [152], a qual, por sua vez, é o “bloco constituinte” da estrutura cristalina [152]. A Figura 51 apresenta uma ilustração de uma célula unitária com parâmetros de rede e/ou eixos cristalinos ( $a$ ,  $b$  e  $c$ ) e ângulos  $\alpha$ ,  $\beta$  e  $\gamma$ . De acordo com o aspecto geométrico destes eixos e ângulos, é possível agrupar as células unitárias em sete sistemas cristalinos (Hexagonal, Romboédrico, Cúbico, Triclínico, Tetragonal,

Monoclínico e Ortorrômico) e 14 redes de *Bravais* (que são definidas a partir de características geométricas e/ou de simetria).



**Figura 51** - Célula Unitária e parâmetros de rede. **Fonte:** Adaptado de Cullity e Stock (2014) [162].

Os sistemas cristalinos dos materiais em estudo, em condições ambiente de pressão e temperatura (1 atm e 298 K), são: Monoclínico (em que  $a \neq b \neq c$  e  $\alpha = \gamma = 90^\circ \neq \beta$ ) e ortorrômico (no qual  $a \neq b \neq c$  e  $\alpha = \gamma = \beta = 90^\circ$ ); sendo que, o primeiro pode exibir redes de *Bravais* do tipo P e C, enquanto que, o segundo, pode apresentar redes do tipo P, I, C e F [151,162]. Os símbolos das redes de *Bravais* - P, I, C e F indicam células do tipo: Primitivas - P, Corpo Centrado - I, Base Centrada - C e Face Centrada - F [152,162].

A simetria dos cristais em sua configuração de equilíbrio pode ser descrita por um grupo espacial [124,164–166]. A definição de grupo espacial engloba um conjunto específico de operações matemáticas que, quando aplicadas à estrutura cristalina, é capaz de transladar um átomo ou base cristalina para uma posição simetricamente idêntica ou equivalente; ela baseia-se na aplicação de operações de simetria translacionais tridimensionais associadas a operações de simetria de grupos pontuais para constituir um grupo espacial [124]; além disso, a forma cristalina é o estado fundamental da matéria sólida [164], caracterizada por forma regular, volume fixo, ordem de longo alcance ( $10^3$  a  $10^{20}$  átomos) e propriedades anisotrópicas [167].

Os grupos espaciais relativos aos sistemas cristalinos Triclínico, Monoclínico e Ortorrômico correspondem a quase 95% daqueles observados em cristais orgânicos, já que estes materiais tendem a exibir sistemas cristalinos de menor simetria [167]. Isto ocorre, pois, compostos orgânicos cristalizam em grupos espaciais que permitem empacotamento mais compacto (*close-packing*) dos elipsoides triaxiais [165].

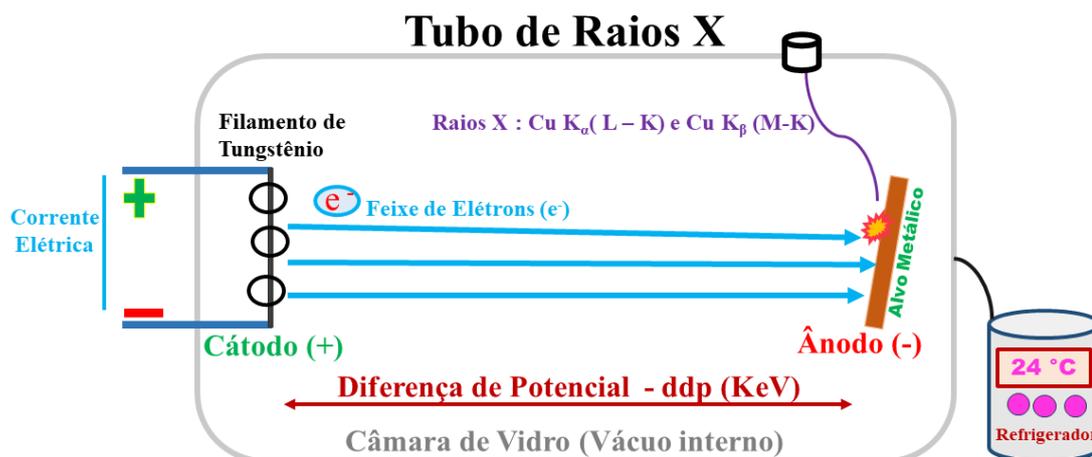
Os 230 grupos espaciais foram derivados matematicamente dos estudos do matemático, cristalógrafo e mineralogista russo Evgraf Stepanovich Fedorov (1853 - 1919) e do matemático e cristalógrafo alemão Arthur Moritz Schönflies (1853-1928) no século XX [164]. A combinação dos 32 grupos pontuais com as 14 redes de Bravais resultam na

obtenção direta de 61 grupos espaciais [164]; os demais grupos são obtidos considerando operações de translação e reflexão, tais como, planos de deslizamento (*glide planes*, do inglês) e eixos de rototranslação (rotação helicoidal) ou eixos de parafuso (*screw axes*, em inglês) [164,166,167].

Existem alguns modelos de símbolos de representação dos grupos espaciais, dentre eles, o de Herman-Mauguin e o de Schoenflies [164,167]. Os materiais em estudo neste trabalho exibem grupos espaciais, em Notação Internacional de Herman-Mauguin:  $P2_1$  (Sistema cristalino Monoclínico, com célula unitária primitiva e eixo de rototranslação - rotação de segunda ordem, de  $180^\circ$ , associada a translação em torno deste eixo, com deslocamento equivalente a  $1/2$  do vetor associado a base do eixo) e  $P2_12_12_1$  (Sistema Cristalino Ortorrômico, em que existe 3 eixos de rototranslação com rotação de ordem 2) [164,166,167]. O grupo  $C_2$ , em notação de Schoenflies, indica grupo cíclico com eixo de rotação de ordem 2 ( $180^\circ$ ) [164,166,167].

A análise da estrutura cristalina, célula unitária e simetria do cristal pode ser executada devido aos avanços quanto ao estudo experimental do processo de difração de raios X, dentre os quais, o desenvolvimento do difratômetro [151,162,167,168]. No difratômetro, o objeto de análise é o padrão de difração de raios X, que relaciona a intensidade da radiação espalhada ao ângulo de difração  $2\Theta$ , o qual equivale ao dobro do ângulo  $\Theta$  de rotação da amostra e mantém o feixe de raios x incidente e refletido em ângulos iguais, devido ao giro do goniômetro - plataforma móvel a qual a amostra é fixada [152]; os raios X, que incidem na amostra, podem perpassar colimadores e filtros monocromadores, no intuito de obter um feixe de radiação direcionado adequadamente e sem comprimentos de onda indesejáveis para a análise (eliminando radiação  $K_\beta$ , por exemplo) [152,162,167].

Os raios X utilizados nos estudos experimentais podem ser produzidos a partir de radiação sincrônica ou tubos de raios X [151,162,167,168]. Nos difratômetros, frequentemente utilizados em escala laboratorial, a fonte de radiação é o tubo de raios X (cujo esquema é mostrado na Figura 52); neste, uma corrente elétrica perpassa um filamento de Tungstênio (no cátodo), que emite um feixe de elétrons em direção a uma placa metálica (ânodo), isto resulta em remoção de elétrons da camada eletrônica K (mais interna) e, conseqüentemente, decaimento dos elétrons das camadas eletrônicas mais externas (L e M, por exemplo) para aquelas mais internas, com liberação de raios X e aquecimento (devido ao incremento da energia cinética das partículas do metal) [151,162,167]. Associado a isto, para evitar o superaquecimento, um sistema de refrigeração é empregado [162,167].



**Figura 52** – Representação esquemática do funcionamento de um tubo de raios X. **Fonte:** Adaptado de Cullity e Stock (2014) [162].

Os raios X liberados exibem alguns comprimentos de onda característicos específicos; para a placa metálica de cobre, por exemplo, denomina-se radiação  $\text{Cu K}_\alpha$  a proveniente do decaimento do elétron da camada L para a K e  $\text{Cu K}_\beta$  da camada M para a K; a radiação  $\text{Cu K}_\alpha$  exibe valor de comprimento de onda característico médio de  $\lambda = 1,54187 \text{ \AA}$  e  $\text{K}_\beta = 1,39225 \text{ \AA}$ , sendo o filtro monocromador utilizado para remoção da radiação  $\text{Cu K}_\beta$  feito de Níquel (Ni) cuja borda de absorção de radiação K equivale a  $1,488140 \text{ \AA}$  [151,167]. Após a produção dos raios X, estes, geralmente, saem do tubo para o interior do difratômetro pelas janelas de Berílio que exibem baixa interação e absorção destes raios [168].

O padrão de difração obtido experimentalmente pode ser analisado, de forma estatística e comparativa, por meio de alguns métodos que possibilitam investigar aspectos teóricos como sistema cristalino, parâmetros de rede, ligações químicas primárias e secundárias, geometria molecular e simetria, entre eles, podem ser citados o método estatístico desenvolvido por Le Bail e por Rietveld [67,169–172].

Os materiais em estudo foram analisados pelo Método de Rietveld; o qual consiste em uma análise estatística comparativa entre um padrão de difração experimental, com estrutura previamente determinada, e o padrão de difração obtido para uma amostra específica [170,173]. Ele foi desenvolvido pelo cristalógrafo holandês Hugo M. Rietveld (1932-2016), em 1969, e permite o estudo de grandezas referentes às propriedades físicas e químicas dos materiais, entre elas: os parâmetros de rede, o volume da célula unitária e as coordenadas atômicas [67,162,170,172,174].

Este método baseia-se no refinamento ou ajuste de parâmetros relativos à estrutura cristalina, à dimensão da célula unitária e a forma dos picos, por meio de parâmetros estatísticos e equações que otimizam os perfis do padrão de difração calculado, concernente

aos dados experimentais referentes a amostra em estudo, a partir de uma comparação com o padrão experimental cuja estrutura foi previamente determinada e, geralmente, pode ser obtida no arquivo de informações cristalográficas – CIF (sigla inglesa de *Crystallographic Information File*) [67,170,173].

A análise estatística comparativa na qual se baseia o Método de Refinamento Rietveld centra-se na utilização do método dos mínimos quadrados, em que o objetivo é a minimização do quadrado do resíduo  $S_y$  obtido pela diferença entre as intensidades observadas ( $Y_{i_{obs}}$ ) e calculadas ( $Y_{i_{calc}}$ ) para o  $i$ -ésimo ponto de medição da intensidade, sendo que  $i$  varia de 1 (ponto inicial) até  $N$  (número total de pontos de medição do padrão de difração experimental) [67,170,171], conforme mostrado na Equação 4.

$$S_y = \sum_{i=1}^N \frac{(Y_{i_{obs}} - Y_{i_{calc}})^2}{Y_{i_{obs}}}, \quad (4)$$

Determinadas funções matemáticas de perfil são empregadas como parâmetro de avaliação da qualidade ou confiabilidade estatística do ajuste entre o perfil de difração calculado e o observado, as funções de perfil fundamentais são: o R perfil ponderado –  $R_{wp}$  (*weighted profile R-factor*); o R perfil –  $R_p$  (*profile R-factor*); e o R esperado –  $R_{esp}$  (*expected R-factor*), fornecidas nas Equações 5 a 7 [171].

$$R_{wp} = \sqrt{\frac{\sum_i w_i (Y_{i_{obs}} - Y_{i_{calc}})^2}{\sum_i w_i (Y_{i_{obs}})^2}}, \quad (5)$$

$$R_p = \frac{\sum_i |Y_{i_{obs}} - Y_{i_{calc}}|}{\sum_i Y_{i_{obs}}}, \quad (6)$$

$$R_{esp} = \sqrt{\left[ \frac{N-P}{\sum_i^N w_i (Y_{i_{obs}})^2} \right]}, \quad (7)$$

Em que:  $P$  é o número de parâmetros ajustados,  $N$  é o número de pontos de dados medidos experimentalmente e  $w_i$  é a função peso estatístico (Equação 8) que pode ser expressa pelo desvio ou incerteza padrão  $\sigma^2[Y_{i_{obs}}]$  obtido pela média da dispersão da intensidade observada ao quadrado (Equação 9).

$$w_i = \frac{1}{\sigma^2[Y_{i_{obs}}]}, \quad (8)$$

$$\sigma^2[Y_{i_{\text{obs}}}] = \langle (Y_{i_{\text{obs}}} - \langle Y_{i_{\text{obs}}} \rangle)^2 \rangle . \quad (9)$$

A qualidade estatística do Refinamento Estrutural Rietveld pode ser avaliada pela razão entre o R perfil ponderado ( $R_{\text{wp}}$ ) e o R esperado ( $R_{\text{esp}}$ ), que se denomina precisão do ajuste – S (*Goodness of fit*, em inglês) que equivale a raiz quadrada do  $\chi^2$  [67,170,171]. Em um Refinamento Rietveld estatisticamente aceitável,  $R_p$  e  $R_{\text{wp}}$  são menores que 10% (sendo considerado valores adequados até 20%) e S deve ser próximo a 1 (valores até 5 são toleráveis) [67,170,171]. S próximo a 1 significa que fator  $R_{\text{wp}}$  do último ciclo do refinamento estrutural tende ao  $R_{\text{esp}}$  que, literalmente, indica o valor esperado estatisticamente ideal de  $R_{\text{wp}}$  [67,170,171]. Além disso, mesmo que os valores das funções de perfil e de S estejam estatisticamente aceitáveis, é preciso que princípios e leis físicas e químicas sejam obedecidos para que o Refinamento seja considerado adequado, isto é, não pode ocorrer valores ilógicos referentes a parâmetros térmicos ou estruturais, por exemplo [67,171].

### A1.3 Vibrações moleculares: Conceitos elementares

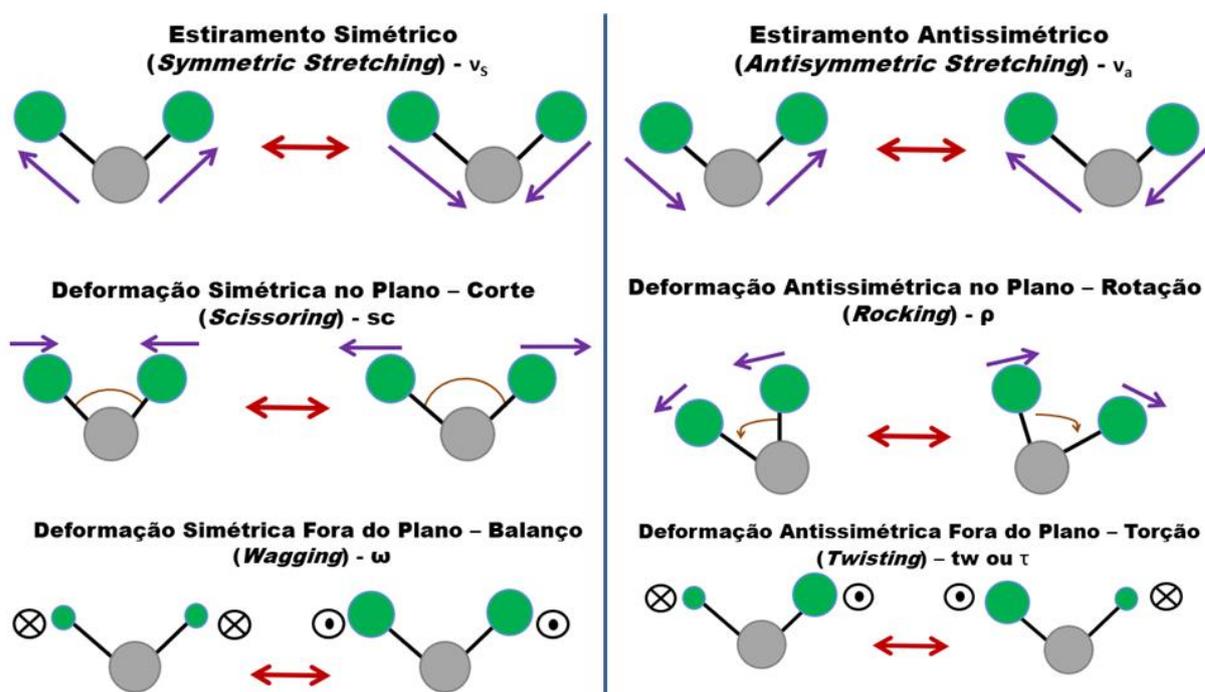
A energia cinética, a nível molecular e atômico, é perceptível por meio das vibrações de átomos e moléculas, em que as ligações primárias e secundárias funcionam como molas, oscilando ao redor de um ponto de equilíbrio sobre a ação de uma força elástica [121,123,175,176].

Átomos, moléculas e outras partículas com massa podem exibir liberdade para movimentar-se por rotação ou translação no espaço tridimensional [123]. Uma molécula ou um conjunto de N átomos apresentará 3N graus de liberdade, pois, caso não exista nenhuma restrição ao movimento, cada partícula poderá deslocar-se nas três direções espaciais (X, Y e Z) [123,175].

De modo geral, no caso de moléculas não lineares, o centro de massa não se desloca devido a oscilação em fase da molécula (3 restrições ao movimento translacional do centro de massa) e, além disso, a molécula exibe 3 restrições referentes ao movimento de rotação, logo, o número de graus de liberdade para estas será  $3N - 6$  [175]. Para moléculas lineares, a rotação entorno de seu eixo não altera a configuração espacial desta, portanto, não há uma restrição quanto a rotação perante seu eixo internuclear de simetria, assim, elas exibem  $3N - 5$  graus de liberdade [123,175].

O número de graus de liberdade corresponde a quantidade de modos normais de vibração independentes, em que os átomos vibram com a mesma frequência e atingem a posição de equilíbrio de modo simultâneo [123]. No movimento vibratório, característico dos modos normais de vibração, a amplitude da oscilação de cada átomo pode variar em direção e magnitude, contudo, o centro de gravidade não é transladado e a molécula não rotaciona [123].

A Figura 53 exibe um esquema representativo de alguns modos de vibração frequentemente observados em moléculas não lineares, as quais constituem cristais orgânicos. Nesta figura: As setas violetas indicam a direção e sentido do movimento atômico; a dupla seta vermelha representa a alternância entre os movimentos na vibração; os círculos verdes e cinzas simbolizam diferentes átomos; as linhas pretas indicam ligações químicas primárias e os arcos marrons denotam ângulos entre estas ligações; enquanto que, as circunferências com um ponto e um X dentro referem-se, respectivamente, a movimento para fora e para dentro do plano no qual a molécula está localizada.



**Figura 53** – Alguns modos normais de vibração para molécula não linear. **Fonte:** Adaptado de Skoog et al (2008) [177].

A simbologia utilizada para representar a tentativa de atribuição das bandas, referentes aos modos de vibração ativos nos Espectros Raman ou FTIR, serão:  $\nu$  - referente a estiramento (*Stretching*);  $\omega$  - representa balanço (*wagging*);  $\gamma$  - expressa vibração fora do plano (*Out of plane*);  $\delta$  - denota deformação ou dobramento (*Deformation – Bending*);  $\tau$  - referente

a torção envolvendo 3 ou mais átomos; t – para torção (*twisting*) envolvendo até 3 átomos; s ou sc – vibração tipo corte ou tesoura (*Scissoring*) e r ou  $\rho$  – para *rocking*. Os subscritos s e a representam vibração simétrica e antissimétrica, em respectivo. Além disso, é válido relatar que algumas destas simbologias dos modos de vibração podem ser observadas em trabalhos recentes [85,178,179].

O estudo das vibrações moleculares a partir da análise das propriedades espectroscópicas e vibracionais, por espectroscopia Raman ou espectroscopia no Infravermelho com Transformada de Fourier, por exemplo, podem fornecer outras informações sobre a conformação molecular, a estrutura cristalina e a dinâmica das ligações primárias e secundárias destas, as quais podem confirmar ou complementar os resultados obtidos por caracterização estrutural por difração de raios X [118,171]. Os subitens seguintes discutirão de modo básico alguns aspectos históricos, conceituais e matemáticos sobre estas análises espectroscópicas.

#### **A1.4 Espalhamento e Espectroscopia Raman**

A espectroscopia Raman possibilita o estudo de propriedades estruturais e vibracionais de alguns materiais. Ela estuda as vibrações moleculares e da rede cristalina a partir do processo de espalhamento inelástico de uma radiação monocromática, que se localiza na região da luz visível do espectro eletromagnético; sendo este fenômeno denominado efeito Raman [121,123,180–184].

O efeito Tyndall e o espalhamento Rayleigh eram fenômenos de espalhamento de radiação eletromagnética conhecidos antes da descrição do processo de espalhamento Raman. Entretanto, estes são processos de espalhamento elástico da radiação, em que não ocorre diferença entre a frequência da radiação espalhada e incidente [123].

O processo de espalhamento inelástico da radiação luminosa foi deduzido em 1923, pelo físico teórico austríaco Adolf G.S. Smekal (1895-1959); posteriormente, em 1928, a confirmação experimental foi obtida pelos físicos indianos Chandrasekhara Venkata Raman (1888-1970) e seu aluno Kariamanickam Srinivasa Krishnan (1898-1961) [121,123,180,181,185]. Raman e Krishnan descobriram o que chamaram de um novo tipo de radiação secundária (“*A New Type of Secondary Radiation*”, título do artigo publicado em inglês), isso a partir do uso de um espectroscópio de bolso como instrumento de detecção, no qual a fonte de excitação era a radiação policromática oriunda do Sol, o sistema de

convergência era um telescópio (com lente objetiva de 18 cm, distância focal de 230 cm e lente ocular de 5 cm) e o detector era o olho humano [185].

A baixa intensidade obtida pelo espalhamento da radiação policromática solar, acarretou entraves de ordem operacional; durante o processo de medição, conseguia-se obter espectros Raman somente em alguns dias. O físico brasileiro Sérgio Pereira da Silva Porto (1926-1979), entre outros pesquisadores, foi responsável pelo uso inicial de radiação monocromática (radiação *maser*) do laser pulsado de Ruby na Espectroscopia Raman, publicando o resultado de sua pesquisa em 1962 no artigo “*Ruby Optical Maser as a Raman Source*” [186]. A descoberta de Porto e colaboradores já reduziu bastante o tempo de obtenção dos espectros Raman, todavia, somente em 1963 o laser contínuo de Hélio-Neônio (comprimento de onda  $\lambda = 632,8$  nm) foi empregado como fonte de excitação [121,180].

O espalhamento Raman pode ser interpretado por meio da Teoria da Física Clássica ou Quântica. Na interpretação quântica, a radiação eletromagnética é constituída de diminutos pacotes de energia denominados de fótons (quanta) [123]. O efeito Raman pode ser percebido como a interação entre uma radiação monocromática cujo fóton incidente de energia  $h\nu_i$  interage com uma molécula e resulta em um fóton espalhado com energia  $h\nu_e$  e uma variação na energia cinética (vibracional) da molécula de  $h\nu_m$ , sendo  $h$  a constante de Planck que vale  $6,63 \times 10^{-34}$  J.s;  $\nu_i$ ,  $\nu_e$  e  $\nu_m$  são as frequências dos fótons incidente e espalhado e da vibração molecular, respectivamente [123]. As Equações 10 e 11 evidenciam este processo de interação característico do efeito Raman.

$$h\nu_i - h\nu_e = h\nu_m \quad (10)$$

$$\nu_e = \nu_i - \nu_m \text{ se } \Delta\nu = +1, \quad (11)$$

Quando  $\nu_e > \nu_i$ , a energia do fóton espalhado é maior que a do incidente, o que implica que houve uma redução na energia da vibração molecular, isso é característico do espalhamento Raman Anti-Stokes no qual a molécula, em um nível de energia vibracional prévio, decai para o nível fundamental. Caso  $\nu_e < \nu_i$  a molécula absorveu energia do fóton incidente, indo de um estado vibracional de energia fundamental para um nível vibracional de maior energia, processo característico de espalhamento Raman Stokes. Se  $\nu_e = \nu_i$  tem-se que a variação da energia de vibração da molécula é nula, fenômeno característico do espalhamento Rayleigh [121,181].

O diagrama de Jablonski relativo às transições de níveis de energia evidenciadas nestes processos é mostrado na Figura 54. Neste diagrama as setas verticais representam as variações de energia referentes aos fótons incidente e espalhado, bem como, a vibração molecular; enquanto as linhas verticais indicam os estados de energia fundamental, vibracional, virtual e excitado. O estado virtual exibe energia superior ao fundamental, contudo, menor que a energia de um estado eletrônico excitado [181]. Com relação à absorção infravermelha, as setas vermelhas indicam que a molécula terá um incremento de sua energia de vibração apenas quando a energia do fóton incidente corresponder à energia de vibração molecular, ou seja, se  $\nu_i = \nu_m$  [121,181].

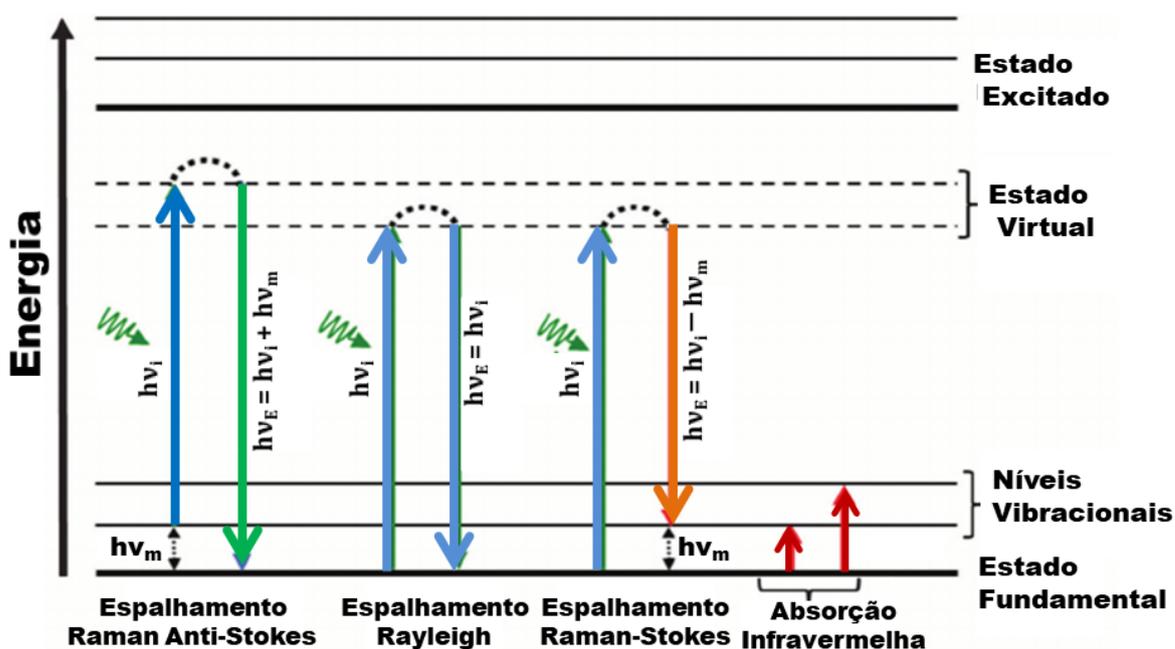


Figura 54 - Diagrama de Jablonski para os espalhamentos Raman e Rayleigh e absorção infravermelha. Fonte: Adaptado de Hollas (2004) [121].

Graças ao número expressivo de moléculas no estado fundamental de energia, à temperatura ambiente, a população de moléculas que induzirão o espalhamento Raman Stokes é, de modo geral, maior em comparação àquela que acarreta espalhamento Raman anti-Stokes, embora seja inferior à que induz espalhamento Rayleigh. Desta forma, a intensidade da radiação proveniente do espalhamento Rayleigh é superior a observada no espalhamento Raman Stokes, enquanto esta é superior a intensidade da radiação oriunda do espalhamento Raman anti-Stokes [123].

O efeito Raman também pode ser interpretado, de modo parcial, a partir da Teoria Eletromagnética Clássica. Neste caso, a natureza da radiação eletromagnética é ondulatória,

quer dizer, ela é uma onda eletromagnética e não quanta de energia denominados de fótons propagando-se no espaço e interagindo com corpos detentores de carga elétrica e/ou massa.

Nesta interpretação, se uma molécula está sob influência de um campo elétrico, seus prótons e elétrons sofrerão uma força elétrica no mesmo sentido e em sentido contrário ao campo, respectivamente. Graças ao deslocamento relativo dos elétrons perante os prótons, a molécula sofrerá polarização e um momento de dipolo elétrico ( $\mu$ ) será induzido devido ao campo elétrico externo ( $\mathbf{E}$ ). Além disso, a razão entre o momento de dipolo  $\mu$  e o campo elétrico  $E$  denomina-se polarizabilidade ( $\alpha$ ); sendo que o momento de dipolo elétrico pode corresponder a polarizabilidade eletrônica vezes o campo elétrico, principalmente para meios isotrópicos e lineares, conforme Equação 12 [121,123,180].

$$\mu = \alpha E \quad (12)$$

A polarizabilidade é relativa à deformação da nuvem eletrônica na presença de um campo elétrico externo; além disto, as vibrações moleculares somente serão ativas no Raman quando acarretarem variações na polarizabilidade da molécula [121,123,180].

O campo elétrico externo ( $\mathbf{E}$ ) e, conseqüentemente, o momento de dipolo elétrico ( $\mu$ ) podem variar em função do tempo de acordo com as Equações 13 e 14. Algumas rotações e vibrações moleculares podem alterar  $\alpha$ , de modo que estas modificações podem ser expressas por uma expansão de Taylor (Equação 15).

$$E = E_0 \cos(2\pi vt), \quad (13)$$

$$\mu = \alpha E = \alpha E_0 \cos(2\pi vt), \quad (14)$$

$$\alpha = \alpha_0 + \frac{\partial \alpha}{\partial Q} Q \dots, \quad (15)$$

Nestas equações, tem-se que:  $v$  indica a frequência de oscilação do campo elétrico (sendo  $2\pi v$  a frequência angular);  $t$  representa a variável tempo;  $E_0$  corresponde à amplitude do campo elétrico externo;  $Q$  equivale a coordenada normal  $r - r_0$  para moléculas diatômicas (Para esta situação,  $r$  refere-se ao deslocamento produzido na vibração) e  $\alpha_0$  é igual a polarizabilidade na posição de equilíbrio. A coordenada  $Q$  e, conseqüentemente, a

polarizabilidade  $\alpha$  podem variar de modo periódico conforme as Equações 16 e 17; em que  $\nu_v$  indica a frequência da oscilação da coordenada normal  $Q$ .

$$Q = Q_0 \cos(2\pi\nu_v t), \quad (16)$$

$$\alpha = \alpha_0 + \frac{\partial\alpha}{\partial Q} Q_0 \cos(2\pi\nu_v t), \quad (17)$$

O valor de  $\alpha$  da equação 17 pode ser inserido no valor de  $\mu$  da equação 13, o que resulta na Equação 18. Pode-se aplicar a identidade trigonométrica do produto de dois cossenos, dada na Equação 19, à Equação 18 (considerando, por analogia,  $a = 2\pi\nu t$  e  $b = 2\pi\nu_v t$ ); isto resulta na obtenção da Equação 20 que corresponde a uma expressão geral para o momento de dipolo  $\mu$ .

$$\mu = \alpha_0 E_0 \cos 2\pi\nu t + \frac{\partial\alpha}{\partial Q} Q_0 E_0 \cos(2\pi\nu t) \cos(2\pi\nu_v t), \quad (18)$$

$$\cos a \cos b = \frac{[\cos(a+b) + \cos(a-b)]}{2} \quad (19)$$

$$\mu = \alpha_0 E_0 \cos 2\pi\nu t + \frac{\partial\alpha}{\partial Q} \frac{Q_0 E_0}{2} \{ \cos[2\pi(\nu + \nu_v)t] + \cos[2\pi(\nu - \nu_v)t] \}, \quad (20)$$

Os ângulos de fase nas funções cosseno que exibem  $\nu$ ,  $\nu + \nu_v$  e  $\nu - \nu_v$  podem representar, em respectivo, os processos de espalhamento Rayleigh, Raman anti-Stokes e Raman Stokes. Isto sugere uma analogia entre a interpretação quântica do efeito Raman e a fornecida pela Teoria Eletromagnética Clássica, muito embora, haja nestas uma natureza distinta quanto à radiação eletromagnética [121,123,180,181]. A taxa de variação da polarizabilidade  $\alpha$  em relação a coordenada normal  $Q$  não pode ser nula, ou seja, se a polarizabilidade não variar, os termos referentes ao efeito Raman (Stokes e anti-Stokes, destacados entre chaves na Equação 19) se anulam resultando na não ocorrência deste efeito. A intensidade da radiação devido ao espalhamento Rayleigh e Raman também dependem, conseqüentemente, de  $\alpha_0^2$  e  $\left(\frac{d\alpha}{dQ}\right)^2$  [121,123].

### A1.5 Espectroscopia no infravermelho com transformada de Fourier (FTIR)

Determinadas propriedades estruturais e vibracionais podem ser estudadas por espectroscopia Raman (explicada no item anterior) e espectroscopia no Infravermelho (espectroscopia IV) [121,123,180,181,183]. Como discutido anteriormente, para que aconteça absorção do fóton da radiação infravermelha e incremento da energia de vibração molecular, é necessário que a frequência de vibração molecular ( $\nu_v$ ) seja equivalente a frequência do fóton incidente ( $\nu_i$ ) [123].

Como em outros processos de absorção de energia, as moléculas adquirem um estado de energia mais elevado quando absorvem radiação infravermelha [121,123]. A absorção de radiação infravermelha é um processo quantizado, a molécula absorve determinadas frequências ou energias que correspondem a uma mudança de 8 a 40 kJ/mol na energia (similar a faixa de energia em que se localiza as vibrações de estiramento e deformação de moléculas, frequentemente, com ligações primárias covalentes) [183].

Neste processo de absorção, a radiação cuja frequência corresponda a de vibração natural da molécula é absorvida e a energia absorvida serve para incrementar a amplitude das vibrações das ligações químicas desta [183]. Todavia, nem todas as ligações químicas das moléculas com frequência equivalente à da radiação incidente absorverão a radiação infravermelha, apenas aquelas que exibam variação do momento de dipolo  $\mu$  em função do tempo; isto exclui ligações químicas simétricas, tais como observadas nas moléculas de  $H_2$  e  $Cl_2$  [123,183].

Agregado a isto, a intensidade das bandas relativas à absorção de radiação infravermelha varia proporcionalmente com o quadrado da taxa de variação do momento de dipolo  $\mu$  em relação à coordenada normal  $Q - (\partial\mu/\partial Q)^2$ . Deste modo, apenas serão ativas em Espectroscopia IV vibrações de moléculas que não exibam centro de simetria (moléculas não centrossimétricas), nas quais os deslocamentos dos centros de carga negativa e positiva acarretem a variação do momento de dipolo [121].

A utilização de interferômetros na realização de medidas em espectroscopia no Infravermelho implica na obtenção de um padrão de interferência chamado de interferograma [182,183]. Esse padrão não permite que se obtenha uma informação espectroscópica de interpretação direta, assim, as intensidades precisam ser convertidas, por meio da aplicação da transformada de Fourier, que resulta em espectrogramas intitulados de espectros FTIR [121,123,182,183]. Esses fornecem informações importantes sobre as propriedades vibracionais das moléculas, por meio da Espectroscopia IV. A Espectroscopia no

Infravermelho com Transformada de Fourier - FTIR (sigla inglesa de *Fourier Transform Infrared Spectroscopy*) é a técnica de caracterização vibracional pautada no processo de absorção de radiação infravermelha pela molécula em vibração [123,182,183].

Os espectros FTIR podem ser obtidos por meio da medição de duas grandezas: a absorbância ( $A$ ) e a transmitância ( $T$ ) [121,182]. A absorbância exprime a capacidade de uma amostra, com concentração e espessura específicas, de absorção dos feixes de radiação infravermelha por um dado número de moléculas [121,182]. A transmitância, por sua vez, serve de indicativo da fração da intensidade da radiação transmitida pela amostra [121,182]. As Equações 21 a 23 expressam, matematicamente, a forma de cálculo da absorbância ( $A$ ) e da Transmitância ( $T$ ).

$$A = abc = -\log T, \quad (21)$$

$$T = \frac{I_t}{I_i} = 10^{-abc} \quad (22)$$

$$\%T = 100T, \quad (23)$$

Nessas equações:  $A$  corresponde a Absorbância;  $b$ ,  $c$  e  $a$  equivalem, respectivamente, a espessura da amostra, a concentração da substância absorvente no meio e a absorvidade molar (constante característica de cada substância em um dado comprimento de onda da radiação incidente sendo dependente de  $b$  e  $c$ );  $T$  e  $\%T$  representam a transmitância (em valor absoluto e em percentual) [123,182].

As espectroscopias FTIR e a Raman são complementares, pois, exibem distintas regras de seleção que norteiam a forma de detecção da vibração molecular [121,123]. Contudo, em espectroscopia Raman, as medidas não requerem um preparo prévio para a amostra, já para medidas em espectroscopia FTIR existem, por exemplo, processos de prensagem de uma determinada massa da amostra com um percentual de material transmissor de radiação infravermelha, entre eles o brometo de potássio (KBr) [121,123].

Em espectroscopia Raman ou FTIR, quando o momento de dipolo elétrico  $\mu$  e/ou a polarizabilidade  $\alpha$  não variarem linearmente em relação a coordenada normal, pode ocorrer efeitos da anarmonicidade elétrica, comuns em moléculas poliatômicas [121,123]. Se as moléculas vibram sem o efeito da anarmonicidade, é possível a ocorrência de modos

fundamentais de vibração em que a vibração molecular é atrelada a transição de um estado fundamental para um estado excitado de menor energia [183].

Efeitos anarmônicos podem acarretar a ocorrência de sobretons, combinações e “bandas de diferença” [123,183]. Os sobretons ocorrem quando existem modos de vibração cuja frequência equivale a múltiplos inteiros da observada nos modos fundamentais de vibração [183]. As bandas de combinação provêm da combinação linear de frequências de determinadas bandas, cuja vibração é acoplada seguindo regras de seleção específicas [183,187]. As “bandas de diferença” são similares as bandas de combinação, entretanto, a interação entre vibrações moleculares específicas ocasiona a diminuição ou “diferença” entre as frequências das bandas resultantes desta interação [123,183,187].

## **A1.6 Estudo teórico-computacional e Teoria do Funcional da Densidade**

Alguns *softwares* e programas executáveis foram utilizados para cálculos teóricos relativos à estimativa estatística e/ou teórica de propriedades estruturais, vibracionais, espectroscópicas, eletrônicas e óticas, tais como, o Orca 4.2 [188], o GSAS I [68], o ChemCraft 1.8, o Avogadro, o VibAnalysis 1.2.2, o PeakFit 4, o Jmol 14.29, o Crystal Explorer 21.5, dentre outros. Para compreender os aspectos inerentes a Teoria Física, Química e computacional relativo ao uso de alguns destes *softwares*, os itens seguintes discorrem sobre a Teoria do Funcional da Densidade (DFT, sigla inglesa de *Density Functional Theory*), as superfícies de Hirshfeld e outras propriedades eletrônicas (orbitais moleculares, por exemplo).

### ***A1.6.1 Teoria do Funcional da Densidade (DFT - Density Functional Theory)***

O uso de softwares, programas e Inteligência Artificial em Química Computacional e Ciências de Materiais vem sendo estudado e reportado [189–192]. A Química Teórica, por exemplo, exhibe um significativo progresso no estudo do campo científico relativo à dinâmica molecular, muito embora, haja uma vasta quantidade de métodos e programas que podem ser utilizados para o estudo teórico das propriedades físicas e químicas dos materiais [190,192].

A Teoria do Funcional da Densidade (DFT, sigla inglesa de *Density Functional Theory*) é uma forma de tentar, de modo físico, químico e matemático, analisar o problema de muitos corpos (do inglês, *many body problems*) no qual o estudo de sólidos cristalinos também se insere, uma vez que, se pressupõem a existência de núcleos atômicos e elétrons em interação [93,193].

O Advento desta teoria provém da busca, dos cientistas e pesquisadores, por meios de resolução da Equação de Schroedinger (Equação 24) para sistemas de muitos corpos, tendo em vista que, esta exhibe resolução analítica para o átomo de hidrogênio (dois corpos) e apresenta, geralmente, solução obtida utilizando métodos aproximativos de cálculo numérico e/ou métodos computacionais [194–196]. São poucos os problemas em Mecânica Quântica (com Hamiltonianos dependentes ou independentes do tempo) que podem ser resolvidos exatamente [196], parte expressiva dos processos de resolução utilizam de modelagens matemáticas, simplificações ou, até mesmo, dados empíricos para obtenção da solução.

$$\hat{H}\psi_n = E_n\psi_n \quad (24)$$

Na Equação 24:  $\hat{H}$  é o operador Hamiltoniano;  $\psi_n$  é a função de onda independente do tempo e  $E_n$  é a energia total do sistema. O operador Hamiltoniano não relativístico e independente do tempo (Equação 25 e 26) é composto pela soma dos operadores:  $\hat{K}_N$  - energia cinética dos núcleos;  $\hat{K}_e$  - energia cinética dos elétrons;  $\hat{V}_{ee}$  - interação Coulombiana entre os elétrons;  $\hat{V}_{NN}$  - interação Coulombiana entre núcleo e núcleo e  $\hat{V}_{Ne}$  - interação Coulombiana entre núcleo e elétron.

$$\hat{H} = \hat{K}_N + \hat{K}_e + \hat{V}_{ee} + \hat{V}_{NN} + \hat{V}_{Ne} \quad (25)$$

$$\hat{H} = \frac{-\hbar^2}{2} \sum_{I=1}^{N_N} \frac{\nabla_{\vec{R}_I}^2}{M_I} + \frac{-\hbar^2}{2} \sum_{i=1}^{N_e} \frac{\nabla_{\vec{r}_i}^2}{m_e} + \frac{1}{8\pi\epsilon_0} \sum_{j \neq i}^{N_e} \sum_{i=1}^{N_e} \frac{e^2}{|\vec{r}_i - \vec{r}_j|} + \frac{1}{8\pi\epsilon_0} \sum_{J \neq I}^{N_N} \sum_{I=1}^{N_N} \frac{Z_I Z_J e^2}{|\vec{R}_I - \vec{R}_J|} - \frac{1}{4\pi\epsilon_0} \sum_{I=1}^{N_N} \sum_{i=1}^{N_e} \frac{Z_I e^2}{|\vec{r}_i - \vec{R}_I|} \quad (26)$$

Na Equação 26:  $N_N$ ,  $M_I$ ,  $I$  e  $J$ ,  $\vec{R}_I$  e  $\vec{R}_J$  indicam, respectivamente, o número de núcleos iônicos no sistema de muitos corpos, a massa destes núcleos, os subscritos referentes a diferentes núcleos iônicos e as posições desses perante uma origem de referência. Com relação aos elétrons,  $N_e$ ,  $m_i$ ,  $i$  e  $j$ ,  $\vec{r}_i$  e  $\vec{r}_j$  representam, em respectivo, o número de elétrons no sistema de muitos corpos, a massa do elétron, os subscritos referentes a diferentes elétrons do sistema e as posições destes relativos a uma origem de referência.  $\hbar$  e  $\epsilon_0$  referem-se a constante reduzida de Planck ( $\hbar = h/2\pi = 1,054 \times 10^{-34}$  J.s) e a permissividade elétrica do vácuo (espaço livre)  $\epsilon_0 = 8,85 \times 10^{-12}$  F/m [194–196]. Além disso,  $\nabla^2$  é o operador Laplaciano,

equivalente ao somatório dos operadores de derivada parciais de segunda ordem em relação as coordenadas espaciais [194].

A partir da Equação de Schroedinger e da aplicação do operador Hamiltoniano à função de onda (Equações 24 a 26) pode-se obter funções de onda e determinar valores de alguns observáveis de interesse [194,196,197]. Observável, no formalismo quântico, é toda grandeza física mensurável, descrita no espaço de Hilbert (espaço vetorial linear complexo em que um sistema quântico individual ou fechado, tais como, um átomo, pode ser representado) [197]; os observáveis são descritos por um operador autoadjunto hermetiano que resultam em seu valor esperado [195]. Todavia, a solução analítica destas equações referentes ao problema de muitos corpos geralmente é inviável, desta forma, modelagens, aproximações e simplificações frequentemente são utilizadas na resolução [196].

Uma das primeiras simplificações aplicadas ao operador Hamiltoniano foi proposta em 1927 pelo físico teórico americano J. Robert Oppenheimer (1904-1967) e pelo físico e matemático alemão e britânico Max Born (1882-1970), conhecida como Aproximação de Born-Oppenheimer [193,198]. Esta aproximação baseia-se no desacoplamento dos movimentos eletrônicos e nucleares, tendo em vista que, prótons e nêutrons do núcleo são, aproximadamente, 2000 vezes mais massivos que os elétrons na eletrosfera, exibindo funções de onda bem localizadas em comparação a estes; assim, a velocidade do movimento nuclear é muito inferior à velocidade do movimento eletrônico, logo o núcleo é praticamente estacionário perante os elétrons (a energia cinética  $\hat{K}_N$  e a energia potencial  $\hat{V}_{NN}$  expressadas na Equação 25, podem ser consideradas nula e constante, respectivamente) [193,198].

Outro artifício que foi utilizado para simplificar o processo resolutivo da equação de Schroedinger, para problemas que envolvem muitos corpos, foi a ideia apresentada pelo Matemático e Físico inglês Douglas Rayner Hartree (1897-1958) que discorreu sobre a utilização do produto de funções de onda monoelétrônicas para representar a função de onda do sistema (Aproximação de Hartree ou produto de Hartree) [199,200]. No Método de Hartree considera-se a existência de elétrons com orbitais independentes sobre a influência de um campo médio efetivo não coulombiano (possivelmente devido ao núcleo e a distribuição de carga dos demais elétrons), utilizando para tanto, princípios de cálculo característicos do método variacional e de teoria da perturbação [199–201].

O Físico e Químico alemão Clemens C.J. Roothan (1918-2019) apresentou o método do Campo Autoconsistente (em inglês *Self-Consistent Field* - SCF) para um sistema eletrônico de camada fechada em estado fundamental (do inglês, *closed-shell ground state*) pautado na Combinação Linear de Orbitais Atômicos (LCAO - sigla inglesa de *Linear*

*Combination of Atomic Orbitals*), em que todos os orbitais dos elétrons de uma molécula (de sua camada de valência – *valence shell*) participam da composição de um Orbital Molecular LCAO-MO, ou seja, os orbitais moleculares são constituídos por combinação linear de orbitais atômicos [201,202].

O Físico americano John Clarke Slater (1900-1976) e o Físico russo Vladimir Aleksandrovich Fock (1898-1974) trouxeram contribuições significativas ao método desenvolvido por Hartree [200,203,204]. A partir da contribuição dada por Hartree, Fock e Roothan, o método passou a ser frequentemente denominado Hartree-Fock-Roothan (Método HFR) [93,201].

O Método de Hartree não considerava, de modo explícito, a influência do número quântico de spin e do Princípio da exclusão de Pauli, com o desenvolvimento da equação matricial denominada de determinante de Slater, foi possível considerar a influência deste princípio e da antissimetria das funções de onda eletrônicas, embora, ainda se considerava os elétrons como detentores de orbitais independentes, quer dizer, a interação elétron – elétron ainda tinha uma explicação complexa ou suprimida [201,203].

Subsequente e/ou concomitantemente, diversos foram os métodos que tentaram solucionar a problemática de resolução da equação de Schroedinger para sistemas de muitos corpos, utilizando aproximações, simplificações e modelagens matemáticas baseadas, até mesmo, no estabelecimento de parâmetros e coeficientes empíricos ou não, por meio de cálculos numéricos e/ou computacionais [93,94].

Uma Analogia interessante sobre a abrangência destes métodos e sua aplicabilidade para a resolução da Equação de Schroedinger e para estimativa de observáveis e de propriedades físicas e/ou químicas diversas é a escada de Jacobi; ela ordena estes métodos relativos à análise da estrutura eletrônica e molecular dos materiais por nível de complexidade, partindo do método de Hartree-Fock-Roothan (HFR) em direção a: Aproximação de Densidade Local (LDA - *Local Density Approximation*); Aproximação de Gradiente Generalizado – orbitais livres (GGA – *Generalized Gradient Approximation*); Meta-GGA (que incluem derivadas de ordem maior); Funcionais Híbridos (que fazem uma estimativa satisfatória da energia de troca); métodos pós-DFT e Método de Aproximação de fase Aleatória (RPA – *Random-Phase Approximation*) [94].

A Teoria do Funcional da Densidade baseia-se na expressão da energia do sistema ( $E$ ) como funcional da densidade eletrônica  $\rho$ , isto é,  $E[\rho]$ . Além disso, os métodos em DFT seguem um ciclo autoconsistente SCF análogo ao utilizado em HFR [93,94,201].

Um paralelo dos ciclos SCF destes métodos pode ser estabelecido, a partir da delimitação de algumas etapas: 1 – Em HFR e DFT escolhem-se as funções de base atômicas e os coeficientes iniciais da formulação de Roothan; 2 – Em HFR e DFT, delimitam-se os orbitais moleculares iniciais a partir da estimativa da função de onda inicial, contudo, em DFT, a energia é estimada em termos da densidade eletrônica  $E[\rho]$  e esta, por sua vez, depende da densidade de probabilidade, enquanto, no HFR, a energia está em função de  $\psi_n$ ; 3 - Em ambos métodos, estima-se os elementos do Hamiltoniano [93,201].

Na etapa 4, busca-se a resolução da equação matricial de Fock,  $HC = \epsilon SC$ , em que:  $F$  é a matriz de Fock, onde cada elemento da matriz corresponde a aplicação integral do operador de Fock em orbitais atômicos;  $S$  é a matriz de Sobreposição, em que cada elemento é a integral de sobreposição de um orbital atômico - para um mesmo orbital seu valor é unitário o que indica 100% de sobreposição;  $c$  é a matriz dos Coeficientes, na qual cada coluna equivale a um conjunto de coeficientes para uma função spin orbital  $\psi_n$  e  $\epsilon$  é a matriz de energia, em que cada elemento da diagonal principal associa-se a energia de um orbital [93,201].

A última etapa do ciclo SCF (Etapa 5) refere-se à realização da resolução das equações de Roothan e, caso o cálculo não tenha convergência dentro da tolerância especificada para os parâmetros de interesse, os valores dos coeficientes obtidos são reaplicados nas etapas 1 e 2, ou seja, o processo é repetido até que os parâmetros converjam para valores dentro da tolerância delimitada no cálculo numérico ou computacional. Frequentemente, um dos parâmetros de referência é a energia total no estado fundamental, a qual é dada como em função de  $\psi_n$  no HFR e como funcional de  $\rho$  no DFT. A partir da obtenção de resultados consistentes para estes parâmetros, as propriedades moleculares são estimadas [93,201].

O trabalho desenvolvido pelo Físico teórico francês e americano Pierre Hohenberg (1934-2017) e pelo Físico e Químico teórico austríaco e americano Walter Kohn (1923-2016) resultou na elaboração dos dois teoremas de Hohenberg-Kohn que serve de base para DFT [205–207]. O primeiro teorema atesta que a densidade de carga do estado fundamental de um sistema de muitos elétrons ( $\rho$ ) pode ser determinada de maneira unívoca a partir do potencial externo; o segundo afirma que a energia do estado fundamental equivale ao mínimo do funcional de energia, obtida a partir da densidade exata do estado fundamental, sendo que, qualquer diferença no valor desta densidade conduzirá a uma energia maior que a do estado fundamental [205–207].

Nas relações de Kohn-Sham, a energia  $[E(\rho)]$  é dada com um funcional da densidade eletrônica  $\rho(r)$  sendo equivalente a soma do funcional do potencial externo  $[V(\rho)]$  com o funcional de interação eletrônica  $[F(\rho)]$ , ambos funcionais da densidade eletrônica [206]. O Funcional  $[F(\rho)]$  pode ser composto pela soma do funcional atrelado a energia cinética da interação entre os elétrons  $[T_e(\rho)]$  mais o funcional referente à energia de troca e correlação  $[E_{XC}(\rho)]$ [206].

O termo  $[E_{XC}(\rho)]$  é devido a efeitos de natureza estritamente quântica, isto é, não pode ser explicado pela física clássica, sendo relacionado a interação entre elétrons de spins opostos e ao princípio de exclusão de Pauli (na prática, os elétrons não são independentes e não interagentes, como descrito pelo uso de um único determinante de Slater); além disso, efeitos de natureza relativística sempre conduzem a valores de energia maiores que o realmente esperado, isto explica a adição do funcional  $[E_{XC}(\rho)]$ . A problemática inerente a estimativa de  $[E_{XC}(\rho)]$  resultou no desenvolvimento de muitos métodos, formulações matemáticas e técnicas de aproximação deste dentro do campo de estudo da DFT [93,206]

Outros conceitos fundamentais para o entendimento dos cálculos computacionais baseados na DFT são o de Funcional e função de base. Um Funcional associa uma função a outra função ou a um valor numérico, tais como, o funcional  $[E(\rho)]$  [193]. As funções de base atômicas correspondem a funções que, isoladas ou combinadas, descrevem os orbitais atômicos e podem ser combinadas para a descrição dos orbitais moleculares, sendo frequentemente utilizadas funções de base pautadas em Orbitais Tipo Slater - STO (*Slater Type Orbital*) ou Orbitais Tipo Gaussiano - GTO (*Gaussian Type Orbital*), os primeiros empregados devido à similaridade descritiva com os orbitais do átomo de hidrogênio e os segundos devido a maior “facilidade” de combinação e uso em cálculos computacionais [90,93,208,209]. A relação entre o uso de funcionais e de funções de base adequadas ao estudo de diferentes materiais geralmente é reportada na literatura [90,208–212].

Neste trabalho, por exemplo, foram utilizados funcionais LDA, cam-B3LYP e wB97x-D3, sendo estes últimos com conjunto de funções de base Def2-TZVP. O B3LYP é um funcional híbrido (com 20% de energia de troca de Hartree-Fock); cam-B3LYP e wB97x-D3 são funcionais híbridos de intervalo separado (*Range-separated hybrid functionals*), o primeiro com ajuste de Handy (*Handy's fit*) e o segundo com reajuste de Chai incluso (*Chai's refit include*) e D3 com sua versão de amortecimento (*Damping*) zero; D3ZERO, por exemplo indica correção de dispersão de pares atômicos com amortecimento zero [188]. O Def2-TZVP corresponde ao uso de conjunto de funções de base triplo-zeta (triplo-  $\zeta$ ), para os elétrons de valência, associados a funções de polarização [188].

Os funcionais híbridos de intervalo separado (*Range-separated hybrid functionals*), tais como, o cam-B3LYP oferecem uma boa descrição das interações eletrostáticas de curto e longo alcance; neles, o operador de Coulomb é particionado em uma componente de curto alcance (*Short-Range*) tratado por um meta-GGA e uma componente de longo alcance (*Long-Range*) tratado por um funcional de troca exata [94,213]. A equação de Handy, por exemplo, realiza o ajuste entre as distâncias intereletrônicas e parâmetros associados com o intervalo de separação vinculados a parâmetros referentes à energia de troca de Hartree-Fock para curto e longo alcance [213].

Dentre os funcionais de troca e correlação, podem ser citados: LDA – Aproximação de Densidade local (LDA, sigla inglesa de *Local Density Approximation*) em que a energia é funcional somente da densidade eletrônica; GGA - Aproximação de Gradiente Generalizado (GGA – *Generalized Gradient Approximation*), no qual o funcional LDA é corrigido com inserção da dependência da energia com relação a densidade eletrônica e ao gradiente da densidade; como também, os funcionais híbridos, os quais associam ao funcional GGA uma energia de troca de Hartree-Fock integral (*HF exchange integral*) em uma razão constante [214,215].

Uma simplificação do funcional LDA centra-se na introdução do efeito de correlação eletrônica no modelo de gás uniforme de elétrons, que resulta em uma representação simplificada do potencial de troca e correlação local e no tratamento exato para a energia cinética [93]. O LDA aplica-se em sistemas em que a densidade varia lentamente na escala atômica, análogo a um gás uniforme de elétrons, isto pode resultar em valores superestimados da energia de troca e correlação para aqueles sistemas materiais que desviam deste padrão [93].

O método DFT (pautado nas relações de Kohn-Sham) é reportado em, aproximadamente, 30 mil publicações científicas por ano, devido ao seu uso no estudo teórico computacional de propriedades eletrônicas e estruturais [94]. A DFT, com relação a determinação de propriedades físicas e químicas dos materiais, deve obedecer a 3 princípios básicos: 1 – Observabilidade, em que as propriedades de interesse devem advir dos observáveis da Mecânica Quântica; 2 – Universalidade, na qual os resultados mecânicos quânticos (a estimativa das grandezas observáveis) não devem variar muito com o programa ou tipo de cálculo empregado; 3 – Rigor matemático, as ferramentas utilizadas para compreensão das propriedades químicas e físicas devem exibir uma estrutura matemática bem definida [216].

Até 2019, cerca de 90% dos cálculos em Química computacional reportados na literatura científica eram baseados em DFT [214]. Avanços recentes no desenvolvimento do Kohn-Sham DFT visam a obtenção de funcionais de densidade universais e bem mais acurados, que possibilitem a descrição de numerosas propriedades de átomos, moléculas e sistemas mais complexos; associando acurácia na estimativa das propriedades com custo computacional mais reduzido [217].

Os aprimoramentos feitos na teoria original DFT visam tornar mais precisos os funcionais de troca e correlação e corrigir erros de deslocalização e auto interativos, os quais são provenientes do fato da densidade eletrônica ter como referência única funções de onda de elétrons não interagentes [217]. Entre as tentativas de aprimorar a acurácia dos cálculos e resultados provenientes do uso da DFT, encontram-se a introdução de gradientes de densidade, de energia de troca de Hartree-Fock, de densidade de energia cinética e a inclusão de correlações não locais (*nonlocal correlation*) e de intervalos de separação (*range separation*) [217].

#### ***A1.6.2 Superfícies de Hirshfeld***

A Superfície de Hirshfeld (sigla SH) provém da tentativa de analisar a distribuição da densidade eletrônica da molécula, de modo a obter uma estimativa quantitativa, onde os valores das deformações das cargas atômicas auxiliem na delimitação das redes de cargas atômicas e dos momentos de dipolo e multipolo, que facilitem o entendimento da reorganização da carga molecular e possibilitem a estimativa de propriedades físicas de interesse; as quais são associadas ao cálculo do potencial eletrostático externo e da energia de interação entre moléculas ou partes de uma mesma molécula [99–102,218,219].

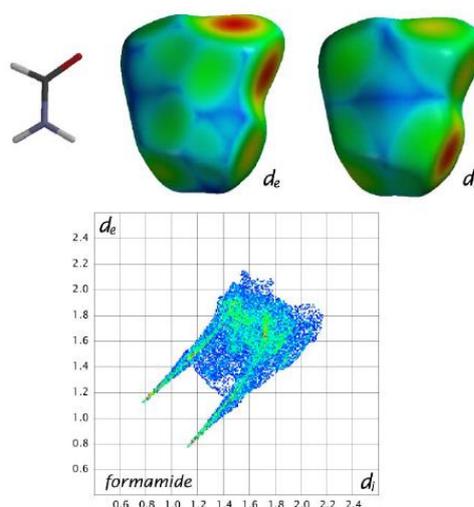
A delimitação de SH parte da conceituação de promolécula e procrystal [101,102,219]. A promolécula é tida como aquela em que a densidade eletrônica total é calculada a partir do somatório da densidade eletrônica de cada átomo constituinte (considerando que este exibe uma distribuição esférica de carga circundante) [101,102,219]. O procrystal, por sua vez, é definido como o cristal constituído das promoléculas, quer dizer, cujo somatório da densidade eletrônica destas constitui a densidade eletrônica do cristal [101,102]. A densidade de deformação atômica é calculada pela diferença entre a densidade dos átomos ligados e a densidade dos átomos livres; a densidade de deformação molecular é dada pela diferença entre a densidade eletrônica da molécula e da promolécula [219]. A partir disto, pode-se

definir uma função peso dada pela razão do somatório de densidade para a promolécula com relação ao somatório de densidade para procrystal, denominada de função  $\omega$  [102,219].

A SH, matematicamente, pode ser expressa como o espaço geométrico em que  $\omega$  equivale a 0,5 [99–102]. A partir da delimitação da superfície de Hirshfeld -SH, outras superfícies e/ou parâmetros de interesse podem ser obtidos, entre eles:  $d_i$  – distância entre SH e o núcleo atômico interno mais próximo a superfície;  $d_e$  – distância entre SH e o núcleo atômico externo mais próximo;  $d_{\text{norm.}}$  – uma função que envolve as variáveis  $d_i$ ,  $d_e$  e o raio de Van der Waals –  $R_{\text{vdw}}$  (o qual é relativo a uma representação esférica do átomo), sendo que a função  $d_{\text{norm.}}$  é denominada de distância entre contatos normalizada (em inglês, *normalized contact distance*) [99,100].

A função  $d_{\text{norm.}}$ , por depender de  $d_i$ ,  $d_e$  e  $R_{\text{vdw}}$ , pode trazer informações relativamente mais significativas sobre as interações intra e intermoleculares, pois, considera o tamanho relativo dos átomos (devido à dependência de  $R_{\text{vdw}}$ ) exprimindo de forma mais eficiente a natureza dos contatos moleculares [100]. Quando a distância entre os átomos em contato for menor que a distância devido à soma de seus raios de Van der Waals  $R_{\text{vdw}}$ , tem-se  $d_{\text{norm.}} < 0$ , caso contrário,  $d_{\text{norm.}} > 0$  [100,102]. Frequentemente, contatos de comprimento ou distância curtos, em que  $d_{\text{norm.}} < 0$ , são representados por coloração avermelhada; enquanto contatos longos  $d_{\text{norm.}} > 0$ , exibem coloração azul, e contatos com distância intermediária (próximo ao valor da soma dos raios de Van der Waals dos átomos em interação) exibem coloração branca na superfície  $d_{\text{norm.}}$  [99,100].

A Figura 55 mostra superfícies de Hirshfeld  $d_i$ ,  $d_e$  e a representação em um gráfico de impressão digital 2D (em inglês *2D-fingerprint*) calculados para a formamida [102]. Em  $d_e$  as regiões em vermelho indicam dois contatos intermoleculares próximos ao oxigênio da carboxila; na superfície  $d_i$  é perceptível um acceptor de ligação de hidrogênio duplo ( $\text{NH}_2$ ) sendo que uma ligação simples N-H está oculta no outro lado do plano da imagem [102]. De modo geral, tanto para as superfícies  $d_i$  quanto para  $d_e$ , a cor vermelha indica contatos próximos (curta distância), a verde representa contatos intermediários (distância mediana) e a azul simboliza contatos longos (distância grande); além disso, estes contatos podem ser interpretados como átomos interagindo ou não por meio de ligações químicas e a distância entre estes é expressa tendo como referência a soma dos raios de Van der Waals dos átomos interagentes [100,102].



**Figura 55** – Estrutura molecular, Superfícies de Hirshfeld  $d_e$  e  $d_i$  e impressão digital 2D (2D-*fingerprint*) para a Formamida. **Fonte:** Spackman & McKinnon (2002) [102].

A Figura 55 exhibe, na imagem inferior, a impressão digital 2D para a formamida, conforme reportado na literatura [102]. A impressão digital 2D ou 2D-*fingerprint* é um gráfico que apresenta  $d_i$  e  $d_e$  como abscissa e ordenada, respectivamente; neste gráfico cada ponto corresponde em média a um caixa de 0,1 Å de largura, em que a sua coloração depende da frequência de ocorrência daquele contato com coordenadas ( $d_i$ ,  $d_e$ ): azul (pouca ocorrência), verde (frequência moderada) e vermelho (frequência elevada) [102].

A coloração predominante azul do gráfico 2D-*fingerprint* é um indicativo que a maior parte dos pares ( $d_i$ ,  $d_e$ ) ocorrem com frequência similar e relativamente reduzida; as duas formas pontiagudas, em direção a região inferior esquerda do gráfico, indicam a existência de contatos associados a aceptores de ligação de hidrogênio (em que  $d_i > d_e$ ) e a ocorrência de contatos atrelados a doadores de ligação de hidrogênio (em que  $d_i < d_e$ ) [101,102].

Como as regiões em que as moléculas adjacentes exibem  $d_e > d_i$  predominam, devido ao fato de que nenhuma promolécula é privilegiada no procrystal, existem regiões em que as promoléculas exibem fraca ou nenhuma interação, pois, observa-se uma distância mais acentuada entre elas [102].

É válido ressaltar que o crescente uso do estudo das Superfícies de Hirshfeld ( $d_i$ ,  $d_e$ ,  $d_{\text{norm}}$ ) e da impressão digital 2D (2D-*fingerprint*) vem ocorrendo devido a análise quantitativa de interações não covalentes ( $\pi$ - $\pi$ , por exemplo) [220], assim como, ao estudo quantitativo das interações intermoleculares e dos contatos próximos (em inglês, *short contacts*) relativo ao empacotamento cristalino [98,103–105,220,221].

### ***A1.6.3 Orbitais moleculares de fronteira e índices de reatividades globais***

A Teoria do Funcional da Densidade (DFT) e o estudo das superfícies de Hirshfeld envolvem a análise ou utilização de informações ou grandezas relativas as propriedades eletrônicas; contudo, outras grandezas ou propriedades associadas aos elétrons, tais como, os orbitais moleculares de fronteira e os índices de reatividades globais são importantes para a compreensão da estabilidade e das características físicas e químicas dos materiais [88,110–112,222–225].

Os orbitais moleculares, como explicado em seções anteriores, podem ser compreendidos como uma combinação de orbitais atômicos e, estes, por sua vez, são obtidos como uma consequência da resolução da equação de Schroedinger e expressam matematicamente a região ao redor do núcleo em que os elétrons podem ser localizados [223,225]. Dentre os orbitais moleculares, o orbital de mais alta energia ocupado - HOMO (sigla inglesa de *Highest Occupied Molecular Orbitals*) e o orbital de mais baixa energia desocupado – LUMO (do inglês – *Lowest Unoccupied Molecular Orbitals*) são importantes para a estimativa dos índices de reatividade globais e da regioseletividade de vários sistemas químicos [225].

Eles são denominados de orbitais de fronteira - FMO (em inglês, *Frontier Molecular Orbitals*), porquanto, são deslocalizados ou “espalhados” por toda molécula o que interfere na possibilidade de expressar os índices de reatividade química para sistemas moleculares grandes ou de complexidade acentuada [225]. A Tabela 13 mostra os principais índices de reatividade química baseados na DFT, sua expressão matemática, interpretação e referência.

**Tabela 13** – Índices de Reatividade Química: Fórmula matemática, Interpretação e referência analisada.

<b>Índice</b>	<b>Fórmula Matemática</b>	<b>Interpretação</b>	<b>Referências</b>
<b>GAP</b>	$E_{GAP} = E_{LUMO} - E_{HOMO}$	Relativo à estabilidade eletrônica, isto é, quanto maior a energia do GAP, menor a reatividade química devido a maior dificuldade de transferência eletrônica entre os orbitais HOMO e LUMO.	[88,109,152]
<b>Energia de Ionização (EI)</b>	$EI = - E_{HOMO}$	Valor mínimo de energia necessária para remoção de um elétron de um íon ou átomo em um gás.	[88,110,112].
<b>Afinidade Eletrônica (AE)</b>	$AE = - E_{LUMO}$	Energia liberada com o processo de ganho de elétron pelo átomo.	[88,112,226].
<b>Índice de Dureza (<math>\eta</math>)</b>	$\eta = \frac{E_{LUMO} - E_{HOMO}}{2}$	Resistência de uma molécula para troca de cargas elétricas com o meio circundante.	[88,110–112,227].
<b>Potencial Químico (<math>\mu</math>)</b>	$\mu = \frac{E_{HOMO} + E_{LUMO}}{2}$	Relativo à possibilidade de trocas de carga (densidade eletrônica) de uma molécula em seu estado fundamental com relação ao meio circundante.	[110–112,226,228].
<b>Índice de Maciez (S)</b>	$S = \frac{1}{\eta}$	Propriedade inversa a $\eta$ .	[88,111,112].
<b>Índice de Eletronegatividade (<math>\chi</math>)</b>	$\chi = - \mu$	Relaciona-se à resistência à perda de densidade eletrônica molecular.	[88,110,111,228].
<b>Índice de Eletrofilicidade (<math>\omega</math>)</b>	$\omega = \frac{\mu^2}{2\eta}$	Inerente a capacidade de interação do composto, quanto a natureza de acceptor de elétrons deste.	[111,112,226].

**Legenda** -  $E_{HOMO}$  e  $E_{LUMO}$  são as energias referentes aos orbitais HOMO e LUMO em elétron-volt (eV).

### A1.7 Análises Térmicas (TG – DTA, DSC)

O processo de caracterização relativo às propriedades térmicas dos materiais pode resultar em complementação, confirmação ou refutação das informações adquiridas por meio das caracterizações das propriedades estruturais e vibracionais discutidas. Assim, a Confederação Internacional de Análise Térmica e Calorimetria (ICTAC), definiu a análise térmica como: “Um grupo de técnicas em que as propriedades físicas de uma amostra de

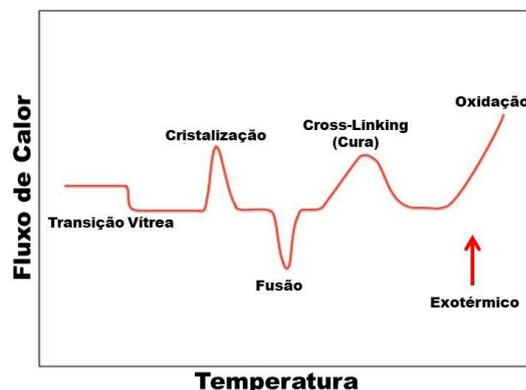
determinada substância é monitorada em função do tempo ou da temperatura, enquanto a atmosfera e a variação da temperatura são sistematicamente controladas” [229,230].

Algumas técnicas de análise térmica frequentemente empregadas são: Análise Térmica Diferencial (*Differential Thermal Analysis* – DTA) e Calorimetria Exploratória Diferencial (*Differential Scanning Calorimetry* – DSC), Termogravimetria (*Thermogravimetric Analysis* – TGA) e Termogravimetria Derivada (*Derivative Thermogravimetry* – DTG) [229,230].

Na Análise Térmica Diferencial (DTA) ocorre a medição da temperatura da amostra e de um material inerte de referência e, em seguida, o cálculo da diferença de temperatura entre ambas. Ela é classificada como diferencial, pois, baseia-se no registro da taxa de variação da diferença de temperatura em função do tempo ou da temperatura em uma razão de aquecimento constante [230].

A Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC) possibilita a medição da diferença de energia fornecida à amostra e ao material de referência em função da temperatura. A DSC é classificada em dois tipos básicos: DSC com fluxo de calor (em que se mede a diferença de temperatura registrada, depois calibração, a partir da diferença na taxa de fluxo de calor) e a DSC com compensação de potência (onde a amostra e o material de referência ficam em mesma temperatura por meio da utilização de aquecedores individuais e ocorre a medição da diferença de potência de entrada de cada aquecedor) [229,230].

A DTA e a DSC possibilitam a observação de alguns efeitos do calor nas propriedades físicas e químicas dos materiais. De modo abrangente, efeitos endotérmicos são acarretados por reações de sublimação, desidratação, decomposição, redução em atmosfera gasosa, fusão e transições ou transformações de fase da amostra. Em contrapartida, efeitos exotérmicos podem ser provenientes de processos de oxidação, cristalização e determinadas reações de decomposição [229–232]. Eventos térmicos acarretados pela variação da entalpia são denominados de transições de primeira ordem e na curva DSC são observados como picos; por outro lado, eventos térmicos associados a mudanças de inclinação da linha de base, entre eles a transição vítrea, denominam-se transições de fase de segunda ordem e acarretam variação da entropia [229–231,233]. A Figura 56 apresenta alguns eventos térmicos associados as curvas DTA e DSC.



**Figura 56** – Exemplo de Curva DSC evidenciando alguns eventos térmicos. **Fonte:** Menczel (2009)[233].

A Análise Termogravimétrica (TG) possibilita a obtenção de curvas de variação de massa ou curvas TG por meio da pesagem contínua de uma amostra específica em uma termobalança em que se submete a amostra a uma variação de temperatura em razão ou taxa de aquecimento constante. Estas curvas proporcionam a obtenção de informações sobre a estabilidade térmica e composição da amostra, de seus compostos intermediários e resíduos [230,231]. Nas curvas TG os desníveis (similares a degraus) na linha de base, frequentemente, se referem a eventos térmicos de ganho ou perda de massa devido a processos de oxidação ou decomposição [229–231].

Na Termogravimetria Derivada são geradas curvas DTG provenientes da derivada da massa em relação ao tempo, nestas os eventos térmicos observados como “degraus” nas curvas TG são representados como picos; deste modo, as curvas DTG indicam de maneira mais eficiente os eventos relacionados à variação da massa, agregado a isso, as áreas dos picos nas curvas DTG relacionam-se ao ganho ou perda de massa de forma diretamente proporcional [229–231].

Determinados fatores afetam a posição dos eventos térmicos (suas temperaturas de ocorrência) e a distinção entre estes (percepção de eventos de maneira isolada) nas curvas TG, como exemplo: a atmosfera do forno (o gás pode ser interagente ou não com a amostra); o fluxo de gás (altera a velocidade das reações de decomposição e o registro da variação da massa); a razão de aquecimento (razões pequenas frequentemente reduzem as temperaturas aparentes dos eventos de decomposição); e a massa da amostra (quantidade maiores de massa podem elevar a temperatura inicial e final dos eventos de decomposição) [230].

## A1.8 Influência dos parâmetros intensivos da Termodinâmica nas propriedades físicas e químicas dos materiais

Os parâmetros ou campos intensivos da Termodinâmica são grandezas cuja magnitude não depende explicitamente do “tamanho” da amostra do material, isto é, é uma medida intrínseca, não dependendo de sua massa ou volume (parâmetros extensivos); a temperatura, a pressão e o potencial químico são exemplos de parâmetros intensivos da Termodinâmica [234,235].

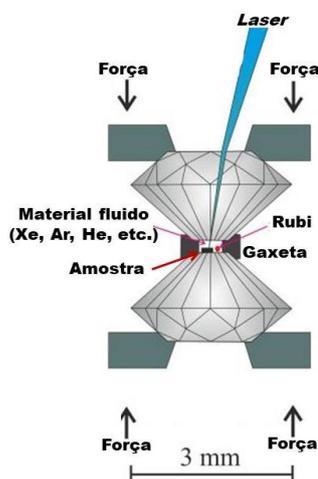
A temperatura vincula-se a medida indireta da energia cinética média de um sistema, é relacionada à vibração das partículas que compõe um corpo. O calor, por outro lado, é a energia térmica em trânsito graças a um gradiente de temperatura entre pontos distintos [163]. A variação da temperatura pode acarretar modificações no estado de agregação da matéria (fusão, solidificação, vaporização, sublimação, evaporação, dentre outros processos físicos). Alterações na temperatura possivelmente interferem na intensidade das forças de interação intramoleculares e intermoleculares resultando em transformações ou transições de fase, amorfização ou decomposição do material [118,229,230].

A redução da temperatura de um material pode ocasionar o aumento de sua massa específica ou densidade volumétrica acarretado pela contração da célula unitária, que modifica a rede de ligações de hidrogênio, resultando em mudanças na simetria do cristal devido às rotações ou torções moleculares acarretadas pela compressão da rede cristalina [132]. Estruturas cristalinas que exibem células unitárias altamente simétricas (a célula unitária cúbica, por exemplo), geralmente sofrem compressões isotrópicas quando ocorre redução de temperatura ou incremento de pressão frequentemente formando polimorfos similares, com aumento na densidade volumétrica e no número de átomos por célula unitária [145,236,237].

O parâmetro intensivo pressão é uma grandeza física relativa à atuação da força sobre a superfície de um corpo; é obtida pela razão entre a força aplicada e a área de aplicação [163]. No Sistema Internacional de Unidades (SI), a unidade de medida da grandeza pressão é o Pascal (Pa) em que  $1 \text{ Pa} = 1 \text{ N/m}^2$ ; este nome é uma homenagem ao filósofo, físico e matemático francês Blaise Pascal (1623-1662) responsável pelo desenvolvimento do princípio de Pascal, o qual atesta que: uma variação de pressão em um meio fluido é transmitida de modo integral a todos seus pontos e a parede do recipiente em que está contido [163].

O desenvolvimento das células de bigornas de diamantes (*Diamond Anvil Cell* – DAC) possibilitou o estudo de propriedades estruturais e vibracionais, em função da pressão, por

difração de raios X e por Espectroscopia Raman para diferentes tipos de materiais [238–241]. A Figura 57 mostra o princípio de funcionamento de uma DAC para caracterização vibracional por espectroscopia Raman a altas pressões hidrostáticas (da ordem de grandeza do GigaPascal – GPa).



**Figura 57** – Princípio de Funcionamento de uma DAC. **Fonte:** Adaptado de Shen & Mao (2017) [242].

Uma DAC consiste em uma célula de pressão onde a amostra é colocada em uma gaxeta metálica entre dois extremos de diamante, estes exibem faces planas e são meios transmissores de pressão e de radiação monocromática (geralmente proveniente de fontes de emissão estimulada de radiação por amplificação de luz, *laser*, acrônimo em inglês de *light amplification by stimulated emission of radiation*) graças a alta transparência e transmissão ótica e a elevada resistência mecânica a compressão do diamante [243,244].

O material fluido serve como meio hidrostático transmissor de pressão conforme o princípio de Pascal [163]. Ele não deve interagir com a amostra quimicamente (acarretando transformação química ou dissolução desta). Entre os fluidos frequentemente empregados nas DAC's é possível citar: os gases inertes Argônio (Ar), Hélio (He) e Neônio (Ne); a mistura metanol e etanol (4:1); o óleo mineral; pentano-isopentano e o óleo de silicone [117,130,244].

Os espectros Raman são obtidos para valores de pressão específicos (P), por meio da estimativa indireta desta em um meio fluido. Frequentemente, em espectroscopia Raman, o sensor utilizado nesta estimativa da pressão aplicada é o rubi ( $\text{Al}_2\text{O}_3:\text{Cr}_3^+$ ). De forma mais precisa, a variação linear dos números de onda do dubleto relativo à luminescência do rubi, em função da pressão, permite uma medida indireta do valor da pressão aplicada [244]. A Equação 27 demonstra a dependência entre a variação de pressão e o processo de

luminescência do rubi, evidenciado pelo deslocamento do número de onda ( $\omega$ ) relativo ao dubleto de luminescência.

$$P(\omega) = \frac{\omega_{Ri} - \omega_{Ri}^0}{7,535} \quad (27)$$

Em que:  $P(\omega)$  simboliza a pressão em função do número de onda ( $\omega$ );  $\omega_{Ri}$  representa o número de onda relativo as linhas R1 ou R2 do Rubi, em  $\text{cm}^{-1}$ , e  $\omega_{Ri}^0$  refere-se ao valor inicial de  $\omega_{Ri}$  em condições ambiente (pressão de 1 atm).

A elevação da pressão pode alterar propriedades inerentes à estrutura dos materiais (sistema cristalino, volume de célula unitária, número de moléculas por célula unitária, massa específica, entre outras) [117,236,237]. Sob pressões extremas, os materiais cristalinos orgânicos e semiorgânicos sofrem modificações na intensidade e no arranjo das ligações de hidrogênio [85,117,236]. Tais mudanças estruturais reiteram a relevância do estudo dos efeitos do incremento da pressão sobre as ligações químicas, assim como, as implicações das alterações deste parâmetro intensivo sobre a estabilidade estrutural dos materiais.

A análise das propriedades estruturais e vibracionais em função da pressão por Espectroscopia Raman, por exemplo, é muito importante no que concerne aos aspectos de aplicabilidade tecnológica e científica. Determinados materiais inorgânicos, entre eles, o  $\text{BaFe}_2\text{S}_3$ , o lítio, e as perovskitas podem sofrer mudanças em propriedades físicas, quando submetidos a variação de pressão, tais como, alterações na condutividade elétrica (semicondutividade, supercondutividade, ferroeletricidade) e a cristalinidade [245–247].

A partir da fundamentação teórica básica, apresentada neste Anexo A, com relação a conceitos, formulações matemáticas e descrições dos fenômenos e técnicas estudados e/ou empregados neste trabalho, pode-se partir para delimitação dos procedimentos experimentais e da exposição dos resultados e discussão destes; sendo que, devido a relevância científica e tecnológica do estudo do comportamento dos materiais sob variação de pressão, foi dado ênfase aos resultados de espectroscopia Raman em função da pressão para os materiais em estudo (CEM-cisteína e CEM-tirosina).