



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ**  
**CENTRO DE CIÊNCIAS**  
**DEPARTAMENTO DE FÍSICA**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FÍSICA**

**DANIEL LINHARES MILITÃO VASCONCELOS**

**PROPRIEDADES ESTRUTURAIS E VIBRACIONAIS DOS  
FÁRMACOS CAPTOPRIL E RISPERIDONA SOB CONDIÇÕES  
EXTREMAS**

**FORTALEZA**  
**2021**

DANIEL LINHARES MILITÃO VASCONCELOS

PROPRIEDADES ESTRUTURAIS E VIBRACIONAIS DOS FÁRMACOS  
CAPTOPRIL E RISPERIDONA SOB CONDIÇÕES EXTREMAS

Tese de Doutorado submetida ao programa de Pós-Graduação em Física da Universidade Federal do Ceará, como parte dos requisitos para a obtenção do Título de Doutor em Física.

Orientador: Prof. Dr. Paulo de Tarso Cavalcante Freire

Coorientador: Prof. Dr. Alexandre Magno Rodrigues Teixeira

FORTALEZA

2021

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação  
Universidade Federal do Ceará  
Biblioteca Universitária  
Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

---

- V45p Vasconcelos, Daniel Linhares Militão.  
Propriedades estruturais e vibracionais dos fármacos captopril e risperidona sob condições extremas /  
Daniel Linhares Militão Vasconcelos. – 2021.  
172 f. : il. color.
- Tese (doutorado) – Universidade Federal do Ceará, Centro de Ciências, Programa de Pós-Graduação em  
Física, Fortaleza, 2021.  
Orientação: Prof. Dr. Paulo de Tarso Cavalcante Freire.  
Coorientação: Prof. Dr. Alexandre Magno Rodrigues Teixeira.
1. Captopril. 2. Risperidona. 3. Polimorfismo. 4. Espectroscopia Raman. 5. DFT. I. Título.
- CDD 530
-

DANIEL LINHARES MILITÃO VASCONCELOS

PROPRIEDADES ESTRUTURAIS E VIBRACIONAIS DOS FÁRMACOS  
CAPTOPRIL E RISPERIDONA SOB CONDIÇÕES EXTREMAS

Tese de Doutorado submetida ao programa de Pós-Graduação em Física da Universidade Federal do Ceará, como parte dos requisitos para a obtenção do Título de Doutor em Física.

Aprovada em 24 de Fevereiro de 2021

BANCA EXAMINADORA

---

Prof. Dr. Paulo de Tarso Cavalcante Freire  
Universidade Federal do Ceará (UFC)  
(Orientador)

---

Prof. Dr. Alexandre Magno Rodrigues  
Teixeira  
Universidade Regional do Cariri URCA  
(Coorientador)

---

Prof. Dr. Carlos William de Araújo Paschoal  
Universidade Federal do Ceará (UFC)

---

Prof. Dr. José Alves de Lima Júnior  
Universidade Federal do Ceará (UFC)

---

Prof. Dr. Francisco Ferreira de Sousa  
Universidade Federal do Pará (UFPA)

## AGRADECIMENTOS

À Deus, pelo dom da vida e saúde concedida.

A toda a minha família, em especial aos meus pais, Vicente Vasconcelos e Júlia Militão, que sempre buscaram o melhor para os filhos, sempre os pondo em primeiro lugar. Obrigado pela educação, apoio, calma e perseverança demonstrada mesmo quando a situação não era a melhor. Por entenderem a minha ausência em alguns compromissos nos últimos anos.

Ao meu irmão Diego e minha irmã Débora, obrigado pelas conversas, momentos de distração e palavras motivadoras. Obrigado por me tornarem melhor.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Paulo de Tarso Cavalcante Freire, pelas oportunidades, confiança e ensinamentos compartilhados desde a graduação. Por servir de exemplo para mim e todos os estudantes do departamento. A paciência e a simplicidade demonstrada durante o período do doutorado foram fundamentais para conclusão do trabalho e minha construção como pessoa e profissional.

Ao meu coorientador, Prof. Dr. Alexandre Magno Rodrigues Teixeira, por se mostrar sempre solícito com valiosas contribuições para a construção da tese e elaborações de artigos. Pelo apoio e incentivo no estudo de métodos computacionais. Pela sua atenção e dedicação para com todos os seus estudantes, certamente servindo como exemplo para todos.

Ao Prof. Dr. José Alves de Lima Júnior por aceitar participar da banca de avaliação tanto da qualificação quanto da tese. Pela ajuda e experiência compartilhada no laboratório e confiança ao me deixar conduzir alguns de seus experimentos.

Ao Prof. Dr. Carlos William de Araújo Paschoal por aceitar participar das bancas de avaliação da qualificação e da tese. Por todas as conversas e ensinamentos compartilhados em salas de aula, laboratório e corredores. Espero ainda poder contribuir com o desenvolvimento de algum trabalho.

Ao Prof. Dr. Francisco Ferreira de Sousa, por aceitar participar da banca de avaliação. Pelo período em que estive na UFPA, pela recepção e disponibilidade ao ajudar na realização dos experimentos Raman em temperaturas extremas.

Ao Prof. Dr. Adenilson e seus estudantes da UFMA pelos experimentos de raios-X com temperatura e experimentos de DTA-TG.

Aos Prof. Dr. Pedro Façanha e Dr. Paulo Ribeiro da UFMA pelas contribuições e por disponibilização de uma das amostras estudadas durante a tese.

Ao Prof. Geancarlo Zanatta, por disponibilizar e confiar a nós o estudo experimental da risperidona.

Ao Prof. Dr. Alejandro Pedro Ayala, pela atenção e cuidado que demonstra para com o laboratório e disponibilidade para ajudar a resolver alguns problemas.

Ao Prof. Dr. João Hermínio da Silva, pela experiência compartilhada e confiança depositada, dando a oportunidade de poder contribuir em alguns trabalhos.

Aos meus velhos amigos, Luiz Gonzaga, Evangleison, Maria Beatriz, Maria Helena e Felipe Magalhães, que apesar do meu afastamento nesses últimos anos continuaram sempre me apoiando e incentivando. Obrigado pelos momentos de descontração e incentivo.

Aos amigos e colegas que compartilharam sala, Dr. Roberto Namor, Dr. João Victor, Dr.a Rocicler Holanda e Ms. Allan Ranieri, por todos os momentos de descontração e discussões. Em especial aos amigos Dr. José Gadelha, Dr. Cristiano Balbino e Dr. Fellipe Campelo Rêgo por me iniciarem nos laboratórios, pela experiência e dicas compartilhadas durante os experimentos e discussões de resultados.

Ao Dr. Bruno Sousa e Dr. Antonio Cesar, pela disposição e paciência ao ajudar a solucionar problemas no laboratório.

Aos amigos, Wagner de Sena, Victor Nocrato, Pedro Henrique, Juan Simon, Mayra Alexandra, Cintia Raquel, Francisco Nailson, Thiago Moura, Marciano Rufino, Luciano Aguiar, José Avelar, Raphaela Lima, Adrya Cordeiro e Dr. Augusto Placido pelas discussões e momentos de descontração dentro e fora dos laboratórios.

Aos funcionários da oficina mecânica da UFC, por estarem sempre de prontidão na manutenção e desenvolvimento de equipamentos.

Aos funcionários do Departamento de Física da UFC pelo trabalho realizado durante anos, proporcionando excelência ao departamento, em especial para Rejane e Ana Cleide por todo o trabalho realizado na secretaria da Pós- graduação em Física.

Ao CENAPAD-SP pelas facilidades para a realização dos cálculos DFT através do projeto 373.

Aos órgãos de fomento CNPq, CAPES e FUNCAP pelo apoio financeiro, fornecido a mim e a todos os estudantes e professores do departamento.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001.

## RESUMO

Nesse estudo foi realizada uma análise estrutural e vibracional dos fármacos captopril ( $C_9H_{15}NO_3S$ ) e risperidona ( $C_{23}H_{27}FN_4O_2$ ). O primeiro foi o fármaco anti-hipertensivo inaugural do tipo inibidor da enzima conversora da angiotensina I em II (iECA), enquanto que o segundo é um antipsicótico atípico usado no tratamento da esquizofrenia. Para tal estudo fez-se o uso de cálculos da teoria do funcional da densidade (DFT) e técnicas experimentais de espectroscopia Raman em condições extremas de temperatura e pressão. Para o captopril realizou-se cálculos DFT para estudar a conformação molecular variando-se o ângulo diedro  $\omega$  (O4C18N6C15) em dois ambientes. Isso permitiu encontrar as estruturas de menores energias, possibilitando o cálculo das energias dos orbitais de fronteira (HOMO e LUMO) e das superfícies de potencial eletrostático para as estruturas obtidas. O estudo mostrou que, apesar de menos estável, a conformação *cis* do captopril apresenta orbitais ligantes e sítios de ataques nucleofílicos e eletrofílicos semelhantes ao confórmero *trans*. Também foram obtidos os espectros vibracionais teóricos e as assinaturas dos modos vibracionais. Os espectros teóricos, tanto do captopril quanto da risperidona, mostraram uma boa concordância com o espectro experimental, o que tornou possível a identificação e atribuição dos modos vibracionais de acordo com o valor de PED (distribuição de energia potencial). Ao realizar experimentos Raman variando a pressão até 6,7 GPa no captopril foi possível observar uma transição de fase estrutural entre 2 e 3 GPa. Antes da transição observou-se que os modos de estiramento C-O sofriam uma diminuição no número de onda, porém após a transição os modos voltam a deslocar-se para maiores números de onda, indicando um aumento no comprimento da ligação de hidrogênio relacionada aos átomos de oxigênio. Mudanças que pudessem ser associadas à ligação S-H...O não foram observadas. Para o captopril, estudos realizados variando-se a temperatura de 300 até 8 K e de 300 até 375 K, não indicaram nenhuma transição de fase estrutural, embora seja possível que o fármaco sofra uma mudança conformacional durante o resfriamento. Em nenhum dos três experimentos realizados no captopril foi observado mudança conformacional *trans* para *cis*. Quanto a risperidona, foi investigado que sob pressão o fármaco sofre uma transição de fase entre 0,59 e 0,92 GPa. As alterações nos espectros Raman apontam que a transição de fase envolve, possivelmente, o átomo O26 e conseqüente a ligação de hidrogênio formada por ele. As alterações nos modos vibracionais associados a várias regiões da molécula sugerem uma complexa mudança conformacional.

**Palavras-chave:** Captopril. Risperidona. Polimorfismo. Espectroscopia Raman. DFT.

## ABSTRACT

In this study, we performed a vibrational and structural study of medicines captopril ( $C_9H_{15}NO_3S$ ) and risperidone ( $C_{23}H_{27}FN_4O_2$ ). Captopril was the first anti-hypertensive medicine of the ACE inhibitor type, while risperidone is an atypical antipsychotic used in the treatment of schizophrenia. For this study, DFT calculations and experimental Raman spectroscopy techniques were used in extreme conditions of temperature and pressure. For captopril, DFT calculations were used to study the molecular conformation by rotating the dihedral angle  $\omega$  (O4C18N6C15) in two environments, searching for the lower energy structures. This allowed the calculation of the energies of the frontier orbitals (HOMO and LUMO) and to find the electrostatic potential surfaces for the structures obtained. The study showed that, although less stable, the *cis* conformation of captopril present ligand orbitals and possible sites of nucleophilic and electrophilic attack similar to the *trans* conformation. After obtaining the lowest energy molecular structure, we calculated the theoretical vibrational spectrum and the assignment of the normal modes. The theoretical spectra of both captopril and risperidone showed a good agreement with the experimental spectra, allowing the identification of the vibrational modes according to the PED (potential energy distribution) values. The Raman experiments on captopril for pressures up to 6.7 GPa indicate the occurrence of a structural phase transition between 2 and 3 GPa. Before the transition, the C-O stretching modes decrease their wavenumbers, however, after the transition the modes shift to higher wavenumbers, suggesting an increase in the length of the hydrogen bond related to the oxygen atoms. For captopril, we performed studies varying the temperature from 300 to 8 K and from 300 to 375K. In both experiments no structural phase transition was observed. However, in the Raman experiments at low temperature, some changes were observed in the modes that are related to atoms that participates of hydrogen bonds, indicating that the captopril may have undergone a conformational change during the cooling. In none of the three experiments carried out on captopril was observed a conformational change from *trans* to *cis*. Risperidone was investigated for pressures up to 6.7 GPa. The Raman spectra points to a phase transition between 0.6 and 0.9 GPa. Changes in the vibrational modes associated with several regions of the molecule indicate that the transition involves a complex conformational change as well as the hydrogen bond formed by the atom O26.

**Keywords:** Captopril. Risperidone. Polymorphism. Raman spectroscopy. DFT.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1.1 – Célula unitária do paracetamol: (a) forma ortorrômbica e (b) forma monoclinica. . . . .	20
Figura 1.2 – Forma molecular do captopril. Em marrom podemos encontrar os átomos de carbono, em azul está o átomo de nitrogênio, em vermelho os átomos de oxigênio, em amarelo encontramos o átomo de enxofre e em branco estão representados os átomos de hidrogênio. . . . .	22
Figura 1.3 – Forma <i>trans</i> e <i>cis</i> do captopril e representação do ângulo diedro $\omega$ . . .	23
Figura 1.4 – Estrutura molecular da risperidona. Os átomos em branco representam os hidrogênios, em marrom os carbonos, em vermelho estão os átomos de oxigênio, azul representam os átomos de nitrogênio e azul ciano é o átomo de flúor. . . . .	24
Figura 2.1 – Amostras de (a) captopril e (b) risperidona vistas de um microscópio com aumento de 4 vezes. . . . .	26
Figura 2.2 – Espectrômetro (a) LabRam HR e (b) Witec alpha 300. . . . .	27
Figura 2.3 – Componentes da célula de pressão: (a) Corpo; (b) Pistão; (c) Capô. . .	27
Figura 2.4 – Célula de pressão montada (a) e representação esquematizada mostrando os dois diamantes e um detalhe do compartimento da amostra (b). . .	28
Figura 2.5 – (a) Espectrômetro T64000, (b) criostato dedo frio e (c) forno Linkam CCR1000 utilizados nos experimentos de espectroscopia Raman variando a temperatura. . . . .	29
Figura 2.6 – Equipamentos (a) VERTEX 70v e (b) PLATINUM ATR usados nas medidas de espectroscopia no infravermelho. . . . .	30
Figura 2.7 – Difratorômetro (a) XPert Pro MPD e (b) Empyrean utilizados nos experimentos de difração de raios-X. . . . .	30
Figura 2.8 – Analisador Termogravimétrico Shimadzu DTG-60. . . . .	31
Figura 3.1 – Difratoograma de raios-X do captopril após refinamento. . . . .	33
Figura 3.2 – Célula unitária do captopril ao longo dos eixos <i>a</i> e <i>b</i> . . . . .	34
Figura 3.3 – Variação da energia mínima de otimização $\Delta E$ em função do ângulo diedro $\omega$ (O4C18N5C15) para o captopril na fase gasosa (linha azul) e em solução aquosa (linha laranja). . . . .	35
Figura 3.4 – Ângulo diedro $\Psi$ formado pelos átomos O1C6C7C9 no confórmero <i>trans</i> na (a) fase gasosa e em (b) solução aquosa. . . . .	36
Figura 3.5 – Orbitais de fronteira HOMO e LUMO do captopril para os confórmeros <i>trans</i> e <i>cis</i> em fase gasosa. . . . .	40
Figura 3.6 – Orbitais de fronteira HOMO e LUMO do captopril para os confórmeros <i>trans</i> e <i>cis</i> em solução aquosa. . . . .	40

Figura 3.7 – Mapas de potenciais eletrostáticos dos confórmeros (a) <i>trans</i> e (b) <i>cis</i> do captopril na fase gasosa e (c) <i>trans</i> e (d) <i>cis</i> do captopril em solução aquosa. . . . .	42
Figura 3.8 – Espectros Raman calculados em (a) fase gasosa e em (b) solução aquosa e espectro de absorção em (c) fase gasosa e em (d) solução aquosa dos confórmeros <i>cis</i> (azul), <i>trans</i> (vermelho) comparados com os espectros experimentais obtidos do cristal de captopril (preto). . . . .	45
Figura 3.9 – Espectro Raman do captopril na região espectral da captopril entre 20 e 1240 $\text{cm}^{-1}$ em condições ambiente. . . . .	47
Figura 3.10 – Representação do modo de estiramento S28-C21 em 654 $\text{cm}^{-1}$ . . . . .	48
Figura 3.11 – Representações das vibrações dos modos centrados próximos a 727, 741 e 767 $\text{cm}^{-1}$ . . . . .	48
Figura 3.12 – Representações das vibrações dos modos centrados próximos a 904 e 913 $\text{cm}^{-1}$ . . . . .	49
Figura 3.13 – Espectro Raman do captopril na região espectral da captopril entre 1230 e 1800 $\text{cm}^{-1}$ em condições ambiente. . . . .	50
Figura 3.14 – Representação da vibração do modo próximo a 1449 $\text{cm}^{-1}$ . . . . .	50
Figura 3.15 – Representações dos modos de estiramento C-O próximos a 1604 e 1746 $\text{cm}^{-1}$ . . . . .	51
Figura 3.16 – Espectro Raman do captopril na região espectral do captopril entre 2400 e 3300 $\text{cm}^{-1}$ em condições ambiente. . . . .	52
Figura 3.17 – Representações dos modos de estiramento S-H e C21-H próximos a 2568 e 2945 $\text{cm}^{-1}$ . . . . .	52
Figura 4.1 – (a) Evolução dos espectros Raman do captopril de 1 atm até 6,7 GPa e (b) número de onda versus pressão para os modos entre 20 e 500 $\text{cm}^{-1}$ . . . . .	58
Figura 4.2 – Comparação dos espectros Raman do captopril entre (a) compressão e (b) descompressão da região entre 20 e 500 $\text{cm}^{-1}$ . A cor preta mostra os espectros antes da primeira descontinuidade, azul e vermelha representam os espectros após a primeira e segunda descontinuidade. . . . .	59
Figura 4.3 – (a) Evolução do espectro do captopril de 1 atm até 6,7 GPa e (b) número de onda versus pressão para os modos entre 550 e 800 $\text{cm}^{-1}$ . . . . .	60
Figura 4.4 – (a) Evolução dos espectros Raman do captopril de 1 atm até 6,7 GPa e (b) número de onda versus pressão para os modos entre 750 e 1250 $\text{cm}^{-1}$ . . . . .	62
Figura 4.5 – Comparação dos espectros Raman do captopril entre (a) compressão e (b) descompressão da região entre 500 e 1200 $\text{cm}^{-1}$ . AA cor preta mostra os espectros antes da primeira descontinuidade, azul e vermelha representam os espectros após a primeira e segunda descontinuidade. . . . .	63
Figura 4.6 – (a) Evolução dos espectros Raman do captopril de 1 atm até 6,7 GPa e (b) número de onda versus pressão para os modos entre 1420 e 1850 $\text{cm}^{-1}$ . . . . .	64

Figura 4.7 – Comparação dos espectros Raman do captopril entre (a) compressão e (b) descompressão da região entre 1420 e 1850 $\text{cm}^{-1}$ . A cor preta mostra os espectros antes da primeira descontinuidade, azul e vermelha representam os espectros após a primeira e segunda descontinuidade. . . . .	65
Figura 4.8 – (a) Evolução dos espectros Raman do captopril de 1 atm até 6,7 GPa e a direita (b) número de onda versus pressão para os modos entre 2500 e 3300 $\text{cm}^{-1}$ . . . . .	66
Figura 5.1 – (a) Espectros Raman do captopril na faixa espectral 80 - 500 $\text{cm}^{-1}$ para a temperatura variando de 300 a 8 K; (b) Gráfico do número de onda <i>vs.</i> temperatura dos modos que aparecem na região espectral entre 80 e 500 $\text{cm}^{-1}$ . . . . .	71
Figura 5.2 – (a) Espectros Raman do captopril na faixa espectral 500 - 820 $\text{cm}^{-1}$ para a temperatura variando de 300 a 8 K; (b) Gráfico do número de onda <i>vs.</i> temperatura dos modos que aparecem na região espectral entre 500 e 820 $\text{cm}^{-1}$ . . . . .	73
Figura 5.3 – (a) Espectros Raman do captopril na faixa espectral 840 - 1150 $\text{cm}^{-1}$ para a temperatura variando de 300 a 8 K; (b) Gráfico do número de onda <i>vs.</i> temperatura dos modos que aparecem na região espectral entre 840 e 1150 $\text{cm}^{-1}$ . . . . .	74
Figura 5.4 – (a) Espectros Raman do captopril na faixa espectral 1150 - 1800 $\text{cm}^{-1}$ para a temperatura variando de 300 a 8 K; (b) Gráfico do número de onda <i>vs.</i> temperatura dos modos que aparecem na região espectral entre 1150 e 1800 $\text{cm}^{-1}$ . . . . .	75
Figura 5.5 – (a) Espectros Raman do captopril na faixa espectral 2500 - 3100 $\text{cm}^{-1}$ para a temperatura variando de 300 a 8 K; (b) Gráfico do número de onda <i>vs.</i> temperatura dos modos que aparecem na região espectral entre 2500 e 3100 $\text{cm}^{-1}$ . . . . .	77
Figura 6.1 – Difratogramas de raios-X do captopril variando a temperatura entre 30 e 108 $^{\circ}\text{C}$ . . . . .	81
Figura 6.2 – Variação dos parâmetros de rede e volume para o cristal de captopril. . . . .	82
Figura 6.3 – Curva DTA e TG para o captopril. . . . .	83
Figura 6.4 – (a) Espectros Raman do captopril na faixa espectral 80 - 500 $\text{cm}^{-1}$ para a temperatura variando de 300 a 380 K; (b) Gráfico do número de onda <i>vs.</i> temperatura dos modos que aparecem na região espectral entre 80 e 500 $\text{cm}^{-1}$ . . . . .	84
Figura 6.5 – (a) Espectros Raman do captopril na faixa espectral 500 - 820 $\text{cm}^{-1}$ para a temperatura variando de 300 a 380 K; (b) Gráfico do número de onda <i>vs.</i> temperatura dos modos que aparecem na região espectral entre 500 e 820 $\text{cm}^{-1}$ . . . . .	85

Figura 6.6 – (a) Espectros Raman do captopril na faixa espectral 840 - 1150 $\text{cm}^{-1}$ para a temperatura variando de 300 a 380 K; (b) Gráfico do número de onda <i>vs.</i> temperatura dos modos que aparecem na região espectral entre 840 e 1150 $\text{cm}^{-1}$ . . . . .	86
Figura 6.7 – (a) Espectros Raman do captopril na faixa espectral 1150 - 1800 $\text{cm}^{-1}$ para a temperatura variando de 300 a 380 K; (b) Gráfico do número de onda <i>vs.</i> temperatura dos modos que aparecem na região espectral entre 1150 e 1800 $\text{cm}^{-1}$ . . . . .	88
Figura 6.8 – (a) Espectros Raman do captopril na faixa espectral 2500 - 3100 $\text{cm}^{-1}$ para a temperatura variando de 300 a 380 K; (b) Gráfico do número de onda <i>vs.</i> temperatura dos modos que aparecem na região espectral entre 2500 e 3100 $\text{cm}^{-1}$ . . . . .	89
Figura 7.1 – Difratoograma de raios-X da risperidona. . . . .	92
Figura 7.2 – Célula unitária da risperidona vista ao longo dos eixos <i>a</i> e <i>b</i> . . . . .	93
Figura 7.3 – Estrutura molecular da risperidona separada em regiões. . . . .	94
Figura 7.4 – Espectro experimental (preto) Raman e Infravermelho da risperidona em comparação com o espectro teórico (vermelho). . . . .	98
Figura 7.5 – Espectro Raman da risperidona na região espectral entre 800 e 1270 $\text{cm}^{-1}$ . . . . .	99
Figura 7.6 – Representação vibracional do modo centrado em 307 $\text{cm}^{-1}$ . . . . .	100
Figura 7.7 – Espectro Raman da risperidona na região espectral entre 400 e 800 $\text{cm}^{-1}$ . . . . .	101
Figura 7.8 – Representações das vibrações dos modos 24 e 25. As setas vermelhas indicam o movimento do modo 24, enquanto que as setas azuis representam o movimento do modo 25. . . . .	102
Figura 7.9 – Modo de estiramento O-N centrado em 785 $\text{cm}^{-1}$ . . . . .	102
Figura 7.10 – Espectro Raman na região espectral da risperidona entre 800 e 1280 $\text{cm}^{-1}$ . . . . .	103
Figura 7.11 – Modo de estiramento do grupo etil (região III). . . . .	103
Figura 7.12 – Espectro Raman na região espectral da risperidona entre 1250 e 1700 $\text{cm}^{-1}$ . . . . .	104
Figura 7.13 – Representações das vibrações dos modos 70 (setas vermelhas) e 71 (setas azuis). . . . .	105
Figura 7.14 – Espectro Raman na região espectral da risperidona entre 2700 e 3150 $\text{cm}^{-1}$ . . . . .	105
Figura 7.15 – Representações das vibrações dos modos 84 e 85. . . . .	106
Figura 8.1 – Espectro Raman da risperidona no intervalo de 60-350 $\text{cm}^{-1}$ no intervalo de pressão entre 0,01 e 6,74 GPa. . . . .	114

Figura 8.2 – Variação do número de onda para os modos vibracionais da risperidona no intervalo espectral 60-350 $\text{cm}^{-1}$ quando variada a pressão de 0,01 até 6,74 GPa. . . . .	115
Figura 8.3 – Espectro Raman da risperidona no intervalo espectral de 350-700 $\text{cm}^{-1}$ no intervalo de pressão entre 0,01 e 6,74 GPa. . . . .	116
Figura 8.4 – Variação do número de onda para os modos vibracionais da risperidona no intervalo espectral 350-700 $\text{cm}^{-1}$ quando variada a pressão de 0,01 até 6,74 GPa. . . . .	117
Figura 8.5 – Espectro Raman da risperidona no intervalo espectral de 700-950 $\text{cm}^{-1}$ no intervalo de pressão entre 0,01 e 6,74 GPa. . . . .	119
Figura 8.6 – Variação do número de onda para os modos vibracionais da risperidona no intervalo espectral 700-950 $\text{cm}^{-1}$ quando variada a pressão de 0,01 até 6,74 GPa. . . . .	120
Figura 8.7 – Espectro Raman da risperidona no intervalo espectral de 950-1270 $\text{cm}^{-1}$ no intervalo de pressão entre 0,01 e 6,74 GPa. . . . .	121
Figura 8.8 – Variação do número de onda para os modos vibracionais da risperidona no intervalo espectral 950-1270 $\text{cm}^{-1}$ quando variada a pressão de 0,01 até 6,74 GPa. . . . .	122
Figura 8.9 – Variação do número de onda para os modos vibracionais da risperidona no intervalo espectral 1370-1670 $\text{cm}^{-1}$ quando variada a pressão de 0,01 até 6,74 GPa. . . . .	123
Figura 8.10 – Variação do número de onda para os modos vibracionais da risperidona no intervalo espectral 1370-1670 $\text{cm}^{-1}$ quando variada a pressão de 0,01 até 6,74 GPa. . . . .	124
Figura 8.11 – Variação do número de onda para os modos vibracionais da risperidona no intervalo espectral 2700-3150 $\text{cm}^{-1}$ quando variada a pressão de 0,01 até 6,74 GPa. . . . .	125
Figura 8.12 – Variação do número de onda para os modos vibracionais da risperidona no intervalo espectral 2700-3150 $\text{cm}^{-1}$ quando variada a pressão de 0,01 até 6,74 GPa. . . . .	126
Figura C.1 – Evolução da banda de emissão do rubi em valores absolutos em função do aumento da pressão no experimento envolvendo o captopril. . . . .	157
Figura C.2 – Evolução da banda de emissão do rubi em valores absolutos em função do aumento da pressão no experimento envolvendo a risperidona. . . . .	158

## LISTA DE TABELAS

Tabela 3.1 – Ligações de hidrogênio presentes no captopril. . . . .	34
Tabela 3.2 – Parâmetros estruturais do captopril obtidos experimentalmente e por cálculo DFT. . . . .	37
Tabela 3.3 – Energia dos orbitais HOMO e LUMO, <i>gap</i> de energia entre eles e descritores químicos potencial químico ( $\mu$ ), eletronegatividade ( $\chi$ ), dureza global ( $\eta$ ), global <i>softness</i> (S) e índice eletrofílico ( $\varpi$ ) para os confórmeros encontrados na Figura 3.3. . . . .	39
Tabela 3.4 – Tabela de caracteres do grupo $D_2$ . . . . .	44
Tabela 3.5 – Números de onda calculados e escalonados, números de onda Raman e IR experimentais em unidades por centímetro ( $\text{cm}^{-1}$ ) e classificação dos modos normais de vibração do captopril com PED. . . . .	53
Tabela 4.1 – Coeficientes de ajuste linear para os modos vibracionais do captopril quando submetidos a altas pressões. Onde P é dado em GPa, $\omega$ em $\text{cm}^{-1}$ e $\alpha$ em $\text{cm}^{-1}/\text{GPa}$ . . . . .	67
Tabela 5.1 – Coeficientes de ajustes obtidos por meio da equação 5.1 para os modos vibracionais do captopril quando submetidos a baixa temperaturas. . . . .	79
Tabela 6.1 – Coeficientes de ajustes obtidos por meio da equação 5.1 para os modos vibracionais do captopril quando submetidos a altas temperaturas. . . . .	90
Tabela 7.1 – Parâmetros estruturais experimentais e teóricos da risperidona. . . . .	95
Tabela 7.2 – Tabela de caracteres do grupo $C_{2h}$ . . . . .	98
Tabela 7.3 – Números de onda calculados e escalonados, números de onda Raman experimental em unidades de inverso de centímetro ( $\text{cm}^{-1}$ ) e classificação dos modos normais de vibração da risperidona com PED. . . . .	107
Tabela 8.1 – Coeficientes de ajuste linear para os modos da risperidona encontrados no intervalo de pressão entre 0,01 e 6,7 GPa, $\omega$ e $\omega_0$ são dados em $\text{cm}^{-1}$ e $\alpha$ em $\text{cm}^{-1}/\text{GPa}$ . . . . .	128
Tabela B.1 – Diferença entre o método HF e DFT. A Tabela foi adaptada das referências [123, 124]. . . . .	156
Tabela D.1 – Assinatura dos modos normais encontrados para o confórmero <i>trans</i> na fase gasosa. . . . .	159
Tabela D.2 – Assinatura dos modos normais encontrados para o confórmero <i>cis</i> na fase gasosa. . . . .	162
Tabela D.3 – Assinatura dos modos normais encontrados para o confórmero <i>trans</i> em solução aquosa. . . . .	165
Tabela D.4 – Assinatura dos modos normais encontrados para o confórmero <i>cis</i> em solução aquosa. . . . .	168

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b>	<b>18</b>
1.1	Captopril	21
1.2	Risperidona	23
<b>2</b>	<b>PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS</b>	<b>26</b>
2.1	Medidas de espectroscopia Raman	26
2.2	Medidas de espectroscopia no Infravermelho	29
2.3	Medidas de difração de Raios-X	30
2.4	Medidas de Análise Térmica Diferencial (DTA) e Análise Termogravimétrica (TG)	31
2.5	Cálculos computacionais	32
<b>3</b>	<b>PROPRIEDADES ESTRUTURAIS E VIBRACIONAIS DO CAPTOPRIL EM CONDIÇÕES AMBIENTES</b>	<b>33</b>
3.1	Análise estrutural e conformacional	33
3.2	Teoria do orbital molecular (HOMO/LUMO)	38
3.3	Análise vibracional do captopril	43
3.3.1	Região entre 20 e 1230 $\text{cm}^{-1}$	46
3.3.2	Região entre 1230 e 1800 $\text{cm}^{-1}$	49
3.3.3	Região entre 2400 e 3300 $\text{cm}^{-1}$	51
<b>4</b>	<b>PROPRIEDADES VIBRACIONAIS DO CAPTOPRIL SOB ALTAS PRESSÕES</b>	<b>56</b>
4.1	Região espectral entre 30 e 500 $\text{cm}^{-1}$	56
4.2	Região espectral entre 550 e 800 $\text{cm}^{-1}$	59
4.3	Região espectral entre 750 e 1250 $\text{cm}^{-1}$	61
4.4	Região espectral entre 1420 e 3300 $\text{cm}^{-1}$	63
<b>5</b>	<b>PROPRIEDADES VIBRACIONAIS DO CAPTOPRIL EM BAIXAS TEMPERATURAS</b>	<b>70</b>
5.1	Região espectral entre 80 e 500 $\text{cm}^{-1}$	70
5.2	Região espectral entre 500 e 820 $\text{cm}^{-1}$	72
5.3	Região espectral entre 840 e 1150 $\text{cm}^{-1}$	73
5.4	Região espectral entre 1150 e 1800 $\text{cm}^{-1}$	74
5.5	Região espectral entre 2560 e 3050 $\text{cm}^{-1}$	76
<b>6</b>	<b>PROPRIEDADES VIBRACIONAIS DO CAPTOPRIL SOB ALTAS TEMPERATURAS</b>	<b>81</b>

<b>6.1</b>	<b>Difração de Raios-X</b>	<b>81</b>
<b>6.2</b>	<b>Análise térmica</b>	<b>82</b>
<b>6.3</b>	<b>Espectroscopia Raman</b>	<b>83</b>
6.3.1	Região espectral entre 80 e 500 $\text{cm}^{-1}$	83
6.3.2	Região espectral entre 500 e 820 $\text{cm}^{-1}$	84
6.3.3	Região espectral entre 840 e 1150 $\text{cm}^{-1}$	86
6.3.4	Região entre 1150 e 1800 $\text{cm}^{-1}$	87
6.3.5	Região entre 2560 e 3050 $\text{cm}^{-1}$	88
<b>7</b>	<b>PROPRIEDADES ESTRUTURAIS E VIBRACIONAIS DA RISPERIDONA EM CONDIÇÕES AMBIENTES</b>	<b>92</b>
7.1	Análise estrutural	92
7.2	Análise vibracional da risperidona	97
<b>8</b>	<b>PROPRIEDADES VIBRACIONAIS DA RISPERIDONA SOB ALTAS PRESSÕES</b>	<b>113</b>
8.1	Região espectral entre 60 e 700 $\text{cm}^{-1}$	113
8.2	Região espectral entre 700 e 1270 $\text{cm}^{-1}$	118
8.3	Região espectral entre 1370 e 3150 $\text{cm}^{-1}$	122
<b>9</b>	<b>CONCLUSÃO</b>	<b>133</b>
	<b>REFERÊNCIAS</b>	<b>135</b>
	<b>APÊNDICE A – TEORIA DO ESPALHAMENTO RAMAN</b>	<b>148</b>
A.1	Tratamento clássico	148
A.2	Tratamento quântico	149
	<b>APÊNDICE B – TEORIA DO FUNCIONAL DE DENSIDADE (DFT)</b>	<b>155</b>
	<b>APÊNDICE C – EVOLUÇÃO DA BANDA DE EMISSÃO DO RUBI</b>	<b>157</b>
C.1	Experimento de pressão do captopril	157
C.2	Experimento de pressão da risperidona	158
	<b>APÊNDICE D – CLASSIFICAÇÃO DOS MODOS NORMAIS DOS CONFÓRMEROS <i>TRANS</i> E <i>CIS</i></b>	<b>159</b>
D.1	Confórmero <i>Trans</i> em fase gasosa do captopril	159
D.2	Confórmero <i>Cis</i> em fase gasosa do captopril	162
D.3	Confórmero <i>Trans</i> em solução aquosa do captopril	165
D.4	Confórmero <i>Cis</i> em solução aquosa do captopril	168

	<b>APÊNDICE E – PRODUÇÃO BIBLIOGRÁFICA DURANTE O PE-</b>	
	<b>RÍODO DE DOUTORADO . . . . .</b>	<b>171</b>
<b>E.1</b>	<b>Artigos Publicados em periódicos referentes à tese . . . . .</b>	<b>171</b>
<b>E.2</b>	<b>Artigos publicados durante o período de doutorado . . . . .</b>	<b>171</b>

## 1 INTRODUÇÃO

Materiais farmacêuticos, assim como cristais moleculares, são formados por interações intramoleculares (ligações covalentes ou iônicas) que mantêm grupos atômicos unidos para formar unidades moleculares, e interações intermoleculares (ligações de hidrogênio, na sua maioria), que mantêm as moléculas interagindo umas com as outras. Tais interações podem ser sensíveis à mudanças termodinâmicas, como pressão e temperatura, o que possibilita a formação de polimorfos. Um polimorfo é uma fase cristalina sólida de um determinado composto resultante de ao menos dois arranjos diferentes da molécula desse composto [1–4]. É estimado que mais de 50% dos princípios ativos dos medicamentos apresentam mais de uma forma polimórfica [2,5]. O fenômeno do polimorfismo é importante na indústria farmacêutica, visto que materiais que apresentam diferentes formas estruturais apresentam diferentes propriedades físico-químicas. Propriedades elétricas e ópticas, dureza, ponto de fusão, pressão de vapor, solubilidade, densidade, estabilidade química e comportamento térmico são exemplos de características que apresentam divergências em formas cristalinas diferentes de um mesmo composto [4,6–9]. Tais propriedades afetam o processo de produção, estocagem e bioviabilidade do medicamento, fazendo com que muitas companhias farmacêuticas invistam cada vez mais na busca por polimorfismo de fármacos [9–11].

Embora os materiais possam coexistir em duas ou mais formas polimórficas, somente uma delas é a forma termodinamicamente mais estável a uma dada temperatura e pressão. As demais formas cristalinas, termodinamicamente instáveis naquelas condições, tendem a se converter com o passar do tempo à forma mais estável [6,12]. A fase estável está associada com o mínimo de energia livre sob condições termodinâmicas específicas [12]. Para assegurar a qualidade do produto é preferível utilizar a forma termodinamicamente mais estável. A não ser que em condições de armazenamento um material possa apresentar uma forma metaestável ou amorfa que mostre estabilidade química e física, nesse caso é preferível utilizar uma dessas formas para melhorar a dissolução ou desempenho do fármaco [2,10]. A alta solubilidade dos materiais amorfos é devido à alta energia e mobilidade das moléculas comparadas aos sólidos cristalinos, porém a alta energia e mobilidade podem tornar o sólido amorfo instável [2]. Nesse quesito vem crescendo o interesse por cocristais farmacêuticos, uma vez que o cocrystal pode apresentar uma melhor solubilidade sem abrir mão da estabilidade estrutural [2,13–15].

O polimorfismo nem sempre é uma solução como é o caso do ritonavir, medicamento utilizado para tratar infecções pelo vírus HIV. No início de sua produção parecia apresentar apenas uma fase monoclinica, a forma I. Tal forma foi formulada em cápsula contendo o fármaco dissolvido em uma solução hidroalcoólica. Porém, após dois anos do lançamento, vários lotes do medicamento começaram a falhar. As avaliações do lote mostraram que

uma segunda forma do fármaco havia precipitado, forma II. Essa forma mostrou ser termodinamicamente mais estável e 50 % menos solúvel que a forma I e o lote teve que ser afastado do mercado, gerando prejuízo para a empresa detentora da patente do fármaco [16,17]. Há também o caso em que as propriedades dos polimorfos pouco diferem, como é para a ranitidina<sup>1</sup>, onde os dois polimorfos do fármaco apresentam semelhantes propriedades em termos de bioviabilidade e eficácia terapêutica. As duas formas são comercializadas e utilizadas para o tratamento de sintomas de doenças gastrointestinais como gastrite, refluxo e úlcera [7,18].

Disso pode-se entender a importância pela busca por novas formas polimórficas em fármacos, além de que pelas leis de patente é considerado como nova patente qualquer fármaco que apresenta uma nova forma polimórfica. Se tal forma apresentar vantagens em termos de propriedades físico-químicas e realce na bioeficácia, essa forma pode ser entendida como novo fármaco [19].

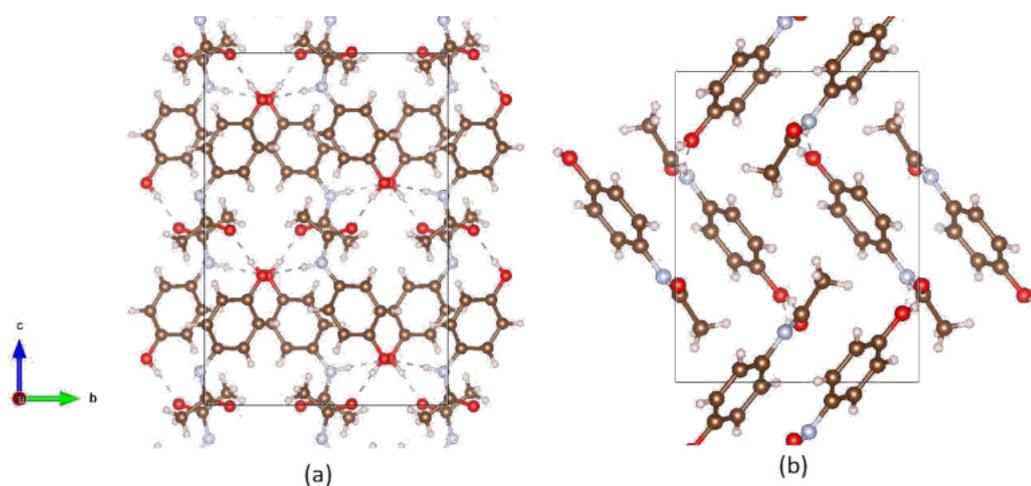
Durante a produção de um fármaco até a sua disponibilidade, ele é exposto a diferentes temperaturas, pressões e mudanças na umidade, o que pode induzir uma transição de fase. Tal mudança pode acontecer, por exemplo, durante a moagem e durante o processo de formação de *tableting* [9–11]. A moagem é usada para reduzir o tamanho da partícula e garantir uma homogeneidade do fármaco, facilitando as outras etapas de produção. Geralmente, durante esse processo, é gerado calor na amostra ou até mesmo estresse devido a impactos mecânicos localizados, o que pode induzir transições de fase [10,11]. Além disso, a moagem pode causar alguns defeitos no cristal, como fraturas e deslocamentos, se o número de defeitos for muito grande pode causar a perda de simetria formando um material amorfo [10]. Durante o processo de *tableting* ou encapsulamento do fármaco, o material fica sujeito a uma pressão de até 0,2 GPa em um curto intervalo de tempo, menos de 1 segundo. Apesar de ser uma pressão relativamente baixa e em um curto intervalo de tempo, alguns materiais apresentaram transições de fase durante esse processo, como é o caso da cafeína, fostedil, carbamazepina dihidratada e clorpropamida [10,11,20].

As fases de um material são caracterizadas por propriedades termodinâmicas como pressão, temperatura, volume e energia. Além disso, a fase mais estável está sempre associada ao mínimo de energia livre sob condições termodinâmicas específicas. Quando temperatura ou pressão atuam em um sistema, a energia livre varia de forma suave e contínua. Quando tais variações de energia são associadas com mudanças na estrutura é dito ocorrer uma transição de fase estrutural. Enquanto a variação de pressão provoca uma compressão das distâncias interatômicas e moleculares, os efeitos de temperatura estão relacionados à população de fônons e aos coeficientes de expansão térmica do

<sup>1</sup> Em janeiro de 2020 a ANVISA proibiu a comercialização da ranitidina no Brasil, pois em sua composição contém substâncias que poderiam ser cancerígenas.

material [12, 21–23]. Técnicas de espectroscopia vibracional juntamente com difração de raios-X variando-se pressão e temperatura são técnicas que podem ser utilizadas para identificação de novas fases polimórficas, possibilitando um melhor entendimento das interações moleculares e ligações cristalinas [1, 9–12, 21, 24]. O paracetamol por exemplo, é um fármaco que apresenta várias fases com diferentes propriedades que foram descobertas e estudadas por meio de experimentos de espectroscopia vibracional e difração de raios-X. Por exemplo, a fase I (monoclínica) necessita de alguns aditivos e processos alternativos para que sejam formados *tablets*, já a fase II (ortorrômbica) pode ser comprimida diretamente [25–28]. Além dessas duas fases citadas, o paracetamol apresenta outras três formas polimórficas, das quais uma é metaestável (forma III) [26]. Um experimento de difração de raios-X foi realizado para comparar os efeitos de pressão nos polimorfos I (monoclínico) e II (ortorrômbico); no experimento a pressão nas amostras foi elevada até aproximadamente 4 GPa [26, 28]. No experimento foi possível observar que as duas formas sofrem compressão de diferentes maneiras: enquanto a forma II sofre uma compressão isotrópica, a forma I sofre uma compressão anisotrópica. Tais diferenças foram explicadas devido à forma como as moléculas estão agrupadas na célula unitária; enquanto que na forma ortorrômbica as moléculas formam camadas, na forma monoclínica elas estão entrelaçadas [28], como mostra a Figura 1.1, Adaptada das referências [29] e [30]. No mesmo experimento foi possível observar que a forma II não sofre nenhuma transição de fase quando a pressão é elevada até 4 GPa. Porém, quando a fase monoclínica é submetida a tal pressão é possível notar uma mistura entre a fase I e a fase II [26].

Figura 1.1 – Célula unitária do paracetamol: (a) forma ortorrômbica e (b) forma monoclínica.



Em outro experimento, envolvendo espectroscopia Raman sob pressões de até 23 GPa [25] foi possível observar a mistura das fases I e II entre 4,8 e 6,7 GPa e, após essa pressão, apenas a fase II foi observada. Elevando ainda mais a pressão até 8,1 GPa foi possível

observar algumas alterações no espectro Raman, como o surgimento e o desaparecimento de alguns modos, além do amolecimento de um modo envolvendo estiramento C=O, indicando uma provável alteração nos comprimentos das ligações de hidrogênio. Tais alterações indicaram a transição da fase II para a fase IV. A última transição de fase encontrada inicia-se próximo a 11 GPa e finaliza-se em 15,5 GPa. Há ainda o caso do topiramato, medicamento usado no tratamento para epilepsia, no qual foi aplicada uma pressão de até 10,8 GPa. Entretanto não foi possível observar uma transição de fase apenas com uso da espectroscopia Raman, embora tenha sido possível notar o início de um processo de amorfização à pressões mais altas [31]. Também observou-se uma possível compressão anisotrópica na direção em que estavam dispostas as ligações de hidrogênio, tal qual ocorreu com o paracetamol [26, 28]. O polimorfismo também foi estudado em outros fármacos, como por exemplo o haloperidol [32], o piracetam [33] e a clorpropamida [34–36] dentre outros. As referências [1] e [2] trazem tabelas de inúmeros fármacos que tiveram sua estabilidade estrutural estudada, nelas o leitor poderá encontrar as técnicas utilizadas no estudo e os resultados obtidos.

Nesse trabalho iremos relatar resultados de experimentos variando pressão em dois fármacos: (I) captopril, o primeiro inibidor da enzima conversora da angiotensina I em II que é um dos fármacos mais utilizados no tratamento para hipertensão; e na (II) risperidona, um antipsicótico atípico usado no tratamento de sintomas da esquizofrenia. Ainda em relação ao captopril foi possível realizar experimentos variando-se a temperatura, além de uma análise conformacional de suas moléculas por meio de cálculos de DFT.

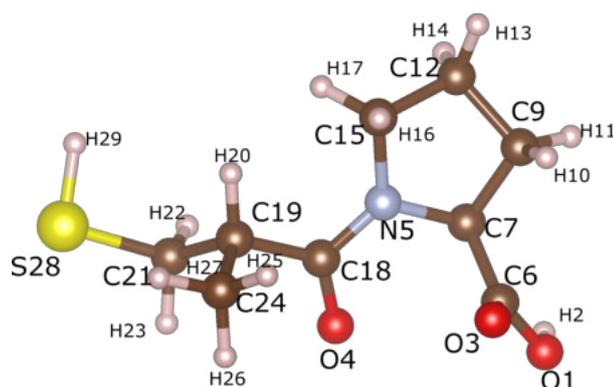
## 1.1 Captopril

A criação dos inibidores da enzima conversora da angiotensina I em II (ECA) se deu inicialmente por volta de 1949 quando o professor Maurício Rocha e Silva estudando o veneno da jararaca notou que em conjunto com a tripsina agiam como um forte anti-hipertensivo, dando o nome de bradicinina. Já em 1960, o Dr. Sérgio Henrique Ferreira isolou um peptídeo do veneno da jararaca que potencializava o efeito da bradicinina. Em seu pós-doutorado em Londres passou a trabalhar com o professor John Robert Vane estudando os efeitos do extrato do veneno como inibidor ECA. Os estudos mostraram um potente efeito anti-hipertensivo do teprotídeo, um nonapeptídeo com estrutura Glu-Trp-Pro-Arg-Pro-Gln-Ile-Pro-Pro [37].

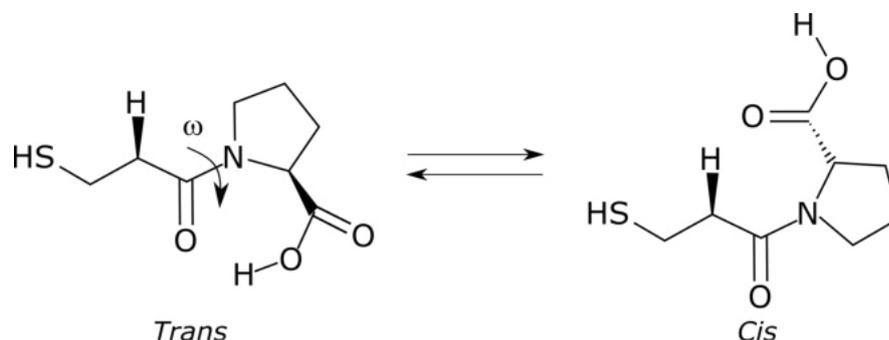
O captopril (Ácido (2S)-1-[(2S)-2-metil-3-sulfanilpropanoil] pirrolidino-2-carboxílico),  $C_9H_{15}NO_3S$ , foi sintetizado nos anos 70 por Ondetti *et. al.* por meio de derivados do nonapeptídeo [38] e se mostrou um potente inibidor da enzima conversora da angiotensina (ECA) I em II. Em seu trabalho, Ondetti sintetizou nove inibidores, dos nove compostos sintetizados a partir do nonapeptídeo, e o captopril foi o que apresentou melhor atividade

inibidora [37,38]. O enxofre foi acrescentado à composição molecular devido a facilidade do elemento se ligar à enzima por meio do zinco presente na enzima que deve ser inibida. O captopril passou a ser comercializado em 1977 e foi o primeiro inibidor ECA a ser comercializado. A partir dele outros inibidores foram descobertos, como o enalapril, lisinopril, quimapril, ramipril e benazepril [37,39]. Nos Estados Unidos o fármaco foi aprovado para comercialização em 1980 e é o único inibidor da ECA que contém o grupo tiol a ser aprovado para uso nos Estados Unidos [37]. Apesar de apresentar alguns efeitos adversos, como tosse frequente e gosto amargo na boca, é um dos fármacos mais consumidos no Brasil para o uso no tratamento de hipertensão [40]. O captopril pode ainda ser utilizado em tratamentos de insuficiência cardíaca, infarto do miocárdio e insuficiência renal. A Figura 1.2 mostra a estrutura molecular da substância.

Figura 1.2 – Forma molecular do captopril. Em marrom podemos encontrar os átomos de carbono, em azul está o átomo de nitrogênio, em vermelho os átomos de oxigênio, em amarelo encontramos o átomo de enxofre e em branco estão representados os átomos de hidrogênio.



É importante salientar que na composição do captopril está o aminoácido prolina. Há um estudo interessante envolvendo espectroscopia vibracional que diz respeito à conformação *cis-trans* da prolina pertencente ao captopril [41]. Sabe-se que peptídeos contendo a prolina normalmente apresentam um equilíbrio entre o número de isômeros *cis-trans* [42]. A conformação *cis-trans* está relacionada ao ângulo diedro  $\omega$  referente à ligação peptídica existentes nos polipeptídeos. A Figura 1.3 mostra as duas conformações do captopril, bem como a representação do ângulo diedro  $\omega$ . Quando esse ângulo é próximo de zero diz-se que o dipeptídeo está na conformação *cis*. A conformação *trans* acontece quando o ângulo diedro se aproxima de 180 graus.

Figura 1.3 – Forma *trans* e *cis* do captopril e representação do ângulo diedro  $\omega$ .

A conformação *trans* é mais comum em dipeptídeos que não contêm a prolina. Estima-se que 5 % dos peptídeos ligados a prolina são encontrados na conformação *cis*, enquanto que os peptídeos que não são ligados a prolina são encontrados em uma porção de aproximadamente 0,03 % na conformação *cis*. O fato de dipeptídeos serem encontrados com maior frequência na conformação *cis* quando ligada a prolina diz respeito à natureza cíclica da sua cadeia lateral o que possibilita que as duas conformações apresentem energias equivalentes [43]. A forma *trans* é a forma mais estável e ativa do captopril, com ponto de fusão em aproximadamente 106 °C, enquanto que a forma *cis* apresenta ponto de fusão em 86 °C [44]. As mudanças conformacionais *cis/trans* em polipeptídeos apresentam grandes aplicações como reguladores de alguns processos celulares agindo também na inibição de algumas atividades protéicas [45–50].

É possível por meio de espectroscopia Raman identificar em qual conformação o captopril se encontra. Segundo a referência [41], o modo referente ao estiramento pertencente ao grupo amida deve estar localizado entre 1630 e 1680  $\text{cm}^{-1}$ , enquanto que o modo referente ao grupo carboxílico deve estar localizado entre 1700 e 1730  $\text{cm}^{-1}$  caso a conformação do captopril seja *cis*. Em seu trabalho, Shun-li *et. al.* [41] observaram, por meio de análise de FT-IR em função da temperatura, que quando na conformação *trans* ao se aumentar a temperatura até 102°C a frequência de estiramento C=O pertencente ao grupo carboxílico e ao grupo amida deslocam-se, respectivamente, para uma região de menor número de onda e para uma região de maior número de onda. Isso sugeriria a mudança conformacional do isômero *trans* para o *cis*. Porém, com o resfriamento da amostra o isômero *cis* deve se transformar no isômero *trans* [41].

## 1.2 Risperidona

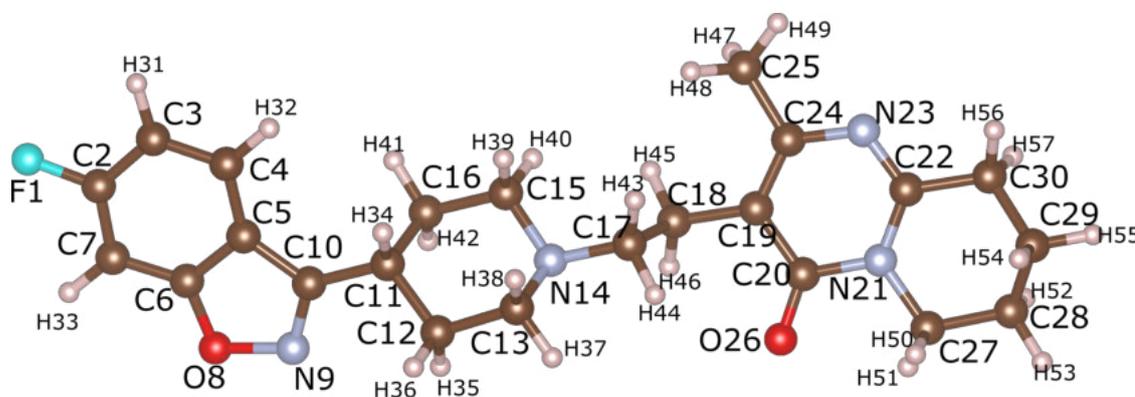
A esquizofrenia é uma doença mental crônica e incapacitante que afetam mais de 21 milhões de pessoas no mundo. No Brasil, estimasse que há cerca de 1,6 milhões de esquizofrênicos [51]. Os sintomas são divididos em dois grupos, os positivos e negativos.

Dentre os sintomas positivos estão delírios e alucinações; os sintomas positivos são algumas vezes chamados de sintomas psicóticos que levam a pessoa a perder o contato com a realidade, já os sintomas negativos se enquadram no retraimento social, apatia e alterações de afetividade [52, 53].

A esquizofrenia não tem cura, seu tratamento consiste na diminuição ou controle de seus sintomas. Para tal, faz-se uso de antipsicóticos. Sabe-se que os antipsicóticos atuam bloqueando os receptores de dopamina D2, apesar de que os receptores de dopamina D3 também são apontados como um dos alvos para o tratamento antipsicótico [54–57]. Porém, o bloqueio dos receptores de dopamina causa alguns efeitos adversos, dentre eles estão os efeitos extrapiramidais (distonia, acatisia, pseudoparkinsonismo e discinesia tardia), ganho de peso, prolactinemia e agranulocitos [52]. Assim, para diminuir os efeitos colaterais, foi desenvolvido uma nova família de fármaco antipsicótico, chamados de fármacos atípicos. Portanto, os fármacos antipsicóticos são divididos em dois tipos que são os fármacos (I) típicos e os (II) atípicos. Os antipsicóticos atípicos recebem esse nome pois, ao contrário dos fármacos típicos, eles fazem o bloqueio parcial dos receptores de dopamina, reduzindo ou até mesmo evitando os efeitos extrapiramidais [53].

Desenvolvida em 1988, a risperidona (4- [2- [4-(6-fluorobenzo[d]isoxazol-3-il) -1-piperidil]etil]-3-metil-2,6-diazabicyclo[4.4.0] deca-1,3-dien-5-ona) (Figura 1.4), é um dos antipsicóticos atípicos utilizados para tratar sintomas positivos e negativos da esquizofrenia. Em 2006 o fármaco foi liberado para o uso no tratamento de crianças e adolescentes diagnosticados com esquizofrenia e sintomas associados ao autismo [53, 58–60]. Apesar da eficácia e diminuição dos efeitos colaterais típicos, o tratamento usando risperidona apresentou outros efeitos colaterais, como ganho de peso, sonolência e cansaço [54, 59, 61, 62].

Figura 1.4 – Estrutura molecular da risperidona. Os átomos em branco representam os hidrogênios, em marrom os carbonos, em vermelho estão os átomos de oxigênio, azul representam os átomos de nitrogênio e azul ciano é o átomo de flúor.



Até agora, os estudos espectroscópicos envolvendo a risperidona estão relacionados

a comparações entre a risperidona pura e protonadas com o intuito de identificar os melhores sítios de interações do fármaco e polimorfismo em *tablets* [63–67].

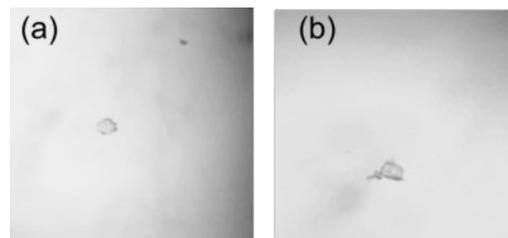
A presente tese está dividida da seguinte forma. O capítulo 1 consiste nessa introdução geral ao estudo que será apresentado. O capítulo 2 apresenta os procedimentos experimentais e o procedimento para realização dos cálculos computacionais. O capítulo 3 mostra os resultados e discussões da análise estrutural e vibracional do captopril em condições ambiente, incluindo resultados computacionais e experimentais. O capítulo 4 mostra os resultados e discussões dos experimentos de espectroscopia Raman do captopril em altas pressões. Já os capítulos 5 e 6 mostram, respectivamente, os resultados dos experimentos de baixas e altas temperaturas do captopril. No capítulo 7 mostramos uma análise estrutural e vibracional a respeito da risperidona em condições ambiente, enquanto que no capítulo 8 trazemos os resultados e discussões dos experimentos de espectroscopia Raman em altas pressões da risperidona. As conclusões e perspectivas futuras são apresentadas no capítulo 9.

## 2 PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS

Nesse capítulo faz-se uma descrição dos procedimentos experimentais utilizadas no estudo, incluindo-se a descrição dos equipamentos para as medidas de espectroscopia Raman, de espectroscopia no infravermelho, a célula de pressão para a realização de medidas de altas pressões, medidas de difração de raios-X, medidas de Análise Térmica Diferencial e Análise Termogravimetria. Finalmente descreve-se brevemente o procedimento utilizado para os cálculos computacionais.

As amostras foram obtidas comercialmente e não passaram por processo de recristalização após a aquisição. A Figura 2.1 mostra uma visão dos cristais do captopril e da risperidona a partir de um microscópio com aumento de 4 vezes.

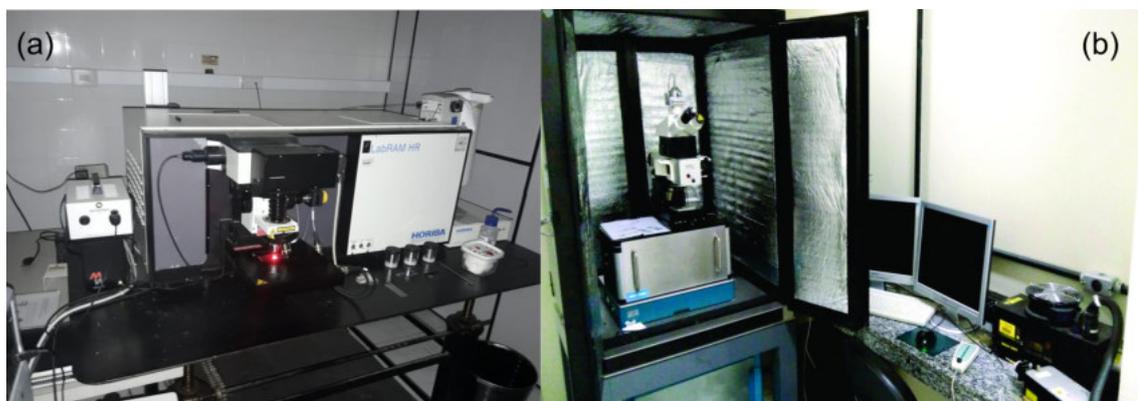
Figura 2.1 – Amostras de (a) captopril e (b) risperidona vistas de um microscópio com aumento de 4 vezes.



### 2.1 Medidas de espectroscopia Raman

Para o experimento de espectroscopia Raman em altas pressões para o captopril, foi utilizado o espectrômetro LabRam da HORIBA acoplado a um dispositivo de carga acoplada (CCD) resfriado com nitrogênio líquido. Para focalizar o laser na amostra foi utilizado um microscópio da marca Olympus com uma lente de distância focal 20 mm. Como fonte de excitação foi usado um laser operando no comprimento de onda 633 nm. Já nos experimentos envolvendo a risperidona foi utilizado o espectrômetro Witec alpha 300, com as mesmas condições em que foi realizado o experimento do captopril, porém com fonte de excitação operando no comprimento de onda 532 nm. A Figura 2.2 mostra os espectrômetros utilizados nos experimentos de altas pressões. Durante as medidas foram realizadas duas acumulações de 60 segundos cada.

Figura 2.2 – Espectrômetro (a) LabRam HR e (b) Witec alpha 300.



Para submeter a amostra à altas pressões foi usado o método estático utilizando uma célula de bigorna de diamante com membrana. Os métodos estáticos permitem manter a amostra sob altas pressões por tempo suficiente para o sistema atingir o equilíbrio termodinâmico [12]. A metodologia da célula de pressão consiste em posicionar a amostra entre dois diamantes, um fixo e outro móvel, para que sofra uma compressão por eles. O diamante móvel é deslocado devido à pressão exercida pelo gás de argônio que é aplicada à membrana. As Figuras 2.3 e 2.4 mostram a célula de pressão desmontada com seus componentes, montada e um desenho esquematizado. Os diamantes são fabricados para que a área de contato deles com o compartimento da amostra seja a menor possível, garantindo uma alta pressão ao aplicarmos pouca força. Estima-se que uma força de  $10^4$  N seja suficiente para gerar uma pressão superior a 100 GPa [12], embora o dispositivo utilizado no laboratório permita uma pressão máxima de 40 GPa.

Figura 2.3 – Componentes da célula de pressão: (a) Corpo; (b) Pistão; (c) Capô.

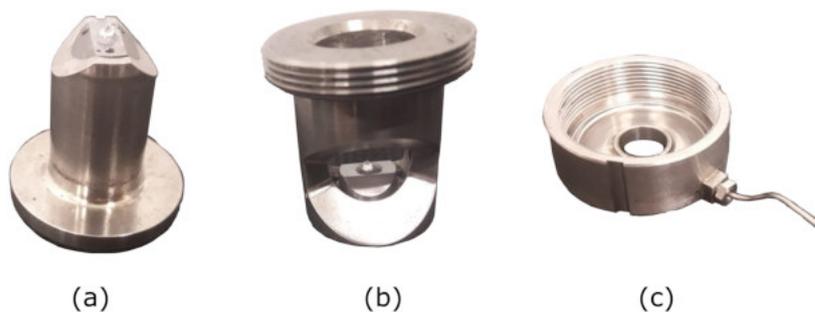
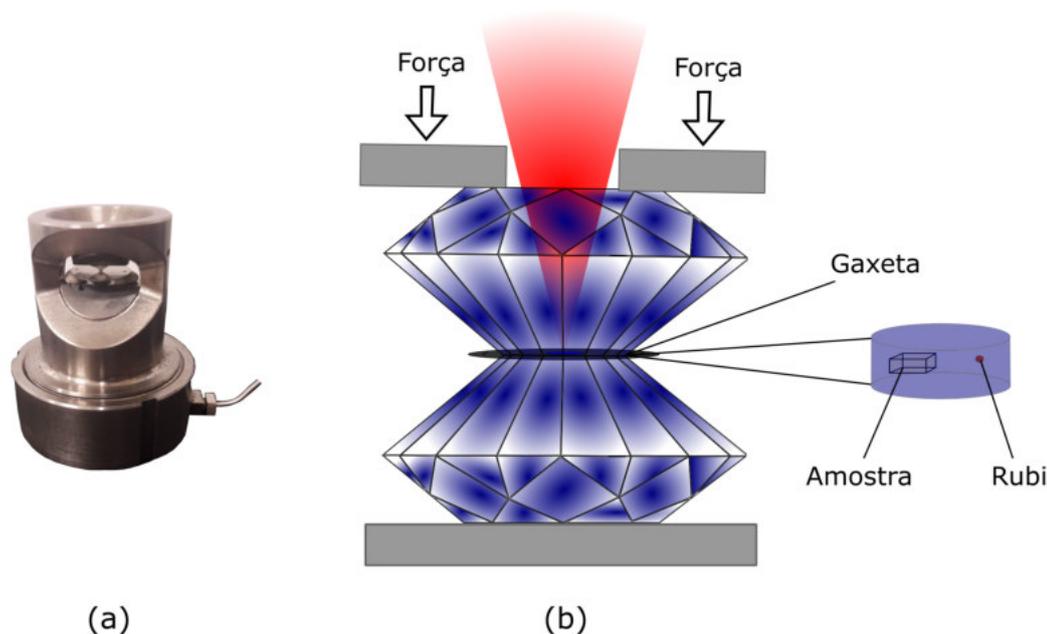


Figura 2.4 – Célula de pressão montada (a) e representação esquematizada mostrando os dois diamantes e um detalhe do compartimento da amostra (b).



Para que a pressão aplicada não seja uma pressão uniaxial é necessário a utilização de um fluido compressor, no caso dos experimento aqui descritos, utilizou-se um óleo mineral, o nujol. O nujol teve como função manter todo o ambiente, onde se encontrava a amostra, hidrostático. Para que o fluido não escapasse durante o experimento foi utilizado uma gaxeta. A gaxeta, feita de aço inoxidável, apresentava um furo de diâmetro  $120 \mu\text{m}$  no qual ficaram localizadas a amostra, o nujol e um pequeno pedaço de rubi. A calibração da pressão é feita por meio da luminescência do rubi. Sabe-se que as linhas de emissão  $\text{Cr}^{3+}$  do rubi em ambiente hidrostático deslocam-se linearmente com a pressão [68]. Assim, é possível determinar a pressão na qual a amostra está sendo submetido. A utilização da luminescência do rubi como regulador de pressão foi feita primeiramente por Forman *et. al.* em 1972 [69]. Para determinar o valor da pressão (em unidades GPa) aplicada usamos a seguinte equação:

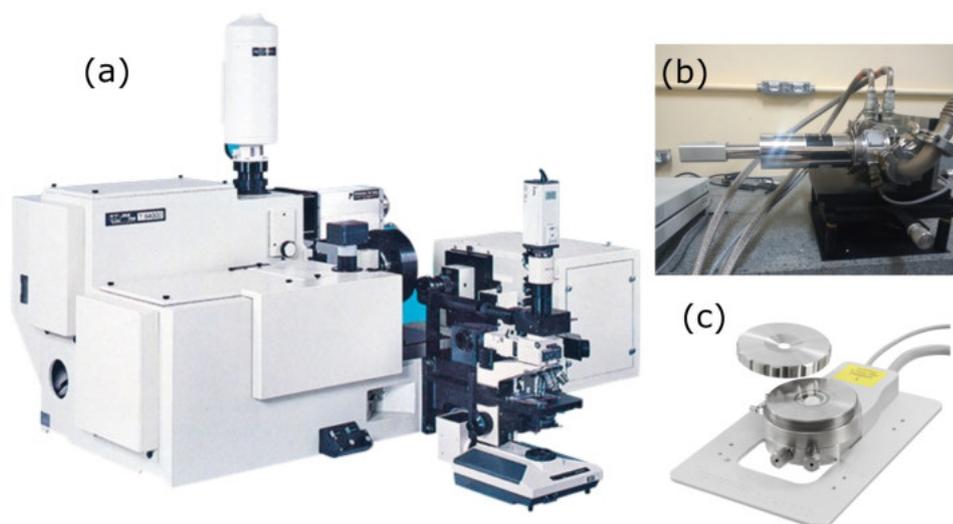
$$P_i(\omega) = \frac{\omega_{R_i} - \omega_{R_i}^0}{7,535} \quad (2.1)$$

onde  $\omega_{R_i}$  (em unidades de  $\text{cm}^{-1}$ ) é o número de onda da linha  $R_1$  (ou  $R_2$ ) do rubi, em uma determinada pressão  $P_i$  e  $\omega_{R_i}^0$  é o número de onda das mesmas linhas  $R_1$  (ou  $R_2$ ) do rubi à pressão ambiente.

Para os experimentos Raman variando temperatura foi utilizado um espectrômetro triplo T64000 Jobin Yvon, Figura 2.5 (a). Como fonte de excitação foi utilizado um laser

de He-Ne no comprimento de onda  $\lambda = 633$  nm. Para atingir baixas temperaturas foi utilizado um criostato com fluxo de hélio (dedo frio) como o da Figura 2.5 (b). Para o ajuste da temperatura fez-se o uso de um controlador LakeShore 335 com precisão de  $\pm 0,2$  K. Para garantir a termalização da amostra, o tempo decorrido entre os experimentos foi de pelo menos 10 minutos. Para os experimentos de altas temperaturas foi utilizado um forno do modelo Linkam CCR1000, Figura 2.5 (c), com um controlador T95.

Figura 2.5 – (a) Espectrômetro T64000, (b) criostato dedo frio e (c) forno Linkam CCR1000 utilizados nos experimentos de espectroscopia Raman variando a temperatura.



## 2.2 Medidas de espectroscopia no Infravermelho

Os experimentos de espectroscopia infravermelho por transformada de Fourier (FT-IR) foram realizados em condições ambiente por meio do espectrômetro Vertex 70v da Bruker, com auxílio do acessório de reflectância total atenuada PLATINUM. Foi utilizada uma lâmpada de tungstênio como fonte de excitação para investigar a região espectral entre  $130$  e  $4000$   $\text{cm}^{-1}$ . Os equipamentos utilizados nesse experimento são mostrados na Figura 2.6.

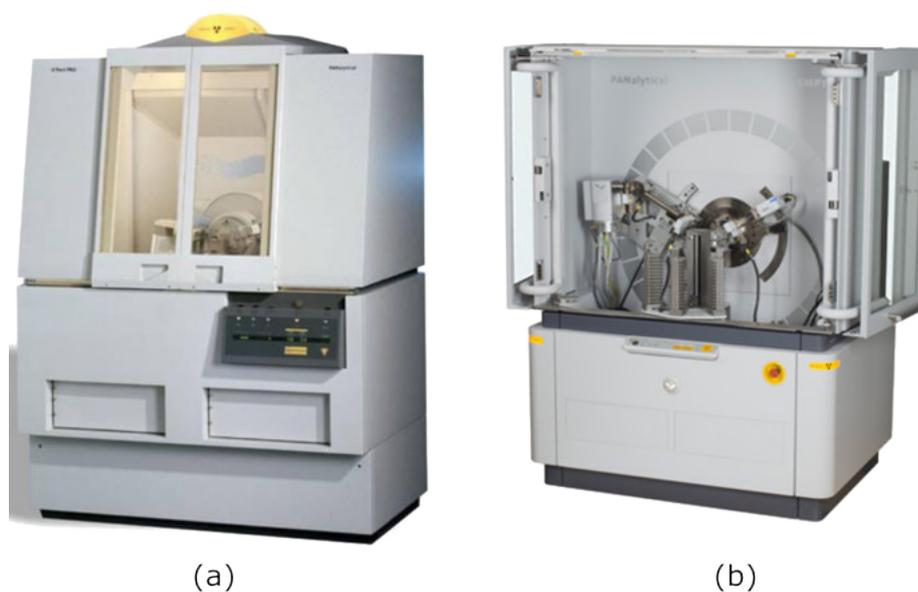
Figura 2.6 – Equipamentos (a) VERTEX 70v e (b) PLATINUM ATR usados nas medidas de espectroscopia no infravermelho.



## 2.3 Medidas de difração de Raios-X

A fim de confirmar a estrutura cristalina da amostra em condições ambientes foi realizado um experimento de difração de raios-X. Utilizou-se o XPert Pro MPD da Panalytical com radiação  $K\alpha$  do cobre ( $\lambda = 1,540 \text{ \AA}$ ), Figura 2.7 (a). Para os experimentos de altas temperaturas foi utilizado uma câmara de temperatura Anton-Paar modelo TTK 450 acoplado no difratômetro Empyrean da Panalytical, Figura 2.7 (b), operando na geometria Bragg-Brentano  $\theta$ - $2\theta$  com passo angular  $0,02^\circ$  a cada 2 segundos, no intervalo entre 30 e 108 °C. Também, neste equipamento, foi utilizado a radiação  $K\alpha$  do cobre ( $\lambda = 1,540 \text{ \AA}$ ). Após os experimentos foram realizados os refinamentos de dados por meio da técnica Rietveld, utilizando o programa *EXPO* [70].

Figura 2.7 – Difratômetro (a) XPert Pro MPD e (b) Empyrean utilizados nos experimentos de difração de raios-X.



## 2.4 Medidas de Análise Térmica Diferencial (DTA) e Análise Termogravimétrica (TG)

As principais técnicas de análise térmica são a Análise Térmica Diferencial (DTA), a Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC) e a Análise Termogravimétrica (TG). Em linhas gerais, a técnica DTA consiste na medida de diferença de temperatura entre uma amostra que está sendo estudada e um material de referência enquanto os dois são submetidos a uma variação de temperatura fixada previamente. Já a técnica DSC, também em linhas gerais, consiste na medida do fluxo de calor entre a amostra que está sendo investigada e um material de referência, enquanto ambos são submetidos a uma variação de temperatura. Finalmente, a análise TG consiste na medida da variação da massa de uma amostra à medida que a temperatura é variada. Com essas técnicas é possível determinar diversos processos químicos e físicos como transições de fase, fusão, decomposição, bem como determinar algumas características dos materiais, como calor latente de fusão, entre outros. nessa tese utilizou-se as técnicas de DTA e TG.

As medidas de TG e DTA foram realizadas de forma simultânea em um analisador termogravimétrico Shimadzu DTG-60, em um cadinho de  $\alpha$ -alumina aberto, numa faixa de 30 a 530 °C e razão de aquecimento 10 °C/min.

Figura 2.8 – Analisador Termogravimétrico Shimadzu DTG-60.



## 2.5 Cálculos computacionais

Após a confirmação da estrutura do material foi realizado cálculo computacional por meio da teoria do funcional da densidade (DFT) utilizando o pacote Gaussian 09 [71] com o funcional híbrido de troca e correlação B3LYP e o conjunto de bases 6-31++G(d,p). Por meio da DFT foi possível realizar uma análise conformacional na molécula de captopril por meio de várias varreduras em torno do ângulo diedro  $\omega$  (O4C18N5C15) em ambiente aquoso e em fase gasosa. o meio aquoso foi escolhido pois foi observado a formação da conformação *cis* do captopril em altas temperaturas [41]. Por meio da análise conformacional, foi possível destacar as conformações *cis* e *trans* do captopril de menores energias e realizar uma análise dos orbitais moleculares de fronteiras e das superfícies de potenciais eletrostáticos para podermos comparar as diferenças entre os sítios ligantes das diferentes conformações, sendo possível ainda, analisar as diferenças entre alguns descritores químicos que descrevem a reatividade do material. Por fim, foi possível calcular os espectros vibracionais das conformações *cis* e *trans* do captopril em ambiente aquoso e na fase gás, comparar e classificar os modos vibracionais de acordo com os espectros obtidos experimentalmente.

Para a risperidona os cálculos foram realizados na fase gás. O cálculo DFT na molécula foi usado para identificação e classificação dos modos vibracionais obtidos após a comparação dos espectros teóricos com o espectro experimental.

Os espectros vibracionais teóricos foram escalonados usando o fator de 0,955 para os modos acima de  $1800\text{ cm}^{-1}$  e 0,977 para modos abaixo de  $1800\text{ cm}^{-1}$  [72,73]. A classificação dos modos vibracionais foi realizada por meio da distribuição da energia potencial (PED), para isso fez-se o uso do programa VEDA [74], levando em consideração os modos com PED superior a 10%. Para visualização e construção das figuras com os orbitais moleculares e superfícies de potenciais eletrostáticos foi utilizado o programa VESTA [75].

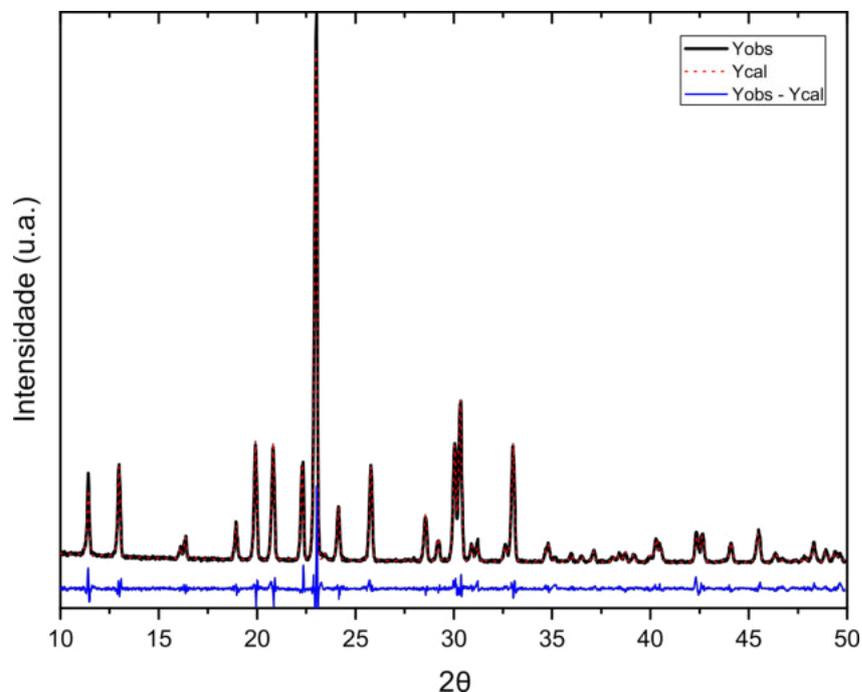
### 3 PROPRIEDADES ESTRUTURAIS E VIBRACIONAIS DO CAPTOPRIL EM CONDIÇÕES AMBIENTES

Nesse capítulo são apresentadas as características estruturais e vibracionais do captopril, apresentando-se resultados de difração de raios-X e espectroscopia Raman, além de cálculos de primeiros princípios que mostram diversas características eletrônicas e vibracionais do material.

#### 3.1 Análise estrutural e conformacional

A Figura 3.1 mostra o difratograma obtido a partir do pó dos cristais de captopril. A amostra está inicialmente na forma ortorrômbica com grupo espacial  $P2_12_12_1$  ( $D_2^4$ ), com os seguintes parâmetros de rede  $a = 6,82 \text{ \AA}$ ,  $b = 8,79 \text{ \AA}$  e  $c = 17,92 \text{ \AA}$  com volume de célula  $1074,84 \text{ \AA}^3$ . Observamos que os dados obtidos apresentaram uma variação de  $0,01 \text{ \AA}$ ,  $0,01 \text{ \AA}$  e  $0,06 \text{ \AA}$  e  $8,53 \text{ \AA}^3$  para os parâmetros  $a$ ,  $b$ ,  $c$  e volume, quando comparados aos encontrados na literatura [76, 77]. A qualidade do refinamento foi baseada no fatores  $R_{wp} = 12,32 \%$  e  $S = 1,36$ . A Figura 3.2 mostra a célula unitária com os parâmetros refinados.

Figura 3.1 – Difratograma de raios-X do captopril após refinamento.



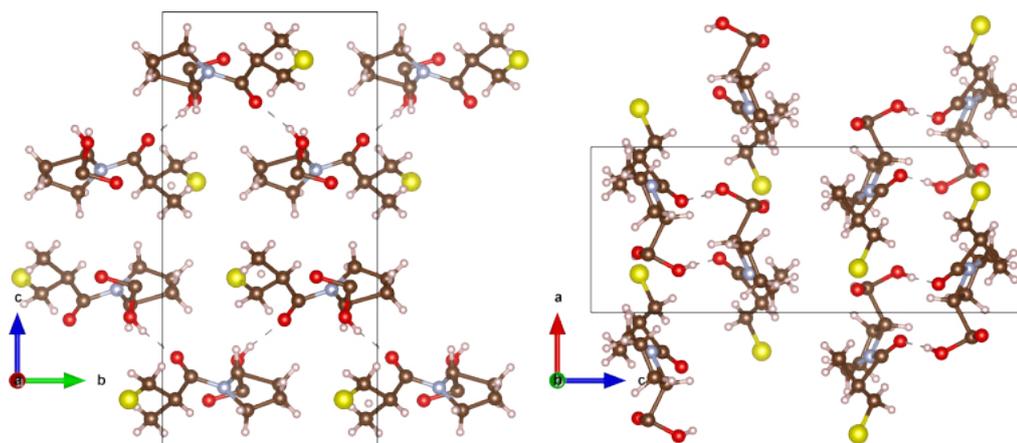
Na forma cristalina, Bojarska *et. al.* [77] e Fujinaga *et. al.* [76] determinaram que a estrutura do captopril é dominada por ligações de hidrogênio intermolecular clássicas ( $O - H \cdots O$ ) ligando as moléculas em uma cadeia helicoidal que se estende ao longo do eixo  $b$ ,

e ligações de hidrogênio não clássicas (C - H...O). Além disso, o enxofre atua como doador em algumas ligações (a Tabela 3.1 mostra o comprimento das ligações de hidrogênio). A Figura 3.2 mostra a célula unitária com as ligações de hidrogênio (O - H...O) de acordo com a ref. [77].

Tabela 3.1 – Ligações de hidrogênio presentes no captopril.

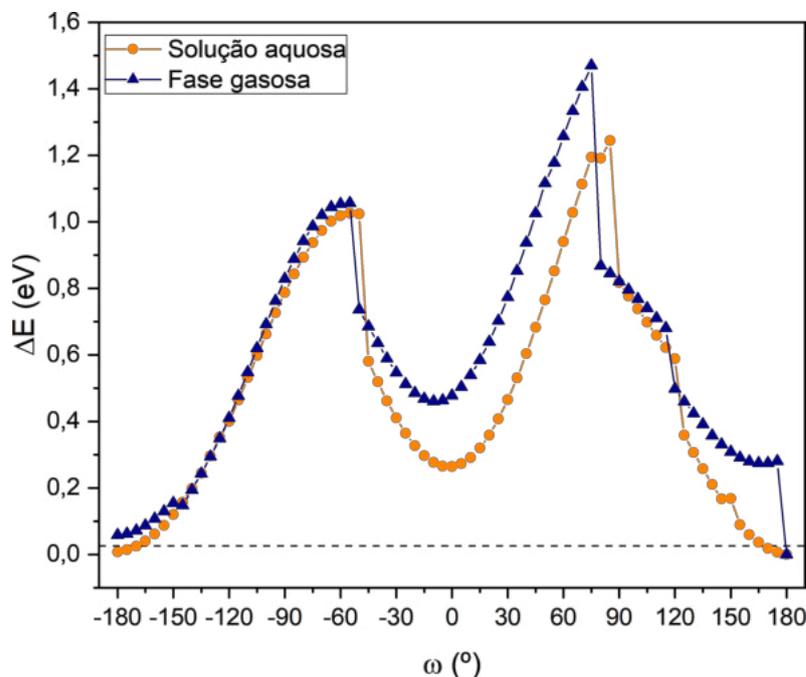
Ligações de hidrogênio	Comprimento da ligação (Å)
O1 - H...O4	2,59 (17)
S28 - H...O3	3,52 (12)
C21 - H...O3	3,30 (2)
C15 - H...O1	3,41 (2)

Figura 3.2 – Célula unitária do captopril ao longo dos eixos *a* e *b*.



A fim de analisar a estrutura conformacional do captopril realizamos uma varredura em torno do ângulo  $\omega$  (O4C18N5C15) no intervalo de  $-180^\circ$  até  $180^\circ$  ao passo de  $5^\circ$ . A Figura 3.3 mostra a variação da energia mínima com relação ao ângulo  $\omega$ , nela podemos notar que a estrutura de mínimo global se encontra com  $\omega$  próximo a  $180^\circ$ , tal estrutura coincide com a conformação *trans* do captopril, visto que para conformação *trans*  $|\omega| \approx 180^\circ$  e para conformação *cis*  $|\omega| \approx 0^\circ$ . Ainda na Figura 3.3 notamos que próximo a  $0^\circ$  é possível encontrar uma estrutura de mínimo local, tal estrutura coincide com a conformação *cis*.

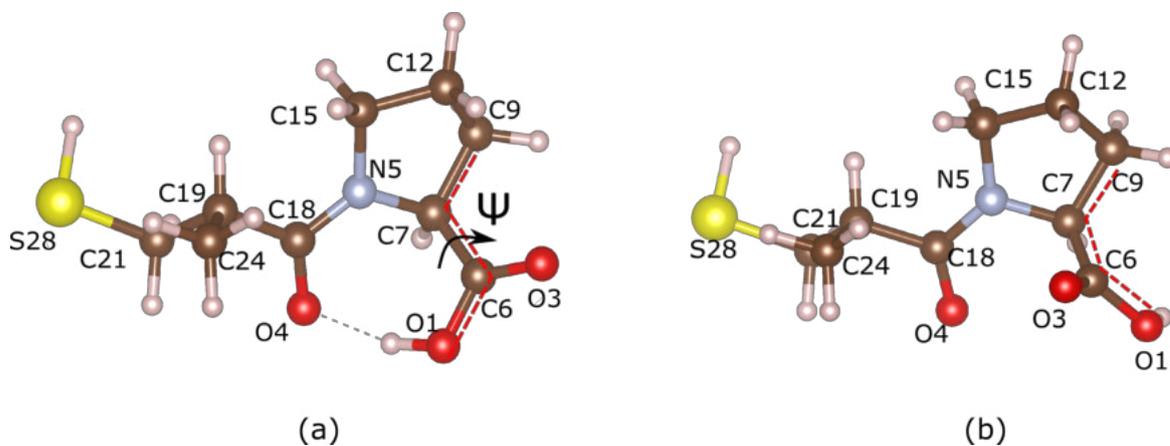
Figura 3.3 – Variação da energia mínima de otimização  $\Delta E$  em função do ângulo diedro  $\omega$  (O4C18N5C15) para o captopril na fase gasosa (linha azul) e em solução aquosa (linha laranja).



Considerando a temperatura ambiente como sendo 300 K e a constante de Boltzmann como  $k_b = 8,6173324 \times 10^{-5}$  eV/K, a energia térmica deve assumir um valor de 0,0258 eV, tal valor está marcado na Figura 3.3 por uma linha pontilhada horizontal. Sendo assim, notamos que apenas a conformação de mínimo global fica abaixo da linha  $k_b T$ , o que indica que a energia térmica  $k_b T$  não é suficiente para mudar a estrutura *trans* para a estrutura *cis*. Afim de obter os valores dos ângulos  $\omega$  para as conformações de mínimo local e global, realizamos uma otimização das estruturas obtidas na Figura 3.3. Os valores encontrados para o ângulo  $\omega$  foram de  $178,930^\circ$  para conformação *trans* e  $-11,088^\circ$  para a conformação *cis* na fase gasosa. Enquanto que em solução aquosa o mínimo global foi encontrado com ângulo diedro em  $178,622^\circ$  e o mínimo local em  $3,833^\circ$ .

Quando analisamos as duas conformações *trans*, notamos que a principal diferença entre elas se dá no ângulo diedro  $\Psi$  formado por O1C6C7C9 (Figura 3.4). Enquanto que em solução aquosa  $\Psi$  assume o valor de  $178,373^\circ$ , em fase gasosa o ângulo tem o valor de  $-91,738^\circ$ ; essa diferença permite a formação de uma ligação de hidrogênio intramolecular na conformação *trans* na fase gasosa.

Figura 3.4 – Ângulo diedro  $\Psi$  formado pelos átomos O1C6C7C9 no conformero *trans* na (a) fase gasosa e em (b) solução aquosa.



Ao comparar os resultados obtidos experimentalmente com as estruturas obtidas via cálculos DFT, percebemos que a estrutura *trans* em solução aquosa é a estrutura que mais se assemelha com a estrutura molecular no estado sólido. Tal fato pode ser observado pela Tabela 3.2 que apresenta os parâmetros estruturais experimental e teórico do captopril.

Tabela 3.2 – Parâmetros estruturais do captopril obtidos experimentalmente e por cálculo DFT.

Parâmetros	Experimental	Fase gasosa		Solução aquosa	
		<i>trans</i>	<i>cis</i>	<i>trans</i>	<i>cis</i>
<b>Distância atômica (Å)</b>					
O1-C6	1,3498	1,3359	1,3481	1,3516	1,3520
O3-C6	1,2134	1,2120	1,2081	1,2130	1,2116
O4-C18	1,2446	1,2489	1,2294	1,2436	1,2432
N5-C7	1,4675	1,4875	1,4745	1,4614	1,4601
N5-C15	1,4804	1,4811	1,4919	1,4807	1,4837
N5-C18	1,3564	1,3537	1,3867	1,3568	1,3612
C6-C7	1,5317	1,5521	1,5438	1,5343	1,5381
C7-C9	1,5479	1,5326	1,5451	1,5508	1,5518
C9-C12	1,5357	1,5367	1,5365	1,5368	1,5363
C12-C15	1,5331	1,5344	1,5349	1,5342	1,5359
C18-C19	1,5300	1,5275	1,5424	1,5311	1,5426
C19-C21	1,5419	1,5426	1,5480	1,5408	1,5467
C19-C24	1,5406	1,5422	1,5364	1,5413	1,5370
C21-S28	1,8431	1,8406	1,8435	1,8434	1,8454
<b>Ângulo (°)</b>					
C7-N5-C15	112,2108	111,7550	110,9799	112,7939	111,7733
C7-N5-C18	118,9147	121,2880	127,7191	119,4431	129,1739
C15-N5-C18	128,7242	126,5790	116,7743	127,7568	118,8386
O1-C6-O3	119,5454	122,1840	121,9565	119,4121	119,5176
O1-C6-C7	116,3957	115,1090	116,215	115,9249	115,7346
O3-C6-C7	123,9069	122,6900	121,8156	124,5855	124,7076
N5-C7-C6	111,8054	112,2380	113,1635	111,4638	112,1804
N5-C7-C9	103,9384	103,3140	103,5550	103,6013	102,7248
C6-C7-C9	111,2744	112,8090	110,2520	111,4688	110,0943
C7-C9-C12	103,3420	103,5220	102,7934	103,6148	102,8873
C9-C12-C15	103,4541	103,4500	103,5854	103,7184	104,0777
N5-C15-C12	102,9831	103,4800	104,3576	108,7225	104,5601
O4-C18-N5	120,1405	120,8000	118,9093	120,5880	119,2271
O4-C18-C19	120,6522	120,0700	118,7999	121,1397	118,1802
N5-C18-C19	119,1784	119,1110	122,2881	118,2601	122,5456
C18-C19-C21	108,4114	108,579	109,3068	108,5445	109,8448
C18-C19-C24	108,7786	109,0600	117,3970	109,1096	116,4797
C21-C19-C24	112,9738	112,5130	113,7281	112,8091	113,8618
C19-C21-S28	114,7119	114,5800	114,5943	114,6887	114,4477

Tabela 3.2 (Continuação). Parâmetros estruturais do captopril obtidos experimentalmente e por cálculo DFT.

Parâmetros	Experimental	Fase gasosa		Solução aquosa	
		<i>trans</i>	<i>cis</i>	<i>trans</i>	<i>cis</i>
<b>Ângulo diedro (°)</b>					
C15-N5-C7-C6	126,7141	109,7750	101,9485	110,6389	95,7615
C15-N5-C7-C9	6,5852	-12,0380	-17,4209	-128,8390	-22,4306
C18-N5-C7-C6	-57,3571	-76,8430	-103,0250	-70,1979	-89,7021
C18-N5-C7-C9	-177,4860	161,3440	137,6052	169,8189	152,1059
C7-N5-C15-C12	16,6719	-11,7650	-6,3504	-13,1653	0,2064
C18-N5-C15-C12	-158,7590	175,2800	-164,3830	167,7565	-174,9600
C7-N5-C18-O4	0,0277	8,7296	-164,8830	2,3543	-178,0400
C7-N5-C18-C19	178,0814	-172,8000	14,5099	-178,9040	-0,5851
C15-N5-C18-O4	175,1948	178,9300	-11,0880	-178,6220	-3,8327
C15-N5-C18-C19	-6,7514	-0,4645	168,3068	0,1198	173,6217
O1-C6-C7-N5	142,2813	62,1513	-3,8975	153,0382	166,6593
O1-C6-C7-C9	-101,9850	178,3730	111,5437	-91,7377	-79,6099
O3-C6-C7-N5	-42,2323	-119,3600	177,3823	-30,1938	-15,6689
O3-C6-C7-C9	73,5016	-3,1414	-67,1765	85,0303	98,0619
N5-C7-C9-C12	-27,1373	30,8720	34,0426	28,0135	35,4220
C6-C7-C9-C12	-147,6250	-90,5560	-87,3059	-91,9662	-84,2299
C7-C9-C12-C15	37,4715	-38,5300	-38,1676	-36,2892	-35,7681
C9-C12-C15-N5	-33,1034	30,7110	27,6626	30,2889	22,4759
O4-C18-C19-C21	-50,5323	-40,2400	95,7496	-41,2345	102,2157
O4-C18-C19-C24	72,6756	82,6840	-132,8120	82,0616	-126,4650
N5-C18-C19-C21	131,4242	141,2830	-83,6439	140,0315	-75,2642
N5-C18-C19-C24	-105,3680	-95,7940	47,7942	-96,6725	56,0554
C18-C19-C21-S28	-173,7070	-174,2200	-162,6080	-173,7730	-163,2910
C24-C19-C21-S28	65,6543	64,9636	64,0319	65,1844	64,0229

## 3.2 Teoria do orbital molecular (HOMO/LUMO)

Os chamados orbitais de fronteira de uma molécula são o orbital molecular ocupado de maior energia e o orbital molecular não ocupado de menor energia. A diferença de energia entre esses orbitais, o *gap*, é que define a energia de um determinado arranjo de elétrons e, em consequência, muitas das propriedades eletrônicas da molécula.

A Tabela 3.3 mostra a energia dos orbitais moleculares HOMO<sup>1</sup> (orbital molecular mais alto ocupado), LUMO<sup>2</sup> (orbital molecular mais baixo não ocupado), o *gap* de energia para as configurações *cis* e *trans* na fase gasosa e na solução aquosa e os descritores

<sup>1</sup> Do inglês *Highest Occupied Molecular Orbital*

<sup>2</sup> Do inglês *Lowest Unoccupied Molecular Orbital*

químicos: potencial químico ( $\mu$ ), eletronegatividade ( $\chi$ ), dureza global ( $\eta$ ), global *soft* (S) e índice eletrofílico ( $\varpi$ ).

Os orbitais HOMO e LUMO podem indicar a habilidade do átomo doar ou receber elétrons, respectivamente [78]. Um *gap* de energia alto indica uma maior dureza, nesse caso a dureza indica uma boa estabilidade. Enquanto que *gaps* de energia pequenos indicam que a molécula é mais *soft* (mole), indicando o quão fácil a densidade eletrônica pode ser distorcida por campos externos gerados por outras moléculas [78–80].

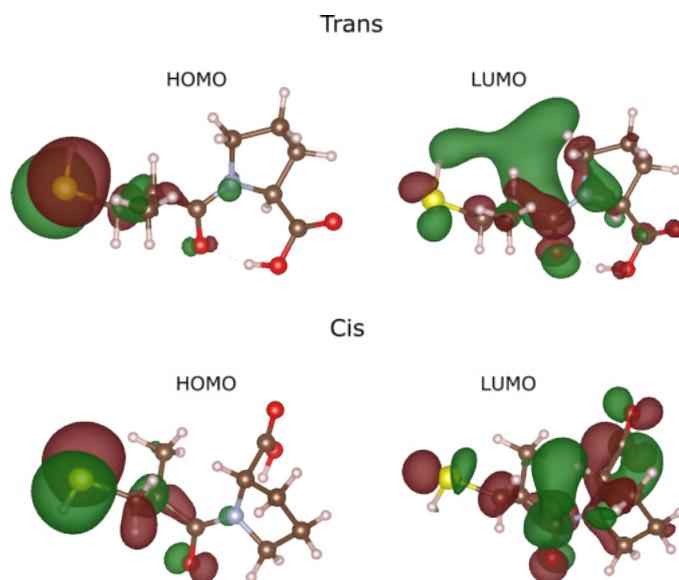
Tabela 3.3 – Energia dos orbitais HOMO e LUMO, *gap* de energia entre eles e descritores químicos potencial químico ( $\mu$ ), eletronegatividade ( $\chi$ ), dureza global ( $\eta$ ), global *softness* (S) e índice eletrofílico ( $\varpi$ ) para os conformémeros encontrados na Figura 3.3.

	Fase gasosa		Solução aquosa	
	<i>trans</i>	<i>cis</i>	<i>trans</i>	<i>cis</i>
$E_{HOMO}$ (eV)	-6,946	-6,960	-6,786	-6,823
$E_{LUMO}$ (eV)	-0,998	-1,026	-0,633	-0,815
$\Delta E_{gap}$ (eV)	5,948	5,934	6,153	6,008
$\chi$ (eV)	3,972	3,993	3,710	3,819
$\mu$ (eV)	-3,972	-3,993	-3,710	-3,819
$\eta$ (eV)	2,974	2,967	3,077	3,004
S (eV)	0,168	0,169	0,163	0,166
$\varpi$ (eV)	2,652	2,687	2,236	2,428

Percebemos que o maior valor de energia encontrado para HOMO estava na forma *trans* para a solução aquosa. Assim como no LUMO, a energia é maior para a forma *trans* em solução aquosa. Esse fato indica que a configuração *trans* em soluções aquosas tem melhor capacidade de receber e doar elétrons. No entanto, o *gap* de energia ( $E_{LUMO} - E_{HOMO}$ ) nesta configuração é maior, enquanto o menor foi encontrado na configuração *cis* na fase gasosa, como se mostra na Tabela 3.3, o que indica que as conformações *trans* são mais estáveis do que as conformações *cis*.

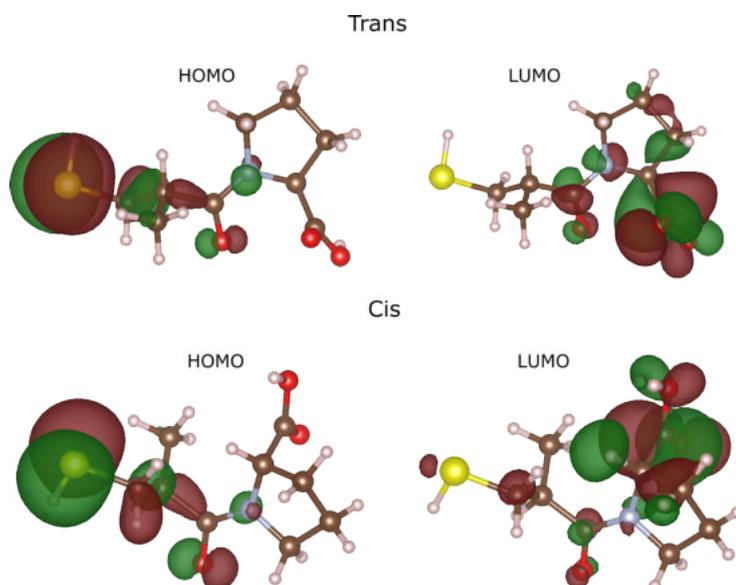
A Figura 3.5 mostra os orbitais de fronteira HOMO e LUMO para os isômeros *trans* e *cis* do captopril na fase gasosa. Nele podemos perceber que, para as duas configurações, a densidade eletrônica do HOMO é distribuída na parte externa do anel aromático com maior concentração da densidade eletrônica em torno do átomo de enxofre (S) e em menor quantidade no átomo de nitrogênio (N). Para o LUMO, a maior parte da distribuição é em torno dos átomos de hidrogênio H14, H16, H17 e H20, com uma pequena contribuição do grupo carboxila, COOH, para configuração *trans*. Porém, para configuração *cis*, o grupo COOH, C18 e H8 têm uma grande contribuição.

Figura 3.5 – Orbitais de fronteira HOMO e LUMO do captopril para os conforméros *trans* e *cis* em fase gasosa.



Na Figura 3.6, nota-se que a distribuição da densidade eletrônica do HOMO para ambos os isômeros, *cis* e *trans*, em solução aquosa é semelhante à distribuição na fase gasosa, com maior concentração em torno do átomo de enxofre (S). Por outro lado, para o LUMO, em ambas as conformações, a densidade eletrônica é muito mais concentrada no grupo carboxila, COOH, e no anel aromático, diferindo da fase gasosa.

Figura 3.6 – Orbitais de fronteira HOMO e LUMO do captopril para os conforméros *trans* e *cis* em solução aquosa.



O átomo de enxofre, independentemente dos isômeros *trans* e *cis*, é o átomo da estrutura molecular mais propício para doar elétrons, tanto na fase gasosa quanto em solução aquosa, enquanto o grupo carboxila COOH tem melhor capacidade de receber elétrons, especialmente quando em solução aquosa.

O grupo carboxila e o átomo de enxofre têm uma grande importância na funcionalidade do captopril, visto que a molécula é ligada à enzima conversora da angiotensina por meio da interação entre o enxofre e o zinco presente na enzima e por meio de interação de hidrogênio do grupo carboxila com uma porção de guanidina e uma cadeia lateral da arginina [38,81,82]. Zamarbide *et al.*, inclusive, sugeriram que as conformações *cis* possam contribuir para a atividade anti-hipertensiva [81].

Os demais descritores químicos como potencial químico ( $\mu$ ), eletronegatividade ( $\chi$ ), dureza global ( $\eta$ ), global *softness* ( $S$ ) e índice eletrofílico ( $\varpi$ ) que estão listados na Tabela 3.3, foram calculados a partir dos valores HOMO e LUMO usando as seguintes equações da referência [78]:

$$\begin{aligned}\chi &= \frac{-(E_{LUMO} + E_{HOMO})}{2} \\ \mu = -\chi &= \frac{E_{LUMO} + E_{HOMO}}{2} \\ \eta &= \frac{E_{LUMO} - E_{HOMO}}{2} \\ S &= \frac{1}{2\eta} \\ \varpi &= \frac{\mu^2}{2\eta}\end{aligned}$$

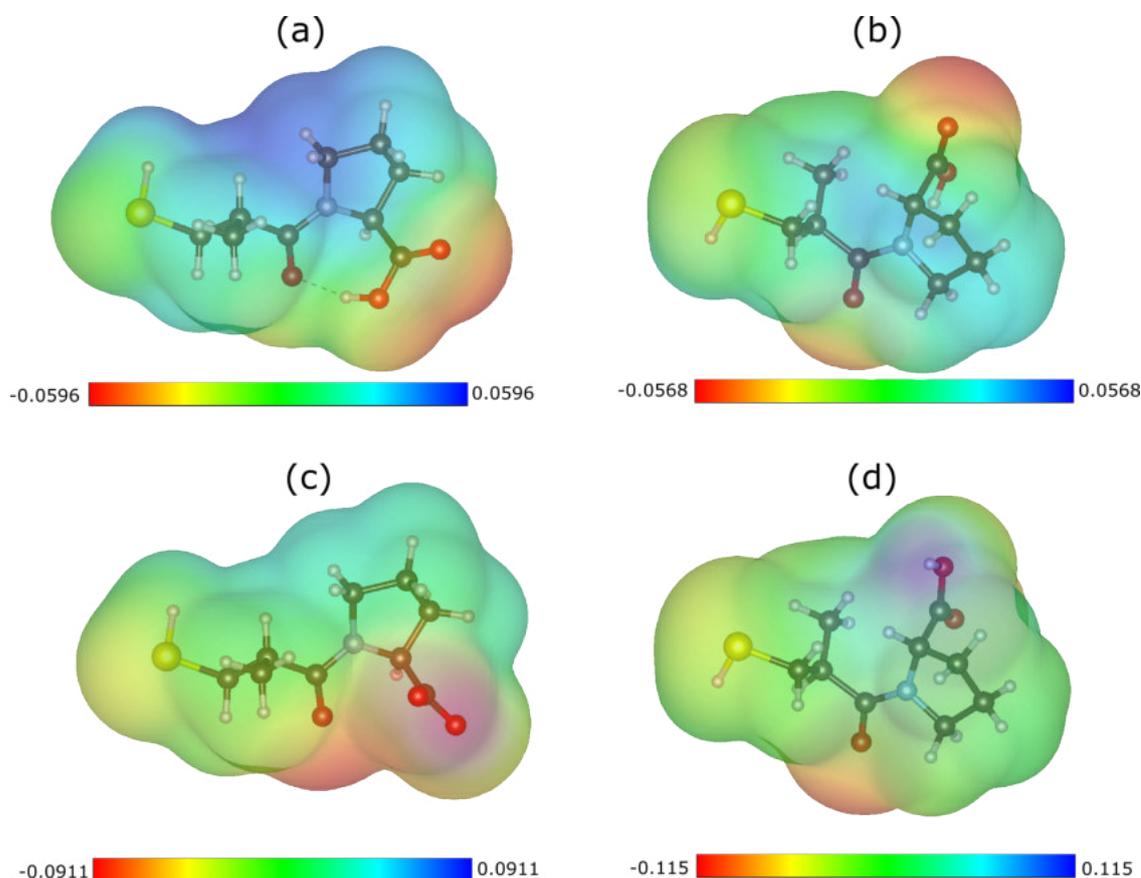
O potencial químico representa a tendência do elétron de escapar de um sistema em equilíbrio, onde a energia diminui quando a molécula recebe um elétron [83]. Dureza global é a resistência de um átomo transferir elétrons, enquanto que global *softness* descreve a capacidade de um átomo receber elétrons [79]. O índice eletrofílico é o descritor envolvendo a dureza e o potencial químico, que expressa a habilidade de atrair elétrons como resistência da troca de cargas com o ambiente, medindo a diminuição de energia devido o fluxo de elétrons entre HOMO e LUMO [79,83]. A eletronegatividade mede a atração do átomo por elétrons em uma ligação covalente. Quando dois átomos estão ligados covalentemente, os elétrons divididos por eles irão atrair mais fortemente o átomo com maior eletronegatividade [79,83]. As diferentes estruturas resultam em diferentes valores dos descritores químicos.

O índice eletrofílico é um dos descritores mais importantes em nível de atividade molecular, por meio dele é possível determinar o quão fácil ou difícil é para a molécula se ligar a outros compostos [83]. Podemos observar pela Tabela 3.3 que, apesar das

conformações *cis* serem menos estáveis, elas apresentaram maior índice eletrofilico o que indica que a conformação *cis* é ligeiramente mais reativa que a conformação *trans*. Em outras palavras, as conformações *cis* interagem mais facilmente com outras moléculas em uma reação do que as conformações *trans*. Tal índice está relacionado com as superfícies de potencial eletrostático.

A análise do potencial eletrostático fornece uma maneira de visualizar a polaridade da molécula, sendo um bom indicador para possíveis sítios de ataques eletrofilicos e nucleofílicos na formação de ligações de hidrogênio, indicando possíveis doadores e receptores [84–86]. A Figura 3.7 mostra os mapas de potenciais eletrostáticos para os conforméromos *trans* e *cis*. O mapa de energia potencial que descreve a energia do sistema aumenta do vermelho para o azul, onde vermelho indica regiões ricas em elétrons, potencial negativo, enquanto que azul indica regiões positivas, deficiente em elétrons. As regiões em vermelho indicam regiões mais propícias a ataques eletrofilicos, enquanto que as regiões em azul são mais propícias a ataques nucleofílicos [79, 83, 87].

Figura 3.7 – Mapas de potenciais eletrostáticos dos conforméromos (a) *trans* e (b) *cis* do captopril na fase gasosa e (c) *trans* e (d) *cis* do captopril em solução aquosa.



Em geral, as regiões em vermelho estão em torno dos átomos de oxigênio O1 e O3,

enquanto que os átomos de hidrogênio compõem as regiões deficientes em elétrons, que são as regiões mais propícias para sofrerem um ataque nucleofílico. Nos conformeros *cis*, percebe-se que a região mais deficiente em elétrons está concentrada em torno do átomo de hidrogênio H2, assim como na conformação *trans* em solução aquosa. Por outro lado os três átomos de oxigênio, O1, O3 e O4, se apresentam com maiores concentrações de elétrons.

A ligação de hidrogênio intramolecular O1-H2...O4 na conformação *trans* na fase gasosa permite uma melhor distribuição eletrônica em torno dos átomos participantes da ligação [79], principalmente os átomos H2 e O4. A sua ausência nas demais conformações apontam uma deficiência de elétrons no átomo H2 e um excesso no átomo O4, como pode ser observado na Figura 3.7.

Como já mencionado, o átomo de enxofre S28 desempenha um papel importante no funcionamento do captopril. Na configuração *trans* na fase gasosa ele possui potencial parcialmente neutro, mas em solução aquosa e na configuração *cis* o átomo de enxofre apresenta potencial ligeiramente negativo, sendo, após os átomos de oxigênio, o sítio mais propício para um ataque eletrofílico.

### 3.3 Análise vibracional do captopril

A molécula de captopril apresenta 29 átomos e em sua célula unitária estão presentes quatro moléculas ( $Z = 4$ ). Sendo assim, há 116 átomos por célula unitária, com quatro átomos por sítio de simetria  $C_1$ . Tal simetria pertence ao grupo espacial  $P2_12_12_1$  com grupo pontual  $D_2$ . As tabelas 6B e 6C da referência [88] apontam que a representação irreduzível para esse sítio é:

$$\Gamma_\nu = 3A \oplus 3B_1 \oplus 3B_2 \oplus 3B_3 \quad (3.1)$$

Portanto, encontramos um total de 348 modos vibracionais. Porém, a tabela 6E [88] nos aponta que os modos  $B_1 \oplus B_2 \oplus B_3$  são modos acústicos. Tomando a diferença entre os modos vibracionais totais e os modos acústicos encontramos os modos ópticos, que são:

$$\Gamma_{op} = 87A \oplus 86B_1 \oplus 86B_2 \oplus 86B_3 \quad (3.2)$$

Dentre os 345 modos ópticos 324 são modos internos das moléculas,  $Z(3N - 6)$ , e 21 modos são referentes às vibrações na rede cristalina, dos quais 12 são libracionais ( $3Z$ ) e 9 translacionais ( $3Z - 3$ ). Todos os modos são ativos no espectro Raman, como mostra a tabela de caracteres do grupo  $D_2$ , enquanto que apenas os modos de simetria B são ativos infravermelho (Tabela 3.4).

Tabela 3.4 – Tabela de caracteres do grupo  $D_2$ .

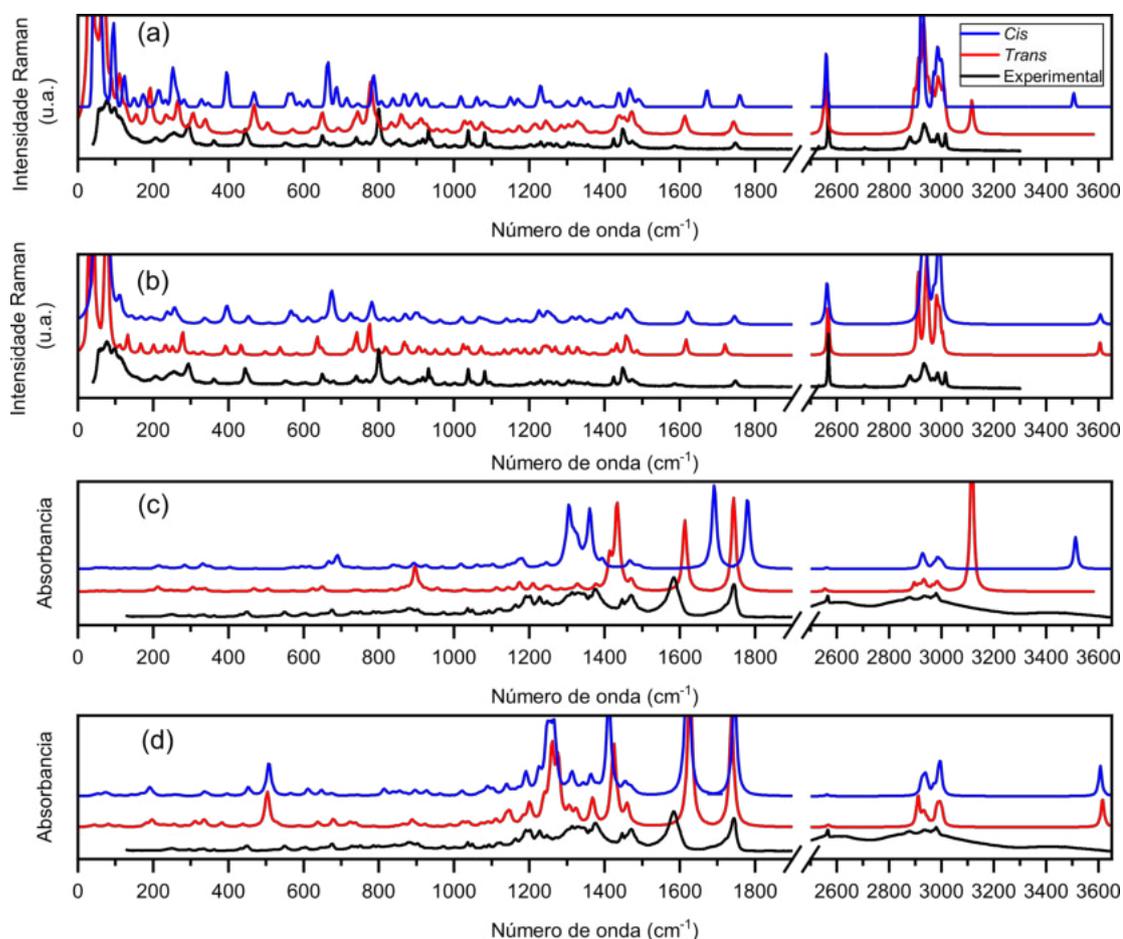
$D_2$	E	$C_2^Z$	$C_2^Y$	$C_2^X$	Regra de seleção
$A_1$	1	1	1	1	$\alpha^{xx}, \alpha^{yy}, \alpha^{zz}$
$B_1$	1	1	-1	-1	$\alpha^{xy}$ $T_z, R_z$
$B_2$	1	-1	1	-1	$\alpha^{xz}$ $T_y, R_y$
$B_3$	1	-1	-1	1	$\alpha^{zy}$ $T_x, R_x$
$\chi_T$	3	-1	-1	-1	

Para a classificação dos modos normais de vibração fizemos o uso do cálculo DFT para os confórmeros encontrados nos dois ambientes estudados, para a identificação dos átomos utilizamos a nomenclatura mostrada na Figura 1.2.

Antes de classificar os modos normais encontrados experimentalmente iremos fazer uma breve discussão a respeito das diferenças encontradas nos espectros vibracionais dos diferentes confórmeros, conforme apresentado na Figura 3.8, principalmente nos modos referentes aos estiramentos C-O e O-H. A classificação dos modos vibracionais calculados para os confórmeros *cis* e *trans* em solução aquosa e em fase gasosa são encontradas no Apêndice D. Apesar de termos realizado experimento e cálculos de espectroscopia de infravermelho, nossa discussão ficará concentrada nos modos Raman.

A partir dos espectros vibracionais mostrados na Figura 3.8, podemos destacar uma diferença na posição das bandas em relação aos modos de estiramento C-O dos grupos carboxila e amida dos isômeros *trans* e *cis*. Para a configuração *cis* em fase gasosa, tais modos estão localizados em 1673 ( $\nu_{O4C18}$ ) e 1760  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{O3C6}$ ), enquanto que para a configuração *trans* esses modos aparecem em 1613 e 1743  $\text{cm}^{-1}$ . Em relação à solução aquosa, essas bandas estão centradas em 1621 ( $\nu_{O4C18}$ ) e em 1746  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{O3C6}$ ) para a configuração *cis* e em 1617 e 1721  $\text{cm}^{-1}$  para a configuração *trans*, mostrando uma diferença menor entre as duas configurações. A diferença encontrada na fase gasosa é devido à diferença no comprimento da ligação C18-O4. Conforme observado na Tabela 3.2, na configuração *trans* a ligação apresenta um comprimento de 1,2489 Å, enquanto que para a configuração *cis* o valor calculado foi de 1,2294 Å. O aumento no comprimento da ligação causa um enfraquecimento da mesma e acarreta a diminuição do número de onda [83]. A diferença no comprimento da ligação é devido à formação da ligação de hidrogênio intramolecular na configuração *trans* envolvendo os átomos O4 e O1. Essa conexão não existe na configuração *cis*, fazendo com que os dois modos relacionados aos átomos O4, O1 e H2 na configuração *cis* mudem para números de onda mais altos. Devido à distância entre o hidrogênio H2 e o oxigênio O4 ser muito grande, essa ligação de hidrogênio intramolecular não é formada quando a molécula de captopril está em solução.

Figura 3.8 – Espectros Raman calculados em (a) fase gasosa e em (b) solução aquosa e espectro de absorção em (c) fase gasosa e em (d) solução aquosa dos conformeros *cis* (azul), *trans* (vermelho) comparados com os espectros experimentais obtidos do cristal de captopril (preto).



O estiramento da hidroxila O1H2 foi outro modo que apresentou grande diferença entre os modos observados nas configurações *cis* e *trans*. Na configuração *trans*, para a fase gasosa, este modo vibracional está centrado em  $3116\text{ cm}^{-1}$ , enquanto na configuração *cis*, este modo está centrado em  $3512\text{ cm}^{-1}$ . Essa diferença reforça a presença da ligação de hidrogênio intramolecular que se forma entre os átomos O1-H2...O4 na configuração *trans*. Como já foi comentado, esta conexão não existe na configuração *cis* tornando o comprimento da ligação O-H ( $0,9757\text{ \AA}$ ) menor do que na configuração *trans* ( $0,9951\text{ \AA}$ ), assim o modo  $\nu\text{O1H2}$  muda para um maior número de onda na configuração *cis*. Ao comparar as duas configurações em solução aquosa, o modo de estiramento O1H2 aparece em  $3605$  e  $3607\text{ cm}^{-1}$  para as configurações *trans* e *cis*, respectivamente. O comprimento da ligação é mais próximo ao calculado para configuração *cis* na fase gasosa ( $0,9708\text{ \AA}$  para *trans* e  $0,9713\text{ \AA}$  para *cis* em configurações aquosas), como era de se esperar já que em ambiente aquoso não há a presença da ligação de hidrogênio intramolecular.

Podemos sugerir que o ambiente aquoso forma uma ligação com o átomo O4, reproduzindo o âmbito cristalino, explicando assim o porquê dos modos de estiramento do O4C18 serem semelhantes nas configurações *cis* e *trans*, bem como semelhantes aos modos na fase gasosa da configuração *trans*. No estado sólido, essa ligação é substituída por uma ligação intermolecular entre os átomos O1 e O4 [77]. Como pode ser visto na Figura 3.8 e nas Tabelas do Apêndice D, os números de onda calculados dos modos referentes ao estiramento C18-O4 em solução aquosa, são muito semelhantes ao modo encontrado experimentalmente. Sabe-se que no estado sólido as ligações de hidrogênio que envolvem os átomos de oxigênio são mais intensas. De fato, no estado sólido, os átomos O4 e O1 participam de uma ligação de hidrogênio intermolecular O1-H2...O4, enquanto o átomo O3 participa de uma interação não clássica [77].

Portanto, os modos atribuídos ao estiramento da carboxila e da amida podem indicar a conformação molecular do captopril tanto por espectroscopia Raman quanto por infravermelho. O cálculo DFT, por meio da comparação dos espectros teóricos e experimentais, se mostrou uma potente técnica para identificação da conformação molecular do captopril. Sendo assim, após observamos uma maior semelhança entre as estruturas e os espectros vibracionais, iremos fazer uma classificação dos modos com o valor de PED usando a conformação *trans* em solução aquosa. Tais atribuições serão levadas em consideração nas discussões que virão.

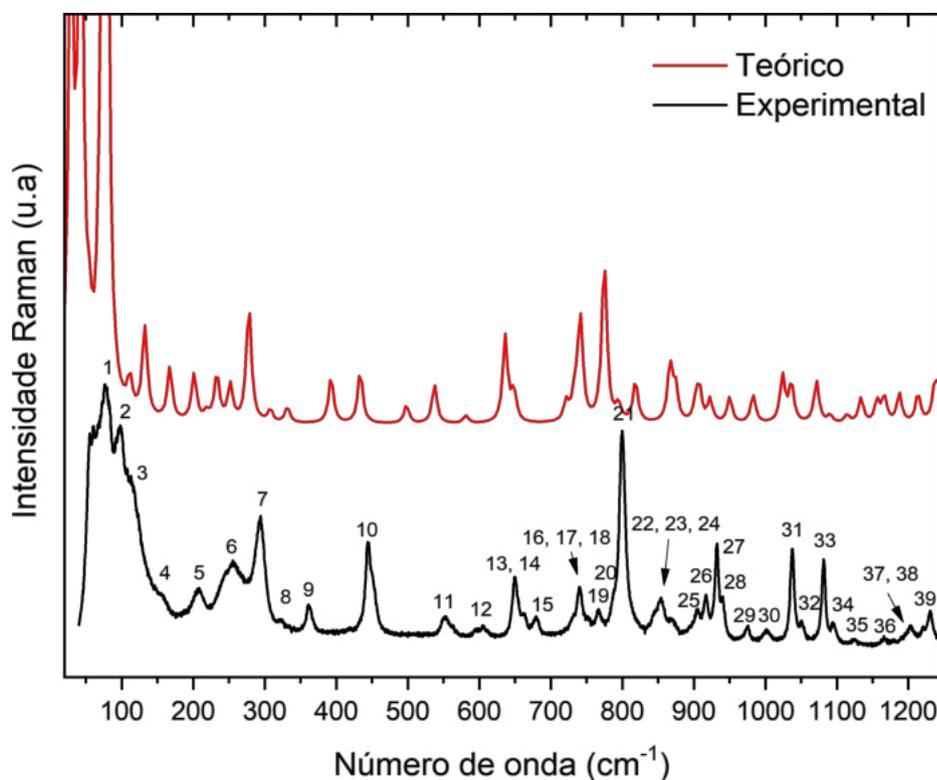
### 3.3.1 Região entre 20 e 1230 $\text{cm}^{-1}$

A região entre 20 e 200  $\text{cm}^{-1}$  é denominada, de uma forma geral, de região dos modos externos, onde estão localizada as vibrações associadas à rede cristalina como um todo, seja ele translacional ou libracional. Tais movimentos podem envolver ligações de hidrogênio, que têm fundamental importância na manutenção da estrutura cristalina. Porém, nem todos os modos nessa região são modos associados à rede, alguns modos moleculares podem estar localizados na região de baixo número de onda, modos como rotações e dobramentos envolvendo vários átomos como foi encontrado para o nucleosídeos adenosina e citidina [89–91]. A região espectral é mostrada na Figura 3.9 e as classificações dos modos numerados estão na Tabela 3.5 no fim do capítulo.

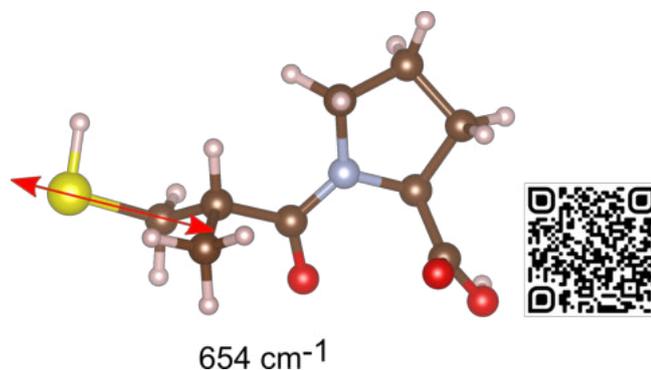
Os quatro primeiros modos na Figura 3.9 foram encontrados em 71, 98, 119 e 203  $\text{cm}^{-1}$ . Apesar de estarem na região dos modos de rede não foram classificados, pois não foram encontrados referências para eles e o cálculo do DFT foi realizado com base na estrutura molecular, sendo assim não temos confirmação das classificações dos modos nessa região. No que diz respeito à banda em 71  $\text{cm}^{-1}$ , há uma imprecisão quanto à sua existência. De fato, ela também pode ser interpretada como um artifício produzido pelo *software* de aquisição em virtude da grande intensidade do espalhamento quase-elástico em baixas frequências. De qualquer maneira, não se descarta a existência de modos para

números de onda menor que  $71 \text{ cm}^{-1}$ .

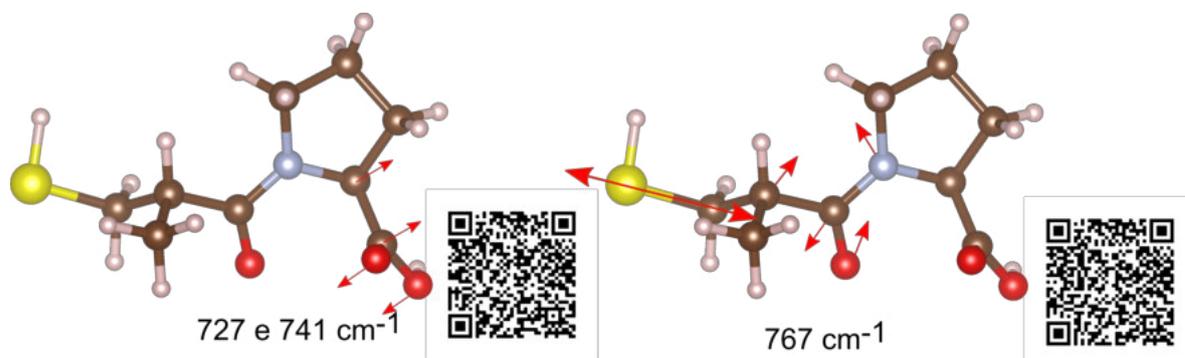
Figura 3.9 – Espectro Raman do captopril na região espectral da captopril entre 20 e  $1240 \text{ cm}^{-1}$  em condições ambiente.



A partir de  $200 \text{ cm}^{-1}$  são encontrados os modos internos, que são característicos de movimentos envolvendo grupos moleculares. Cálculos DFT e as referências [92,93] apontam que para os modos em  $250, 295, 322, 360, 446$  e  $551 \text{ cm}^{-1}$  predominam deformações do tipo  $\gamma\text{CCNC}$ ,  $\delta\text{CCC}$ ,  $\delta\text{CNC}$  e  $\delta\text{OCC}$  dos quais, os modos  $250, 322$  e  $446 \text{ cm}^{-1}$  apresentam contribuições da prolina, os demais modos estão relacionados à cadeia formada pelos átomos C18-C19-C21-C24. Em  $602, 654$  e  $680 \text{ cm}^{-1}$  predominam deformações do tipo  $\delta\text{COO}$  e  $\delta\text{CCC}$  [92,93], assim como apontaram os cálculos DFT. O cálculo DFT ainda mostra uma contribuição do estiramento  $\nu\text{SC}$  para o modo  $654 \text{ cm}^{-1}$ , como mostra a Figura 3.10. O modo de estiramento S-C é comum em alguns materiais que apresentam enxofre em sua composição, no aminoácido D-metionina o modo está em  $645$  e  $658 \text{ cm}^{-1}$  [94], já para a L-cisteína o modo foi encontrado em  $680 \text{ cm}^{-1}$  para a fase monoclinica e em  $695 \text{ cm}^{-1}$  para a fase ortorrômbica [95].

Figura 3.10 – Representação do modo de estiramento S28-C21 em  $654\text{ cm}^{-1}$ .

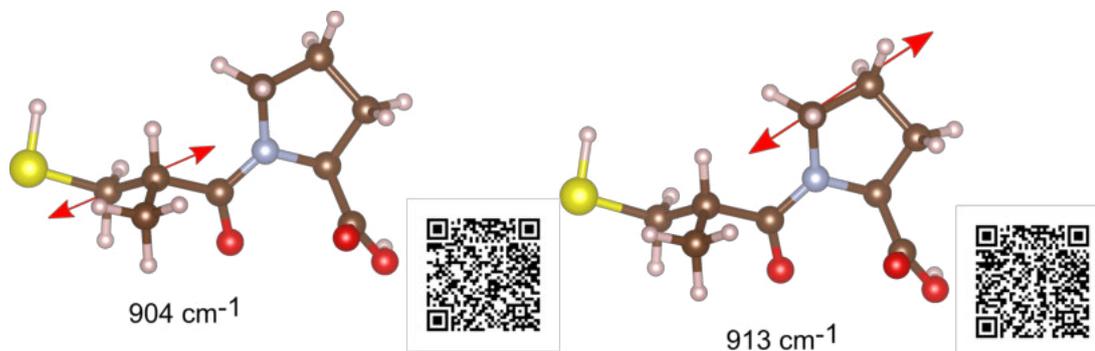
Os modos em  $727$  e  $741\text{ cm}^{-1}$  mostraram ser uma deformação do tipo  $\gamma$  envolvendo O3-C7-O1-C6 e O4-C18-N5-C7(Figura 3.11), enquanto que o modo em  $787\text{ cm}^{-1}$  foi classificado como uma deformação do tipo *bending* envolvendo H-S-C. O modo em  $799\text{ cm}^{-1}$  é referente a estiramentos e deformações angulares entre os átomos C18, C19, C21 e C24. Já o modo em  $847\text{ cm}^{-1}$  é referente ao estiramento C-C e à deformação do tipo  $\delta\text{NCC}$  na prolina.

Figura 3.11 – Representações das vibrações dos modos centrados próximos a  $727$ ,  $741$  e  $767\text{ cm}^{-1}$ .

O modo em  $873\text{ cm}^{-1}$  apresenta deformações angulares envolvendo os átomos N5, C9, C12 e C15 do anel da prolina. Os modos em  $913$ ,  $932$ ,  $1003$  e  $1038\text{ cm}^{-1}$  estão relacionados a estiramentos e deformações angulares entre os átomos de carbono do anel da prolina, assim como aponta a referência [92], a Figura 3.12 mostra a representação das vibrações dos modos  $904$  e  $913\text{ cm}^{-1}$ . Já os modos  $1081$  e  $1095\text{ cm}^{-1}$  foram, respectivamente, classificados como referentes a vibrações do tipo  $\nu\text{C24C19} + \gamma\text{C18C7C15N5}$  e  $\tau\text{C9C12C15N5}$ . Por fim os últimos modos encontrados nessa região, localizados em  $1190$ ,  $1201$  e  $1226\text{ cm}^{-1}$ , apresentam deformações angulares do tipo *bending* envolvendo os átomos C15-C12 para os

dois primeiros modos enquanto que o último apresenta uma vibração  $\tau$ HC21C19C24 e uma contribuição do *bending* H-C-S.

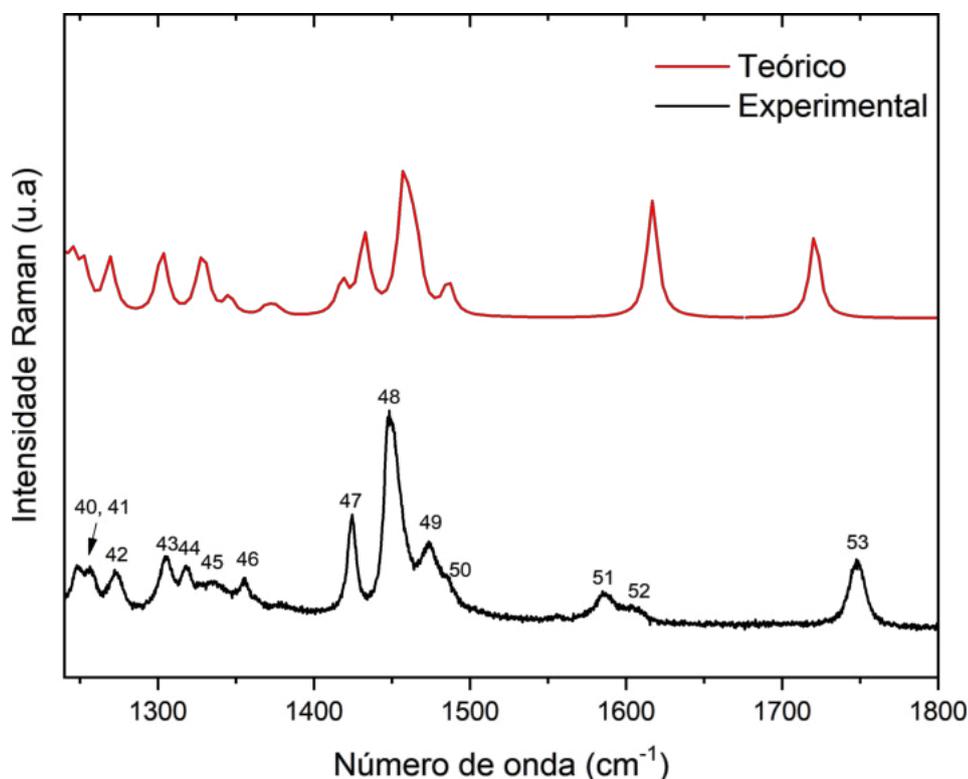
Figura 3.12 – Representações das vibrações dos modos centrados próximos a 904 e 913  $\text{cm}^{-1}$ .



### 3.3.2 Região entre 1230 e 1800 $\text{cm}^{-1}$

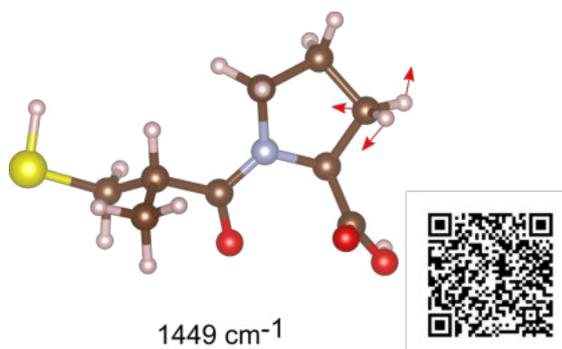
A Figura 3.13 mostra todos os modos vibracionais encontrados entre 1230 e 1800  $\text{cm}^{-1}$  com a classificação dos modos na Tabela 3.5. Nessa região poucos modos foram encontrados, com a maioria deles relacionados a estiramento ou deformações angulares do tipo *bending* envolvendo H-C-C ou apenas C-C, alguns envolvendo C-O, como aponta a referência [96].

Figura 3.13 – Espectro Raman do captopril na região espectral da captopril entre 1230 e 1800  $\text{cm}^{-1}$  em condições ambiente.



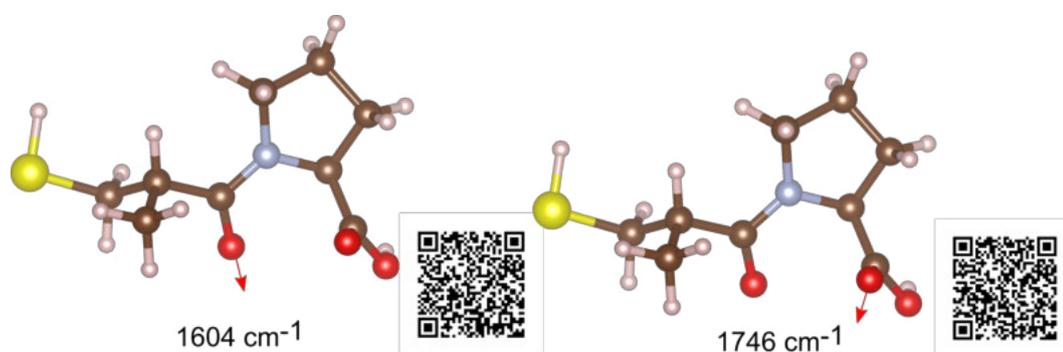
Os primeiros modos encontrados nessa região estão em 1251 e 1271  $\text{cm}^{-1}$ , foram classificados como  $\delta\text{HO1C6}$  para o modo em 1251  $\text{cm}^{-1}$  e  $\tau\text{HC7C6O1} + \tau\text{HC9C12C15}$ , ambos os modos envolvem átomos do anel da prolina que participam de ligação de hidrogênio. Os modos mais intensos, 1449 e 1473  $\text{cm}^{-1}$ , estão relacionados a deformação do tipo *bending* dos grupos C-H<sub>2</sub> e C-C-H [92, 93], envolvendo principalmente os átomos C9 e C12, como mostra a Figura 3.14.

Figura 3.14 – Representação da vibração do modo próximo a 1449  $\text{cm}^{-1}$ .



Os últimos três modos  $1584$ ,  $1604$  e  $1746\text{ cm}^{-1}$  são referentes a estiramentos C-O pertencentes ao grupo amida e com contribuição do estiramento do COOH do grupo carboxílico[41, 92](Figura 3.15. Shun-li *et al.* [41] apontaram que para a conformação *trans* os modos relacionados ao estiramento C-O deve estar entre  $1630$  e  $1680\text{ cm}^{-1}$  para o grupo amida e entre  $1700$  e  $1730\text{ cm}^{-1}$  para o grupo carboxila para a conformação *cis*. Assim, na conformação *trans* tais modos devem estar em uma região de menor número de onda quando comparados à conformação *cis*, pois no estado sólido a presença da ligação intermolecular  $\text{O1-H2}\cdots\text{O4}$  [77] aumenta o comprimento da ligação C18-O4. Isso corrobora com a identificação da conformação *trans* discutida no início da secção.

Figura 3.15 – Representações dos modos de estiramento C-O próximos a  $1604$  e  $1746\text{ cm}^{-1}$ .



### 3.3.3 Região entre $2400$ e $3300\text{ cm}^{-1}$

Entre  $1800$  e  $2400\text{ cm}^{-1}$  não foi encontrado nenhum modo vibracional, sendo assim preferimos não mostrar a região passando para a região entre  $2400$  e  $3300\text{ cm}^{-1}$ . Os modos são mostrados na Figura 3.16 enquanto que a classificação encontra-se na Tabela 3.5. Nessa região destacam-se as vibrações envolvendo estiramento com hidrogênio, seja C-H, N-H ou O-H. No material em estudo é possível observar em  $2568\text{ cm}^{-1}$  o estiramento devido ao grupo tiol S-H [41, 92, 93]. Por se tratar de uma banda que fica isolada, a sua identificação não apresenta nenhuma ambiguidade, como ocorre com outros materiais que possuem o grupo tiol. Como exemplo, na L-cisteína o estiramento S-H foi observado em  $2546\text{ cm}^{-1}$  no espectro Raman [97]. Retornando ao captopril, ainda foram observadas vibrações envolvendo C-H, como aqueles com número de onda de  $2879$ ,  $2935$ ,  $2945$ ,  $2986$  e  $3016\text{ cm}^{-1}$  [41, 92, 93], todos confirmados por cálculo DFT, a Figura 3.17 mostra as representações do estiramento S-H ( $2568\text{ cm}^{-1}$  e C21-H ( $2945\text{ cm}^{-1}$ ).

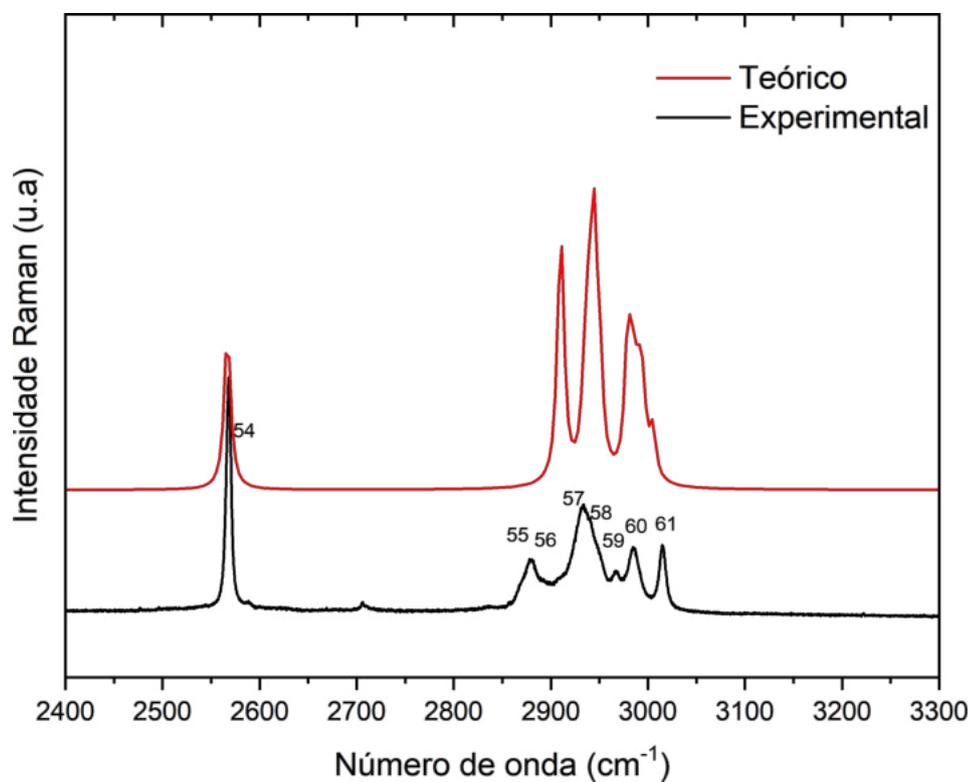
Figura 3.16 – Espectro Raman do captopril na região espectral do captopril entre 2400 e 3300  $\text{cm}^{-1}$  em condições ambiente.Figura 3.17 – Representações dos modos de estiramento S-H e C21-H próximos à 2568 e 2945  $\text{cm}^{-1}$ .

Tabela 3.5 – Números de onda calculados e escalonados, números de onda Raman e IR experimentais em unidades por centímetro ( $\text{cm}^{-1}$ ) e classificação dos modos normais de vibração do captopril com PED.

Modo	$\omega_{Ram}$	$\omega_{IR}$	$\omega_{cal}$	$\omega_{esc}$	Classificação dos modos vibracionais com PED	
			3426	3778	3608	100% $\nu$ O1H2
61	3016		3145	3004		58% $\nu$ C21H23 - 35% $\nu$ C21H22
			3141	2999		64% $\nu$ C9H11 - 18% $\nu$ C9H10
			3135	2994		62% $\nu$ C15H17 - 10% $\nu$ C9H11
			3132	2991		66% $\nu$ C24H27 - 18% $\nu$ C24H26
			2981	3126	2985	67% $\nu$ C12H13 - 13% $\nu$ C12H14 + 12% $\nu$ C15H17
60	2986		3122	2981		53% $\nu$ C24H25 - 34% $\nu$ C24H26
59	2965		3100	2960		82% $\nu$ C19H20
58	2945		3086	2947		58% $\nu$ C21H22 + 40% $\nu$ C21H23
			3075	2937		71% $\nu$ C9H10 + 19% $\nu$ C9H11
57	2935		3068	2930		74% $\nu$ C12H14 + 16% $\nu$ C12H13
			2937	3050	2913	71% $\nu$ C15H16 + 19% $\nu$ C7H5
56	2889		3048	2911		38% $\nu$ C24H26 + 35% $\nu$ C24H25 + 24% $\nu$ C24H27
55	2879	2873	3047	2910		79% $\nu$ C7H5 - 17% $\nu$ C15H16
54	2568	2566	2687	2566		100% $\nu$ C28H29
53	1746	1744	1800	1759		84% $\nu$ O3C6
52	1604	1676	1649	1611		80% $\nu$ O4C18
51	1584	1584				
50	1487	1471	1518	1483		74% $\delta$ H17C15H16
49	1473		1499	1464		41% $\delta$ H14C12H13 + 35% $\delta$ H11C9H10
			1495	1461		-38% $\delta$ H26C24H25 + 31% $\delta$ H27C24H26
			1445	1492	1457	51% $\delta$ H25C24H27 - 17% $\delta$ H27C24H26
48	1449		1491	1456		48% $\delta$ H11C9H10 - 41% $\delta$ H14C12H13
47	1422		1468	1434		85% $\delta$ H23C21H22
			1377	1457	1423	42% $\nu$ N5C18 - 10% $\nu$ C19C18 - 10% $\delta$ H26C24H25
			1361	1401	1369	36% $\delta$ H8C7C6 + 13% $\delta$ H25C24H27 + 14% $\delta$ H27C24H26
46	1355	1346	1398	1366		27% $\delta$ H8C7C6 - 13% $\delta$ H25C24H27 - 16% $\delta$ H27C24H26
45	1335	1330	1375	1343		20% $\tau$ H17C15N5C7 + 18% $\delta$ H16C15C12 - 13% $\tau$ H16C15N5C7
			1356	1325		40% $\tau$ H20C19C18N5 + 13% $\delta$ H20C19C24
			1314	1354	1323	22% $\delta$ H10C9C12 + 30% $\tau$ H14C12C15N5 + 10% $\tau$ H20C19C18N5
44	1317	1299	1347	1316		17% $\tau$ H13C12C15N5 - 18% $\tau$ H14C12C15N5 + 13% $\tau$ H10C9C12C15
43	1305	1271	1337	1306		38% $\delta$ H20C19C24 - 11% $\delta$ H22C21S28 + 13% $\tau$ H20C19C18N5

Tabela 3.5 (Continuação). Números de onda calculados e escalonados, números de onda Raman e IR experimentais em unidades por centímetro ( $\text{cm}^{-1}$ ) e classificação dos modos normais de vibração do captopril com PED.

Modo	$\omega_{Ram}$	$\omega_{IR}$	$\omega_{cal}$	$\omega_{esc}$	Classificação dos modos vibracionais com PED	
42	1271		1304	1274	-37% $\tau$ H8C7C6O1 + 19% $\tau$ H11C9C12C15	
41	1251	1247	1285	1255	34% $\delta$ H2O1C6	
40	1248		1283	1254	32% $\delta$ H22C21S28 + 13% $\delta$ H20C19C24	
			1226	1267	1238	23% $\delta$ H16C15C12 - 11% $\tau$ H17C15N5C7
39	1226	1203	1243	1214	-31% $\tau$ H23C21C19C24 - 14% $\delta$ H22C21S28 - 10% $\tau$ H22C21C19C24	
38	1201	1190	1228	1200	14% $\delta$ H13C12C15	
37	1190	1162	1211	1183	29% $\delta$ H13C12C15 + 12% $\tau$ H11C9C12C15 + 11% $\tau$ H17C15N5C7	
36	1166		1173	1146	12% $\nu$ N5C15 - 10% $\tau$ C7N5C15C12	
			1125	1158	1132	40% $\nu$ O1C6 + 29% $\delta$ H2O1C6
35	1125	1113	1137	1110	17% $\nu$ C21C19 + 14% $\tau$ H26C24C19C21	
34	1095	1092	1116	1090	-23% $\tau$ C9C12C15N5	
33	1081		1098	1072	20% $\nu$ C24C19 + 13% $\gamma$ C24C21C18C19	
32	1051	1078	1060	1036	14% $\nu$ C19C18 + 10% $\nu$ C21C19 - 14% $\nu$ C24C19	
31	1038	1050	1046	1022	21% $\nu$ C15C12 - 13% $\nu$ C9C12	
30	1003	1035	1010	987	13% $\nu$ C15C12 + 10% $\nu$ N5C7	
29	974		976	954	21% $\nu$ C6C7 - 11% $\nu$ N5C15 - 13% $\delta$ C9C12C15	
28	941	972	945	923	-33% $\delta$ H29S28C21 + 16% $\tau$ H22C21C19C24	
27	932		943	921	46% $\nu$ C9C12 + 18% $\nu$ C15C12	
26	913		920	899	16% $\delta$ H10C9C12 - 13% $\nu$ C15C12 + 12% $\tau$ H16C15N5C7	
25	904		907	886	24% $\nu$ C21C19 + 13% $\nu$ C24C19	
24	873		885	864	15% $\tau$ H13C12C15N5 - 11% $\delta$ H10C9C12	
23	854	904				
22	847	883	865	845	-13% $\nu$ C21C19 - 11% $\nu$ C24C19 + 10% $\delta$ N5C15C12	
21	799		802	784	18% $\nu$ C24C19 - 10% $\delta$ C21C19C18	
20	787	841	782	764	17% $\delta$ H29S28C21	
19	767	799	753	736	-29% $\gamma$ O4C19N5C18 - 13% $\delta$ H29S28C21	
18	750	784				
17	741		738	721	18% $\gamma$ O3C7O1C6 + 18% $\gamma$ O4C19N5C18	
16	727	751	724	707	37% $\gamma$ O3C7O1C6 + 13% $\delta$ N5C15C12	
15	680		683	667	57% $\delta$ O3C6O1 - 10% $\gamma$ C6C9N5C7 + 10% $\nu$ O1C6	

Tabela 3.5 (Continuação). Números de onda calculados e escalonados, números de onda Raman e IR experimentais em unidades por centímetro ( $\text{cm}^{-1}$ ) e classificação dos modos normais de vibração do captopril com PED.

Modo	$\omega_{Ram}$	$\omega_{IR}$	$\omega_{cal}$	$\omega_{esc}$	Classificação dos modos vibracionais com P.E.D
14	663	728			
13	654	676	649	635	42% $\nu$ S28C21 + 13% $\delta$ O4C18N5
12	602		599	585	20% $\delta$ C9C12C15
11	551	648	539	527	18% $\nu$ N5C15 + 10% $\delta$ O4C18N5 + 11% $\delta$ C18N5C15
			605	514	502 -91% $\tau$ H2O1C6C7
10	446	594	448	437	22% $\delta$ C24C19C21 - 12% $\tau$ H22C21C19C24
9	360	549	385	376	-18% $\delta$ C7N5C15 - 16% $\nu$ C6C7 - 16% $\delta$ O1C6C7
8	322		339	331	35% $\delta$ O1C6C7 + 12% $\gamma$ C6C9N5C7
			449	315	307 -10% $\delta$ C18N5C15 - 10% $\delta$ C24C19C21
7	295	430	289	282	15% $\nu$ C19C18 + 11% $\delta$ C28C21C19
6	250	362	261	255	13% $\delta$ C24C19C21 - 14% $\tau$ C9C12C15N5
			335	243	237 15% $\delta$ C28C21C19 + 13% $\delta$ C24C19C21 - 13% $\tau$ C9C12C15N5
			322	231	226 -26% $\tau$ H29S28C21C19 + 15% $\delta$ C21C19C18
			216	211	34% $\tau$ H29S28C21C19 - 18% $\tau$ H25C24C19C21
5	203	295			
			249	200	196 -20% $\delta$ C21C19C18 - 17% $\tau$ H29S28C21C19 + 17% $\delta$ C28C21C19
			185	181	-20% $\delta$ C6C7C9 + 15% $\tau$ H29S28C21C19
4	145				
			142	139	-41% $\gamma$ C18C7C15N5
3	119				
			110	108	29% $\gamma$ C18C7C15N5 + 14% $\delta$ C18N5C15 + 11% $\delta$ C6C7C9
2	98				
			82	80	34% $\tau$ C7N5C15C12 - 16% $\tau$ O1C6C7C9 - 13% $\tau$ C9C12C15N5
			74	72	24% $\tau$ S28C21C19C24 + 10% $\delta$ C21C19C18 - 17% $\tau$ C19C18N5C7
1	71				
			60	58	38% $\tau$ O1C6C7C9 + 18% $\tau$ S28C21C19C24 + 15% $\tau$ C19C18N5C7
			43	42	42% $\tau$ C19C18N5C7 - 26% $\tau$ O1C6C7C9
			28	27	83% $\tau$ C21C19C18N5

## 4 PROPRIEDADES VIBRACIONAIS DO CAPTOPRIL SOB ALTAS PRESSÕES

A pressão é um parâmetro termodinâmico importante porque a sua variação modifica a posição dos átomos na estrutura cristalina, sem modificar a amplitude de vibração desses mesmos átomos em torno de suas posições de equilíbrio. Além disso, no caso dos fármacos e de moléculas orgânicas, a pressão sintoniza o tamanho das ligações de hidrogênio e seu efeito sobre a estabilidade das estruturas cristalinas pode ser inferido. Nesse capítulo apresenta-se um estudo das propriedades vibracionais do captopril sob pressão hidostática.

O captopril foi submetido até uma pressão de aproximadamente 7 GPa. Durante o experimento de compressão e descompressão alguns efeitos foram observados em seu espectro Raman. Tais efeitos serão discutidos neste capítulo, organizados em intervalos de região espectral.

### 4.1 Região espectral entre 30 e 500 $\text{cm}^{-1}$

Nesse intervalo de frequência está localizada a região dos modos externos, ou modos de rede, conforme já assinalado, em particular aqueles modos abaixo de 200  $\text{cm}^{-1}$ . Alterações nos modos externos podem ser fortes indícios de transições de fase estruturais sofridas por materiais cristalinos.

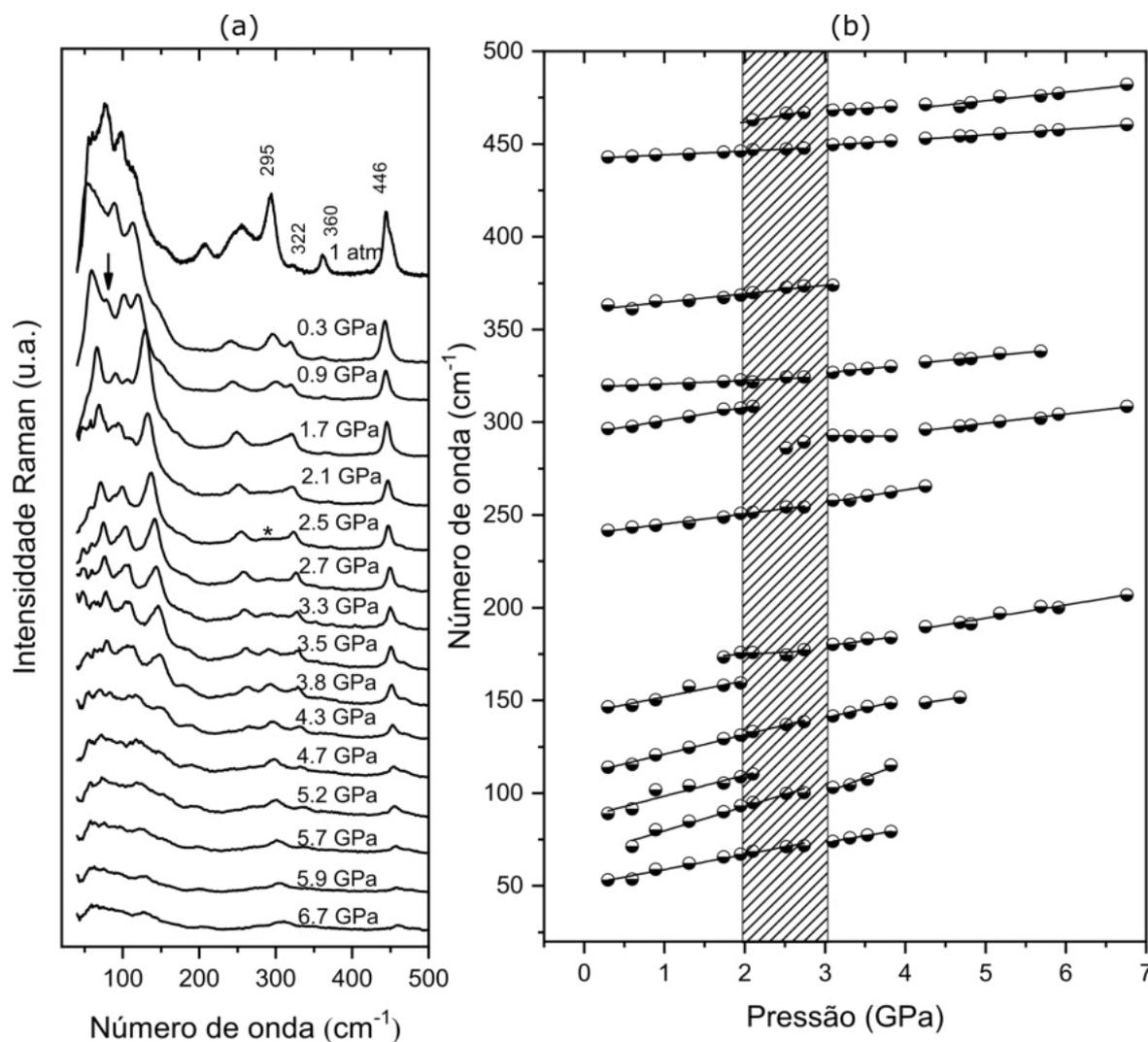
Logo em 0,89 GPa é possível observar uma alteração na região dos modos externos. Um novo modo parece surgir em 80  $\text{cm}^{-1}$  (marcado com uma seta na Figura 4.1(a)), num conjunto de modos bem definidos até 150  $\text{cm}^{-1}$ . Observa-se, entretanto, que esse modo emerge de dentro da intensa banda correspondente ao resquício do espalhamento elástico. Isso significa que é possível que, de fato, esse não seja um modo novo surgindo como consequência de uma mudança de simetria, mas apenas devido ao seu deslocamento por causa da compressão. De fato, quando discutiu-se o espectro de pressão ambiente, afirmou-se que existe a possibilidade de existirem modos com números de onda inferiores a 71  $\text{cm}^{-1}$ , mas que estão encobertos pela linha intensa do espalhamento quase-elástico.

Junto com o aparecimento desse modo notamos uma alteração nas intensidades relativas dos modos que inicialmente estavam posicionados em 98 e 119  $\text{cm}^{-1}$ . Este último modo passa a ser mais intenso em pressões mais elevadas, enquanto que o modo em 98  $\text{cm}^{-1}$  passa a perder intensidade até que desaparece completamente em 2,52 GPa. O modo que apareceu em 0,89 GPa passa a ficar mais intenso com o aumento da pressão. Em 2,74 GPa o novo modo fica tão intenso quanto seus vizinhos, que inicialmente estavam em 71 e 119  $\text{cm}^{-1}$ . Porém, com o aumento da pressão até 4,68 GPa, fica difícil observar tais modos. Já a banda em 145  $\text{cm}^{-1}$ , que inicialmente era um ombro, mostrou ser dois

modos em torno de 0,89 GPa, com o modo em  $176\text{ cm}^{-1}$  se tornando mais visível devido ao deslocamento da banda imposto pelo aumento da pressão. Tais alterações sugerem a ocorrência de uma transição de fase entre 2 e 3 GPa. A Figura 4.1(a) ajuda a observar os efeitos relatados. A figura mostra a evolução do espectro quando alterada a pressão assim como o deslocamento dos modos vibracionais.

O modo em  $250\text{ cm}^{-1}$  perde intensidade com o aumento da pressão até que em 5,69 GPa não conseguimos mais notá-lo. O modo em  $295\text{ cm}^{-1}$ , que apresenta contribuições de movimentos do esqueleto ( $\gamma\text{C}24\text{C}7\text{C}15\text{N}5$ ), passa a se deslocar para mais próximo do modo vizinho, encontrado em  $319\text{ cm}^{-1}$ , e tem sua intensidade diminuída. Até que, em 1,74 GPa o modo desaparece e em 2,52 GPa surge um novo modo em  $286\text{ cm}^{-1}$ , marcado por um asterisco na Figura 4.1(a). O novo modo em  $286\text{ cm}^{-1}$  se torna mais intenso com o aumento da pressão, superando os dois modos vizinhos, até que em 5,91 GPa é possível observar apenas ele, enquanto que o modo inicialmente em  $322\text{ cm}^{-1}$  ( $\delta\text{O}1\text{C}6\text{C}7 + \gamma\text{C}6\text{C}9\text{N}5\text{C}7$ ) desaparece na mesma pressão.

Figura 4.1 – (a) Evolução dos espectros Raman do captopril de 1 atm até 6,7 GPa e (b) número de onda versus pressão para os modos entre 20 e 500  $\text{cm}^{-1}$ .

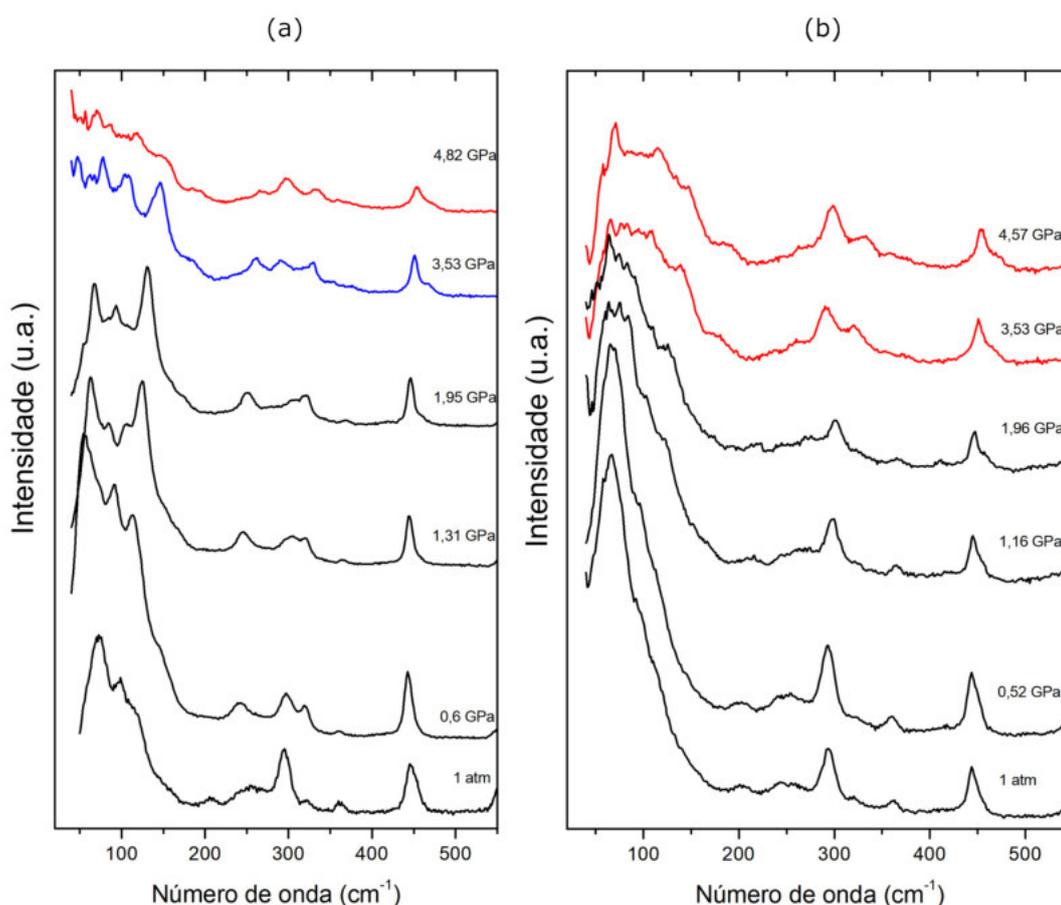


O modo de baixa intensidade, posicionado em  $360 \text{ cm}^{-1}$ , referente às deformações angulares envolvendo carbono, nitrogênio e oxigênio, desaparece em 3,31 GPa. Outro modo referente às deformações do  $\delta\text{CCC}$ , localizado em  $446 \text{ cm}^{-1}$  perde intensidade e próximo a ele surge um novo modo em  $454 \text{ cm}^{-1}$ , a 1,95 GPa. Tal modo é pouco intenso, porém apresenta boa visibilidade com o aumento da pressão. As alterações nos espectros vibracionais são compatíveis com as discontinuidades notadas na Figura 4.1(b), na qual são mostradas os números de onda *vs* pressão para os modos até  $500 \text{ cm}^{-1}$ . O conjunto das discontinuidades e as alterações notadas nos espectros sugerem uma transição de fase para o cristal de captopril entre 2 e 3 GPa.

A Figura 4.2 mostra um comparativo dos espectros Raman do captopril durante a compressão e a descompressão. Analisando a região dos modos externos podemos observar que durante a descompressão o material passa da fase 3 para a fase ambiente próximo de

1,96 GPa. Observa-se que o modo que surgiu em  $286\text{ cm}^{-1}$  a 2,52 GPa já desapareceu em 1,96 GPa sendo possível observar apenas o modo que inicialmente estava em  $295\text{ cm}^{-1}$ . Os três modos da região estão presente em 0,52 GPa, onde o espectro já se assemelha ao espectro da fase ambiente.

Figura 4.2 – Comparação dos espectros Raman do captopril entre (a) compressão e (b) descompressão da região entre 20 e  $500\text{ cm}^{-1}$ . A cor preta mostra os espectros antes da primeira descontinuidade, azul e vermelha representam os espectros após a primeira e segunda descontinuidade.

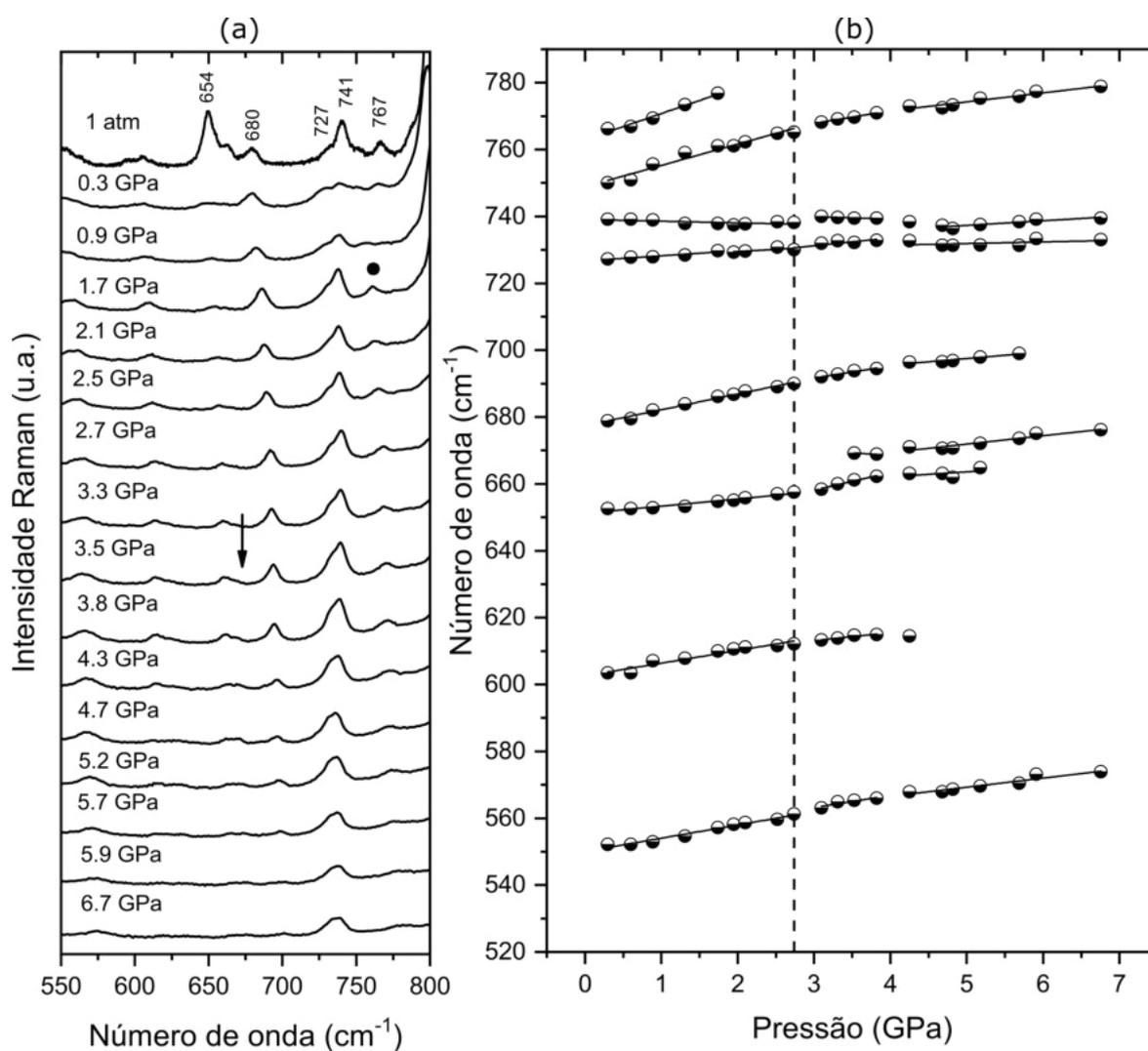


## 4.2 Região espectral entre $550$ e $800\text{ cm}^{-1}$

Os primeiros modos encontrados na região compreendida entre  $550$  e  $800\text{ cm}^{-1}$  são os modos  $551$  e  $602\text{ cm}^{-1}$ . Mostrados na Figura 4.3(a) os modos são referentes, respectivamente, a  $\nu\text{N}5\text{C}15 + \delta\text{C}18\text{N}5\text{C}15 + \delta\text{O}4\text{C}18\text{N}5$  e  $\delta\text{C}9\text{C}12\text{C}15$ . Ambos apresentaram um comportamento linear na curva do número de onda com a pressão até 6,7 GPa, com uma leve descontinuidade em torno de 2,7 GPa, como mostra a Figura 4.3(b). O modo em  $654\text{ cm}^{-1}$ , referente ao  $\nu\text{S}28\text{C}21$ , apesar de perder intensidade permanece visível até a

pressão mais alta. É interessante notar que o modo se comporta de forma diferente com o observado na L-metionina, por exemplo, onde a intensidade da banda associada ao estiramento C-S desaparece após a transição de fase [98]. O modo em  $663\text{ cm}^{-1}$  também perde intensidade com o aumento da pressão, porém em aproximadamente  $3,5\text{ GPa}$  é possível observar um novo modo em  $669\text{ cm}^{-1}$  marcada por uma seta na Figura 4.3(a). Curiosamente, um *splitting* do estiramento do C-S foi notada durante uma transição de fase induzida por pressão sofrida pelas L-cisteína e DL-cisteína [99].

Figura 4.3 – (a) Evolução do espectro do captopril de  $1\text{ atm}$  até  $6,7\text{ GPa}$  e (b) número de onda versus pressão para os modos entre  $550$  e  $800\text{ cm}^{-1}$ .



Os modos em  $727$  e  $741\text{ cm}^{-1}$  se aproximam um do outro a ponto de que em  $1,74\text{ GPa}$  o modo de menor número de onda se torna um ombro do modo em  $741\text{ cm}^{-1}$ . É interessante notar que ambos os modos têm contribuições do  $\gamma\text{O}3\text{C}7\text{O}1\text{C}6$ , porém para o modo em  $727\text{ cm}^{-1}$  a contribuição é de  $37\%$  e outros  $13\%$  do  $\delta\text{N}5\text{C}15\text{C}12$ , enquanto o

modo em  $741\text{ cm}^{-1}$  a contribuição do modo  $\gamma\text{O3C7O1C6}$  é de 18%. Notamos também que enquanto o modo em  $750\text{ cm}^{-1}$  (marcado por um círculo na Figura 4.3(a)), em 1,74 GPa ganha mais intensidade e se torna mais visível, o modo em  $767\text{ cm}^{-1}$  desaparece em 1,74 GPa.

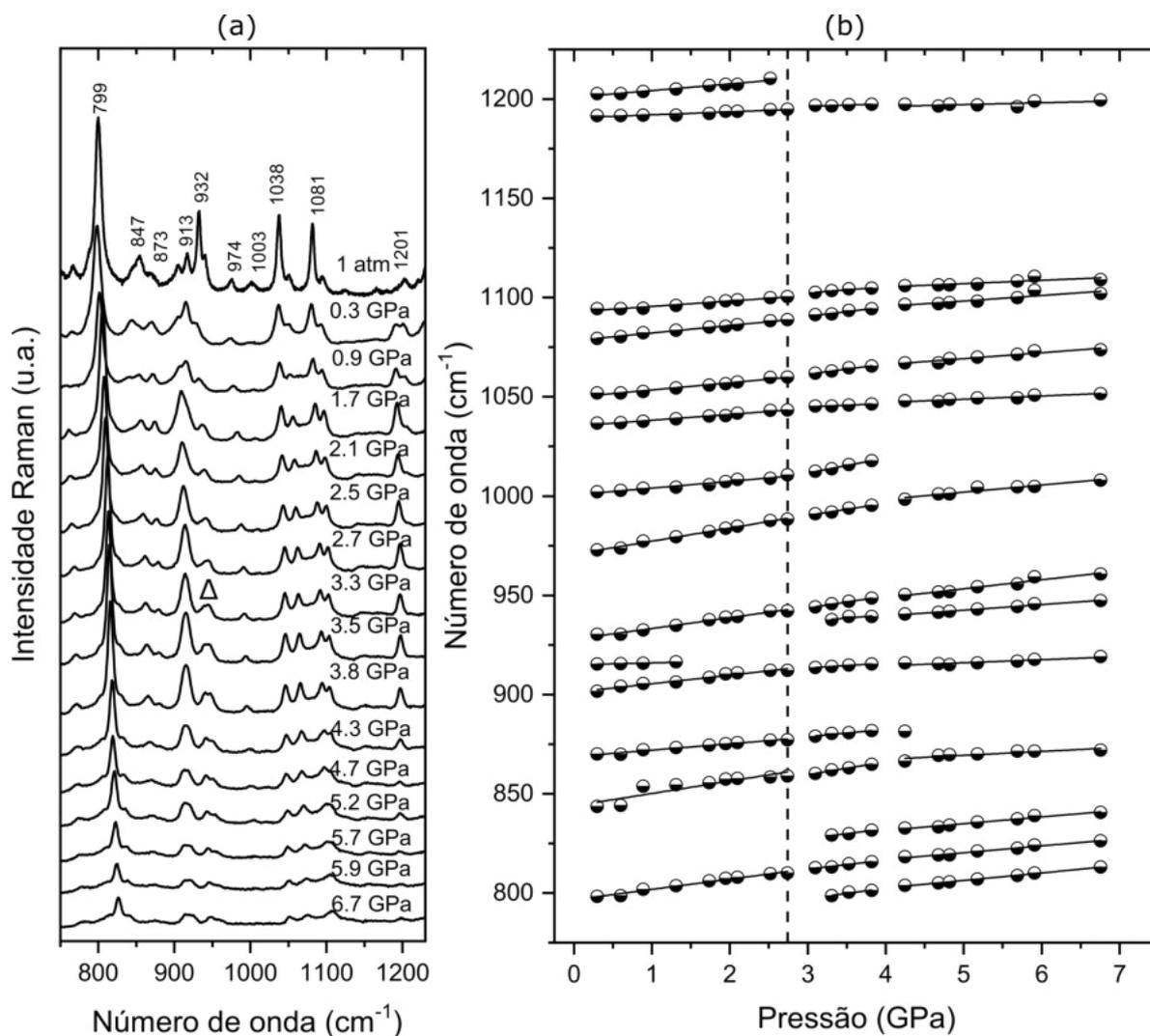
### 4.3 Região espectral entre $750$ e $1250\text{ cm}^{-1}$

A Figura 4.4 mostra a região espectral entre  $750$  e  $1250\text{ cm}^{-1}$  quando aumentamos a pressão. Em 3,31 GPa é possível observar um novo modo, pouco intenso, em  $798\text{ cm}^{-1}$  que aparece como ombro da banda associada ao  $\nu\text{C24C19} + \delta\text{C21C19C18}$  que inicialmente está em  $799\text{ cm}^{-1}$ . Também é possível observar outro modo em  $828\text{ cm}^{-1}$  que surge com o aumento da pressão, conforme pode ser observado através da Figura 4.4 (a).

Os modos em  $904$  e  $913\text{ cm}^{-1}$ , referentes à esiramentos e deformações do tipo *bending* do grupo C-C, inicialmente aparecem muito próximos um do outro, com o último mais intenso. Com o aumento da pressão a intensidade de ambos passa a se igualar. Em 1,74 GPa os modos apresentam-se como uma única banda, e como pode ser observado na Figura 4.4. Efeito semelhante foi observado em alguns aminoácidos, como por exemplo, na forma  $\beta$  do ácido L-glutâmico [100] e na DL-cisteína [99]; tal modificação pode ser consequência de um rearrançamento na célula unitária do cristal devido à modificações nas interações das ligações de hidrogênio.

Por sua vez, o modo que inicialmente estava em  $932\text{ cm}^{-1}$  ( $\nu\text{C9C12} + \nu\text{C15C12}$ ) (marcado por um triângulo na Figura 4.4 (a)) se desloca para uma região de maior número de onda até que em 3,31 GPa é possível observar um *splitting* da banda. Foi verificado o mesmo efeito para a D-metionina, porém para o modo que envolve vibração do tipo *rocking* do  $\text{CO}_2$  [94]. Na ocasião o efeito foi interpretado como sendo um rearrançamento do grupo  $\text{CO}_2$  na célula unitária. Os dois modos aparecem com a mesma intensidade, mas em 4,25 GPa o modo de menor número de onda se torna mais intenso.

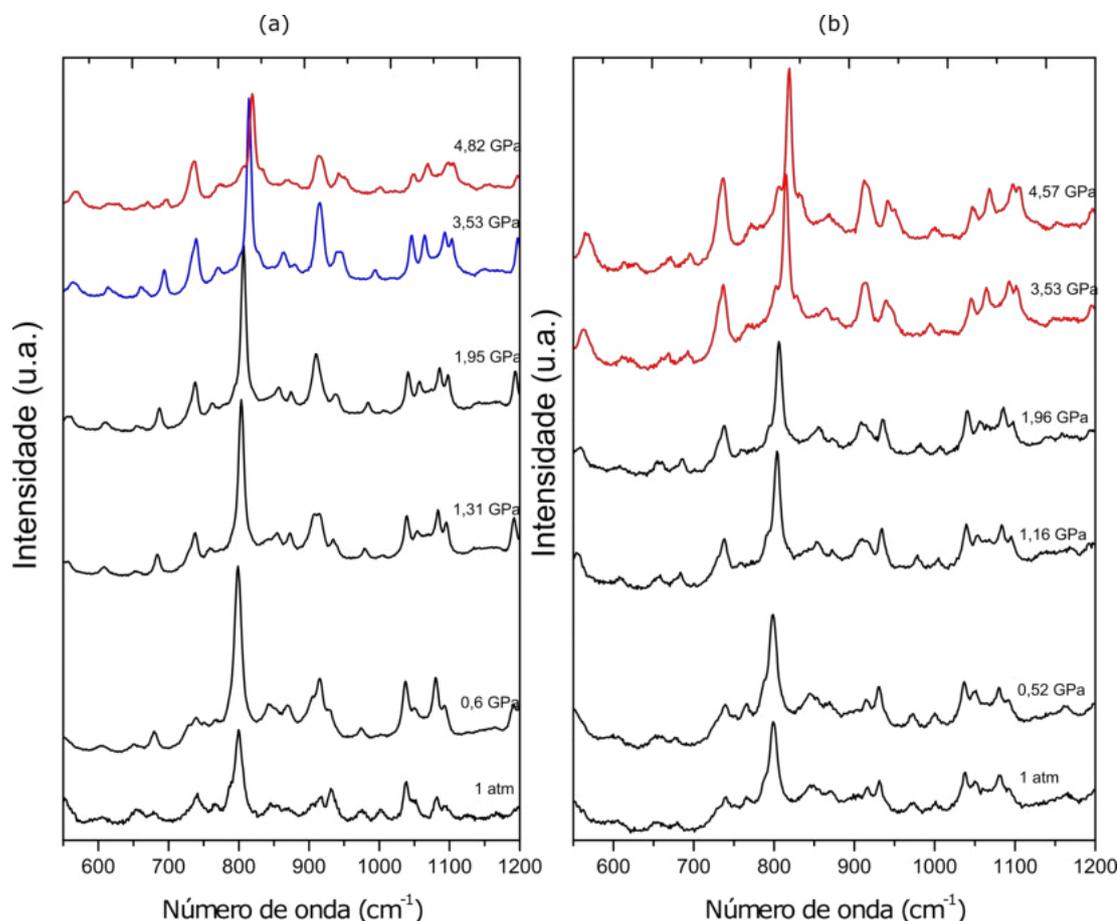
Figura 4.4 – (a) Evolução dos espectros Raman do captopril de 1 atm até 6,7 GPa e (b) número de onda versus pressão para os modos entre 750 e 1250  $\text{cm}^{-1}$ .



Outra alteração nessa região espectral ocorre com os modos em 1038, 1051, 1081 e 1095  $\text{cm}^{-1}$ . Com exceção do modo em 1095  $\text{cm}^{-1}$ , que foi classificado como  $\tau\text{C9C12C15N5}$ , os demais modos são relacionados a estiramentos C-C, com o modo em 1038  $\text{cm}^{-1}$  envolvendo átomos do anel da prolina e os outros dois envolvendo as ligações C19-C18 e C24-C19. Após 2,10 GPa a intensidade dos quatro modos se assemelham. Também é possível observar que em 4,68 GPa os modos em 1081 e 1095  $\text{cm}^{-1}$  se tornam um único modo. Durante a descompressão foi possível observar (ver Figura 4.5) que os quatro modos voltam a apresentar intensidades relativas semelhantes entre 1,96 GPa e 1 atm.

Os dois últimos modos da região estão centrados próximos à 1190 e 1201  $\text{cm}^{-1}$ , os modos são referentes referentes à deformações do tipo *bending* do C12C15H. Com o aumento da pressão o modo em 1190  $\text{cm}^{-1}$  se torna mais intenso que o modo em 1201  $\text{cm}^{-1}$ , até que em 2,52 GPa o modo 1201  $\text{cm}^{-1}$  desaparece.

Figura 4.5 – Comparação dos espectros Raman do captopril entre (a) compressão e (b) descompressão da região entre 500 e 1200  $\text{cm}^{-1}$ . AA cor preta mostra os espectros antes da primeira descontinuidade, azul e vermelha representam os espectros após a primeira e segunda descontinuidade.



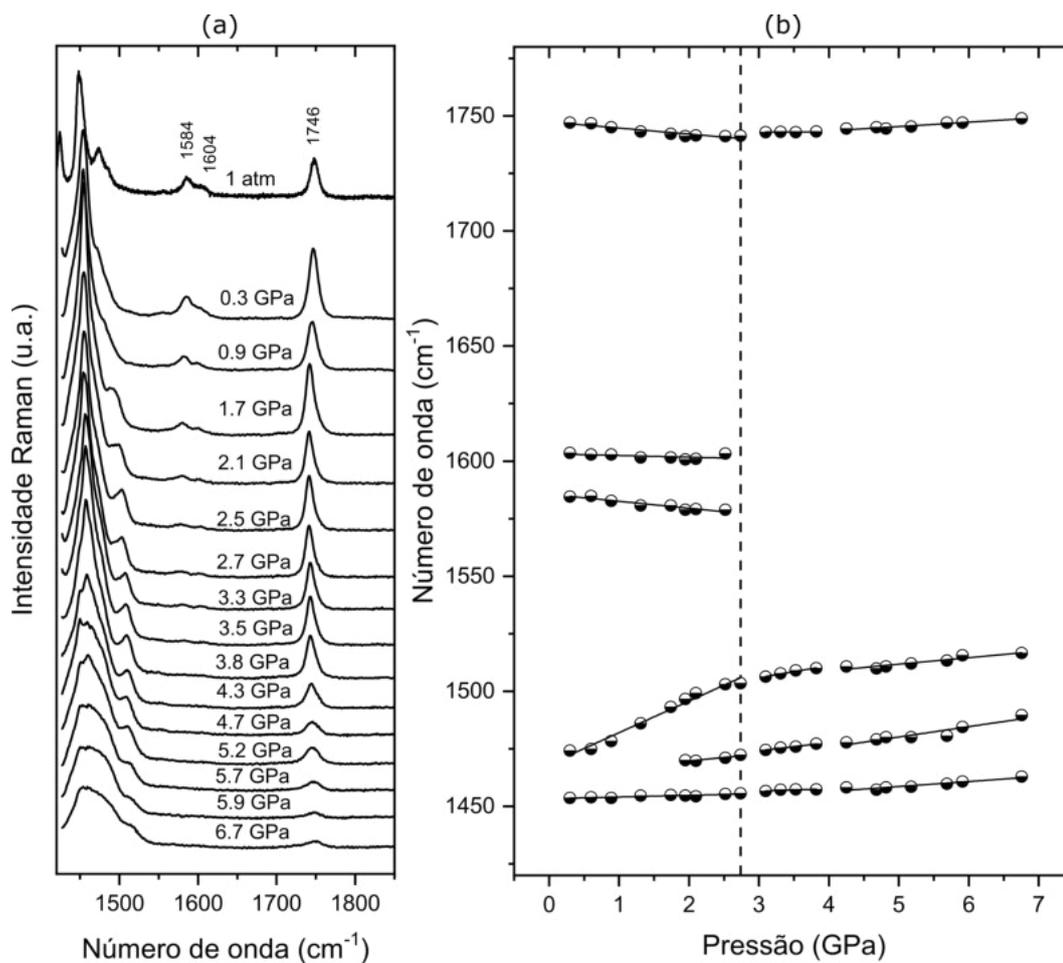
#### 4.4 Região espectral entre 1420 e 3300 $\text{cm}^{-1}$

Vamos agora discutir a evolução dos modos do captopril ativos no Raman com a pressão para a região espectral acima de 1400  $\text{cm}^{-1}$ . Embora entre 1200 e 1400  $\text{cm}^{-1}$  existam alguns modos, eles são encobertos pela banda muito intensa em 1322  $\text{cm}^{-1}$  pertencente a vibrações C-C do diamante da célula de pressão. Portanto, a Figura 4.6 mostra os espectros Raman para os modos entre 1420 e 1850  $\text{cm}^{-1}$ .

Os modos em 1449 e 1473  $\text{cm}^{-1}$ , referentes ao *bending* do CH, apresentaram algumas alterações com o aumento da pressão. Podemos destacar que em 2 GPa a banda em 1449  $\text{cm}^{-1}$  passa a ser ajustado por três picos como mostra a Figura 4.6 (b) e acima de 4 GPa é possível observar um aumento da largura da banda. O aumento na largura da banda pode ser associado à um aumento na desordem relacionado ao grupo CH, os modos envolvem os átomos C9 e C12.

Os modos referentes ao estiramento CO do grupo amida em  $1584\text{ cm}^{-1}$  e  $1604\text{ cm}^{-1}$  vão perdendo intensidade com o aumento da pressão até que após  $2,74\text{ GPa}$  se torna muito difícil sua observação, como pode ser verificado na Figura 4.6 (a). Ambos os modos parecem se deslocar para menores número de onda até esse ponto.

Figura 4.6 – (a) Evolução dos espectros Raman do captopril de  $1\text{ atm}$  até  $6,7\text{ GPa}$  e (b) número de onda versus pressão para os modos entre  $1420$  e  $1850\text{ cm}^{-1}$ .

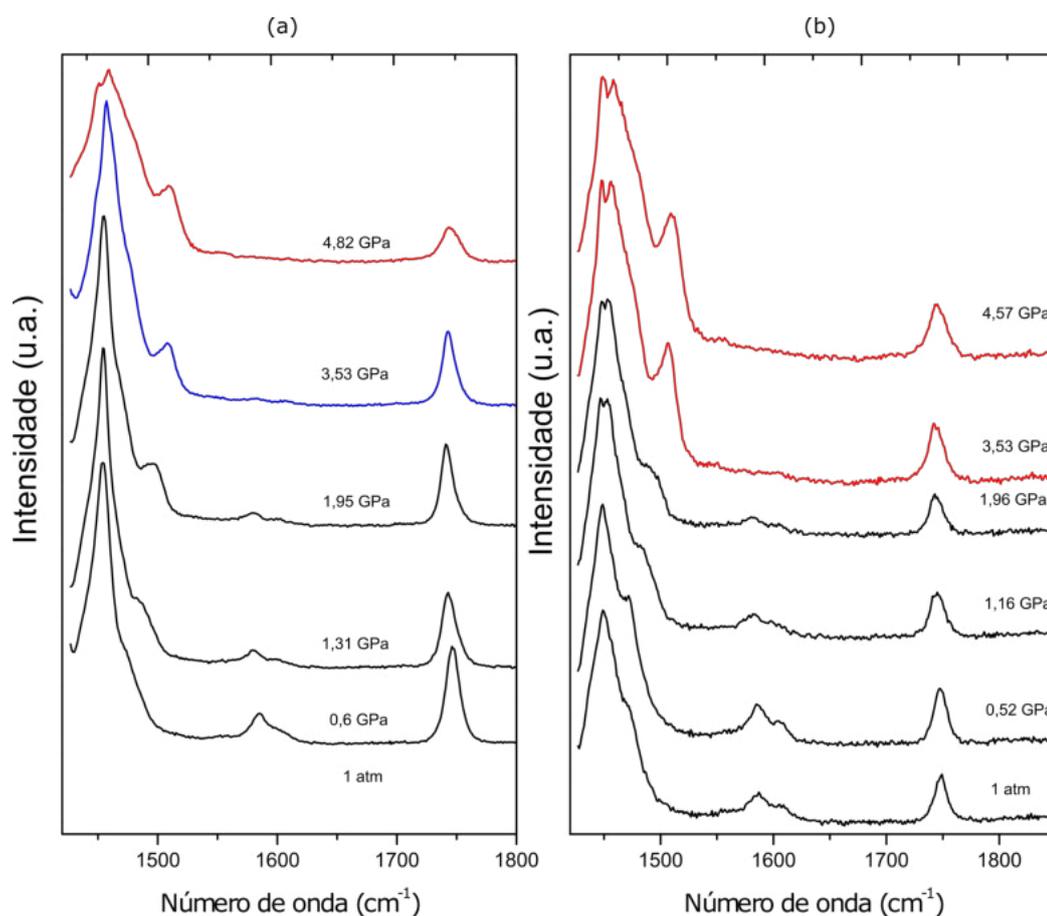


Já o modo em  $1746\text{ cm}^{-1}$ , classificado como um estiramento dos átomos CO no grupo carboxílico (COOH), apresenta diminuição no número de onda com o aumento da pressão até  $2,74\text{ GPa}$ . Após esse ponto o modo passa a deslocar-se para a região de maior número de onda. Tal efeito acontece também na DL-serina, onde a frequência do modo  $\text{COO}^-$  diminui até  $1,5\text{ GPa}$  e começa a aumentar com valores de pressão superior, assim como o modo correspondente à torção do  $\text{NH}_3$  [101]. Isso ocorre devido a mudanças no comprimento das ligações. O aumento da pressão até  $2,74\text{ GPa}$  desfavoreceu a ligação C-O para o modo  $1746\text{ cm}^{-1}$ , tornando-a mais comprida. Já para pressões acima de  $2,74\text{ GPa}$ , o aumento de pressão volta a favorecer tal ligação, deixando-a mais curta e, conseqüentemente, mais forte. Isso implicará também em modificações na intensidade

das ligações de hidrogênio no qual o oxigênio do C-O participe. Resultado semelhante foi verificado anteriormente com o cristal de  $\alpha$ -glicina quando submetido a altas pressões. Um experimento de difração de raios-X para nesse cristal mostrou que na fase de mais alta pressão a maior ligação de hidrogênio se torna menor, enquanto que a menor ligação de hidrogênio se torna maior [102].

A Figura 4.7 mostra os espectros Raman do captopril na compressão e na descompressão nesta mesma região. Durante a descompressão, o modo  $1746\text{ cm}^{-1}$  desloca-se para menor número de onda até que em  $1,96\text{ GPa}$  é possível observar que o modo está deslocando-se para maior número de onda, reproduzindo o mesmo efeito que foi observado durante a compressão. Tal inversão ocorre durante a compressão em  $2,74\text{ GPa}$ , o que mostra uma ligeira histerese.

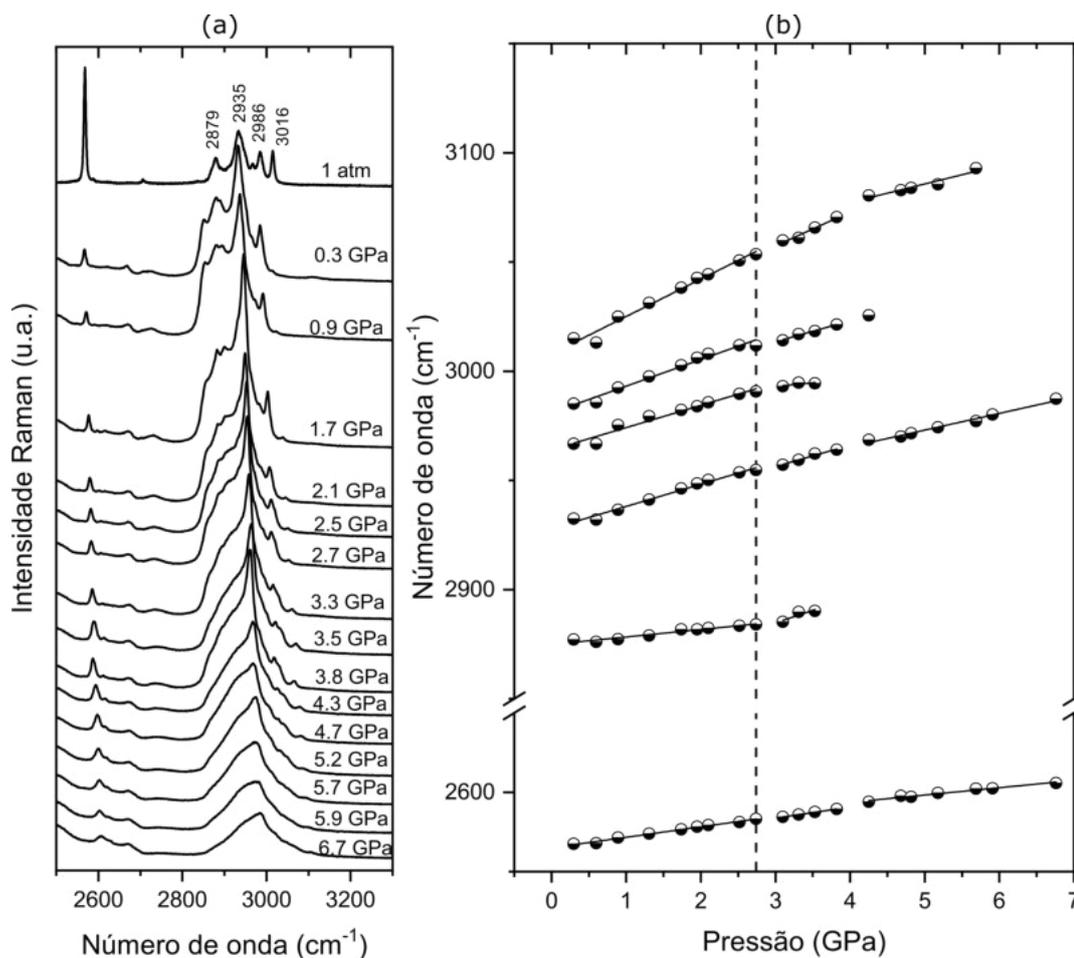
Figura 4.7 – Comparação dos espectros Raman do captopril entre (a) compressão e (b) descompressão da região entre  $1420$  e  $1850\text{ cm}^{-1}$ . A cor preta mostra os espectros antes da primeira discontinuidade, azul e vermelha representam os espectros após a primeira e segunda discontinuidade.



A Figura 4.8 apresenta os espectros Raman do captopril em função da pressão para o intervalo espectral entre  $2500$  e  $3300\text{ cm}^{-1}$ . O primeiro modo observado nessa figura

é referente ao estiramento S-H. Esse modo está presente até o último valor de pressão, apresentando apenas uma pequena descontinuidade na evolução do seu número de onda com a pressão em 2,74 GPa.

Figura 4.8 – (a) Evolução dos espectros Raman do captopril de 1 atm até 6,7 GPa e a direita (b) número de onda versus pressão para os modos entre 2500 e 3300  $\text{cm}^{-1}$ .



Entre 2800 e 3015  $\text{cm}^{-1}$  há influência do nujol nos espectros Raman, mas ainda assim conseguimos identificar alguns modos em 2879, 2935, e 2986  $\text{cm}^{-1}$  todos eles relacionados ao estiramento dos grupos CH. Com o aumento da pressão se torna cada vez mais difícil analisar alguns desses modos devido ao fato das bandas devido ao nujol se alargarem bastante. Porém, é possível observar um modo em 3031  $\text{cm}^{-1}$  a 3,31 GPa aparecendo como um ombro do modo em 2986  $\text{cm}^{-1}$ . Durante a descompressão as bandas referentes ao nujol estão mais intensas, o que prejudicou nossa análise nessa região. Um resumo dos resultados experimentais, indicando os intervalos onde ocorrem as descontinuidades e os coeficientes teóricos usados para ajustar os gráficos do número de onda *vs* pressão são fornecidos na Tabela 4.1.

Tabela 4.1 – Coeficientes de ajuste linear para os modos vibracionais do captopril quando submetidos a altas pressões. Onde P é dado em GPa,  $\omega$  em  $\text{cm}^{-1}$  e  $\alpha$  em  $\text{cm}^{-1}/\text{GPa}$ .

$\omega_{exp}$	<b>0,3&lt;P&lt;2,74</b>		<b>2,74&lt;P&lt;3,8</b>		<b>3,8&lt;P&lt;6,76</b>	
	$\omega_0$	$\alpha$	$\omega_0$	$\alpha$	$\omega_0$	$\alpha$
53	50,6	8,15	51,4	7,29		
71	66,6	13,08	49,5	16,8		
89	87,1	11,3				
114	110,5	10,49	110,18	10,12	120,5	6,6
146	143,28	8,6				
173	170,3	2,26	162,44	5,62	158,8	7,1
242	239,5	5,5	235,8	6,9		
286			275,9	4,72	274,2	5,02
296	295	6,29				
320	319,05	1,72	314,1	4,15	314,42	4,2
363	360,8	4,2				
443	442,4	1,9	440,6	2,84	440,1	2,96
461	446,68	7,57	459,65	2,74	449,9	4,67
552	550,6	3,65	552	3,65	555,6	2,7
603	603	3,55	606	2,36		
653	651,5	1,97	642,3	5,27	656,1	1,5
669			673,9	-1,35	659,3	2,5
678	678,1	4,39	680,96	3,57	687,79	1,94
727	727	1,3				
729	729,9	1,29				
739						
750	749,7	5,96	756,5	3,74	760,7	2,7
766	764,3	6,98				
798			781,2	5,29	787,3	3,7
806	797,3	4,82	798,4	4,5	802,9	3,4
829			812,5	4,95	817,8	3,4
844	844,6	5,9	840,3	6,4	859,5	1,9
870	869,2	2,9	867,7	3,6		
902	901,6	4,08	905,9	2,4	908,2	1,5
915	915,19	0,7				
930	928,6	5,03	925,7	5,9	930,7	4,5
938			927,2	3,2	928,2	2,8
973	971,5	6,1	971,6	6,18	983,8	3,6
1002	1001,1	3,15	989	7,5		

Tabela 4.1 (Continuação). Coeficientes de ajuste linear para os modos vibracionais do captopril quando submetidos a altas pressões. Onde P é dado em GPa,  $\omega$  em  $\text{cm}^{-1}$  e  $\alpha$  em  $\text{cm}^{-1}/\text{GPa}$ .

$\omega_{exp}$	<b>0,3&lt;P&lt;2,74</b>		<b>2,74&lt;P&lt;3,8</b>		<b>3,8&lt;P&lt;6,76</b>	
	$\omega_0$	$\alpha$	$\omega_0$	$\alpha$	$\omega_0$	$\alpha$
1037	1035,7	2,7	1039,7	1,72	1040,6	1,6
1052	1050,4	3,3	1046,1	5,09	1054,2	2,99
1070	1061,48	4,9	1058,8	5,69		
1079	1078,8	3,5	1076,7	4,6	1084,2	2,8
1094	1093,2	2,5	1093,4	2,98	1098,6	1,6
1192	1190,8	1,36	1192,7	1,2	1192,4	0,94
1203	1201,5	3,02				
1454	1453,4	0,66	1453,44	1,04	1447,6	2,1
1470	1463,7	2,97	1463,4	3,55	1457,6	4,49
1474	1470,2	12,7	1490,4	5,15	1497,5	2,8
1584	1585	-2,7				
1603	1603	-0,7				
1747	1747	-2,47	1742,5	0,1	1735,9	1,89
2567	2565,9	6,1				
2591	2584,3	8,3	2592,4	5,6	2595,9	4,84
2667	2666,8	2,7	2669,9	1,7	2687,05	2,5
2717	2717,7	5,58	2726,7	3,8		
2850	2848,2	4,8	2836,6	8,3		
2877	2875,4	3,14	2849,8	11,6		
2891	2891,7	5,43				
2931	2921,4	5,3				
2932	2929,4	9,39	2926,97	9,78	2934,7	7,6
2950	2950,78	0,95				
2967	2965,3	9,5	2983,2	3,2		
2985	2982,69	11,3	2984,4	9,6		
3015			2994	10,58	2998,3	9,7
3031	3010,4	15,8	3010,8	15,5	3043,45	8,4

Destes resultados pode-se tentar tirar algumas conclusões. Em primeiro lugar, acima de aproximadamente 4 GPa ocorre uma desordem bastante forte associada ao grupo CH, tal como o aumento da largura de linha da banda originalmente observada em  $1449 \text{ cm}^{-1}$ . Em segundo lugar, as bandas localizadas em  $1584$  e  $1746 \text{ cm}^{-1}$ , que são características da conformação *trans*, vão diminuindo de intensidade. Entretanto, essas bandas apresentam uma evolução relativamente contínua com a pressão, não ocorrendo variação de intensidade que pudesse indicar de uma forma contundente a formação da conformação *cis*. Em terceiro lugar, há que se observar a diminuição dos números de onda dos modos em  $1584$ ,  $1604$  e  $1746 \text{ cm}^{-1}$ . Tais decréscimos dos valores de número de onda

sugerem, como já foi relatado, o enfraquecimento das ligações CO tanto dos grupos amida quanto do ácido carboxílico até a transição de fase que se completa próximo de 3 GPa. A partir desse valor de pressão, as bandas relacionadas ao grupo amida não podem mais ser acompanhada devido suas baixas intensidades. Por outro lado, a banda associada ao grupo carboxílico permanece bem visível e mantém o número de onda aproximadamente constante, o que indica certa estabilidade da estrutura para pressões acima de 3 GPa.

Como resumo desse capítulo está claro que o cristal de captopril sofre uma transição de fase estrutural entre 2 e 3 GPa. Tal mudança estrutural foi inferida a partir de observações de várias modificações nos modos de baixo número de onda. Onde além de estarem associados à algumas vibrações internas também estão associadas a modos translacionais e libracionais. Obviamente, a confirmação dessa transição de fase exigirá estudos de difração de raios-X com altas pressões, possivelmente utilizando-se radiação síncrotron. De qualquer forma, várias mudanças nos números de onda de modos em outras regiões espectrais parecem reforçar o fato da existência de uma transição de fase no captopril no referido intervalo de pressão. Por exemplo, uma leve descontinuidade no número de onda do modo de estiramento SH e em modos de estiramento CH, além de modos de estiramento CO do grupo carboxílico foram observados nesse trabalho. Essa última modificação foi interpretada como mudança em algumas ligações de hidrogênio, preferencialmente envolvendo os grupos O-H...O, uma vez que foram observadas variações nos números de onda do estiramento C-O. Por outro lado, durante a transição de fase as ligações de hidrogênio mais longas S-H...O parecem não sofrer grandes modificações, haja visto que o número de onda da vibração SH quase não se modifica.

## 5 PROPRIEDADES VIBRACIONAIS DO CAPTOPRIL EM BAIXAS TEMPERATURAS

Com a variação da temperatura, as ligações químicas entre as moléculas numa estrutura cristalina, como as ligações de hidrogênio, podem sofrer modificações, eventualmente induzindo a ocorrência de uma transição de fase. No caso dos fármacos, tal fenômeno físico pode ser crítico porque um novo polimorfo pode ser completamente inútil como princípio ativo, como foi o caso do ritonavir comentado na Introdução. Assim, o estudo com a temperatura de cristais de substâncias utilizadas como fármaco, além do interesse para entendimento de algumas propriedades físicas também é interessante pelo próprio aspecto farmacológico.

Neste capítulo serão discutidos os resultados obtidos nos experimentos de espectroscopia Raman do captopril em baixas temperaturas. Serão apresentados os espectros vibracionais assim como a tabela de ajuste com os coeficientes utilizados para reproduzir o ajuste experimental.

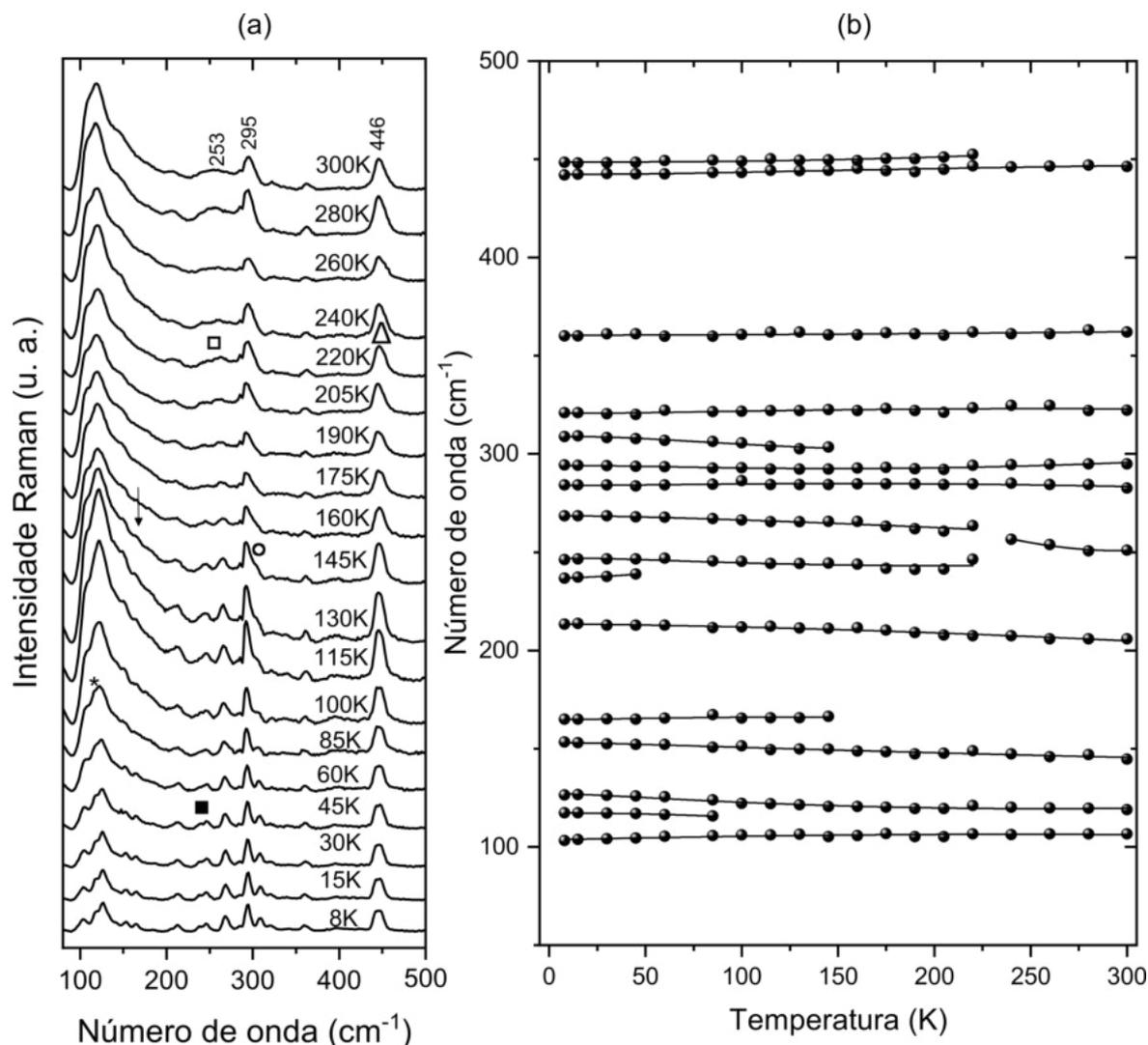
### 5.1 Região espectral entre 80 e 500 $\text{cm}^{-1}$

A região espectral entre 80 e 500  $\text{cm}^{-1}$  é a região que engloba os modos de rede, como citado anteriormente, alterações nesses modos são fortes indícios de mudanças estruturais. A Figura 5.1 (a) mostra o espectro vibracional em baixas temperaturas enquanto que a Figura 5.1(b) mostra o comportamento dos modos através do número de onda ( $\omega$ ) vs. temperatura (T) para os modos abaixo de 500  $\text{cm}^{-1}$ . A maioria dos modos apresentam comportamento linear, porém todos foram ajustados usando a equação 5.1 deduzida por Balkanski *et. al.* [103]

$$\omega(T) = \omega_0 + \alpha \left( 1 + \frac{2}{e^x - 1} \right) + \beta \left( 1 + \frac{3}{e^y - 1} + \frac{3}{(e^y - 1)^2} \right) \quad (5.1)$$

Os coeficientes de ajustes, que resumem a análise quantitativa do comportamento dos modos normais do captopril a baixas temperaturas, são mostrados na Tabela 5.1. Os coeficientes  $\alpha$  e  $\beta$  monitoram a significância dos termos anarmônicos, enquanto que  $x = \hbar\omega_0/2k_bT$ ,  $y = \hbar\omega_0/3k_bT$ , onde  $\hbar$  é a constante de Planck dividida por  $2\pi$  e  $k_b$  a constante de Boltzmann.

Figura 5.1 – (a) Espectros Raman do captopril na faixa espectral 80 - 500  $\text{cm}^{-1}$  para a temperatura variando de 300 a 8 K; (b) Gráfico do número de onda *vs.* temperatura dos modos que aparecem na região espectral entre 80 e 500  $\text{cm}^{-1}$ .



Dentre as mudanças notadas nos espectros Raman, observamos novos modos quando a amostra foi resfriada. O modo 119  $\text{cm}^{-1}$ , por exemplo, perde intensidade quando a temperatura atinge 85 K. Próximo a esse modo notamos um modo em 115  $\text{cm}^{-1}$ , marcado por um asterisco (\*) na Figura 5.1 (a); tal modo se torna mais visível a medida que diminuimos a temperatura.

Outro ponto interessante na Figura 5.1 (a) é o surgimento da banda centrada em 166  $\text{cm}^{-1}$  (marcado por uma seta) em 145 K. Essa banda se torna mais visível com a diminuição da temperatura; contudo, a banda apresenta baixa intensidade (até mesmo no espectro em 8 K) e por isso é difícil afirmar que a banda exista apenas em baixas temperaturas. Percebe-se que em 145 K o modo assimétrico observado inicialmente em

torno de  $295\text{ cm}^{-1}$ , classificado como  $\nu\text{C19C18} + \tau\text{C24C7C15N5}$ , se torna mais definido, junto com o surgimento de outro modo, como um ombro, em torno de  $303\text{ cm}^{-1}$ , tal modo está marcado com um círculo preto na Figura 5.1 (a). Novamente, não é possível afirmar com precisão se esses dois novos modos aparecem devido à ocorrência de uma transição de fase ou se constituem o resultado da sobreposição de banda exibida no espectro Raman registrado à temperatura ambiente.

Além disso, podemos ver uma larga banda em torno de  $250\text{ cm}^{-1}$  que se divide em duas bandas em 220 K (quadrado claro na Figura 5.1 (a)), uma dessas novas bandas está centrada em  $246\text{ cm}^{-1}$ , enquanto que a outra encontra-se em  $263\text{ cm}^{-1}$ . Curiosamente, a banda em  $246\text{ cm}^{-1}$  também se divide em outras duas em 45 K (quadrado escuro na Figura 5.1 (a)). Em alguns casos, uma divisão (*split*) das bandas associada ao modos de baixa frequência podem sugerir uma transição de fase, como relatado para cristais de L-asparagina monohidratada, por exemplo, que foi investigado por espectroscopia Raman e por difração de raios-X [104]. No entanto, em alguns casos, como registrado com a L-isoleucina, a divisão de certas bandas ocorrem devido a uma diminuição na largura de uma banda mais intensa [105], sem correlação com transição de fase.

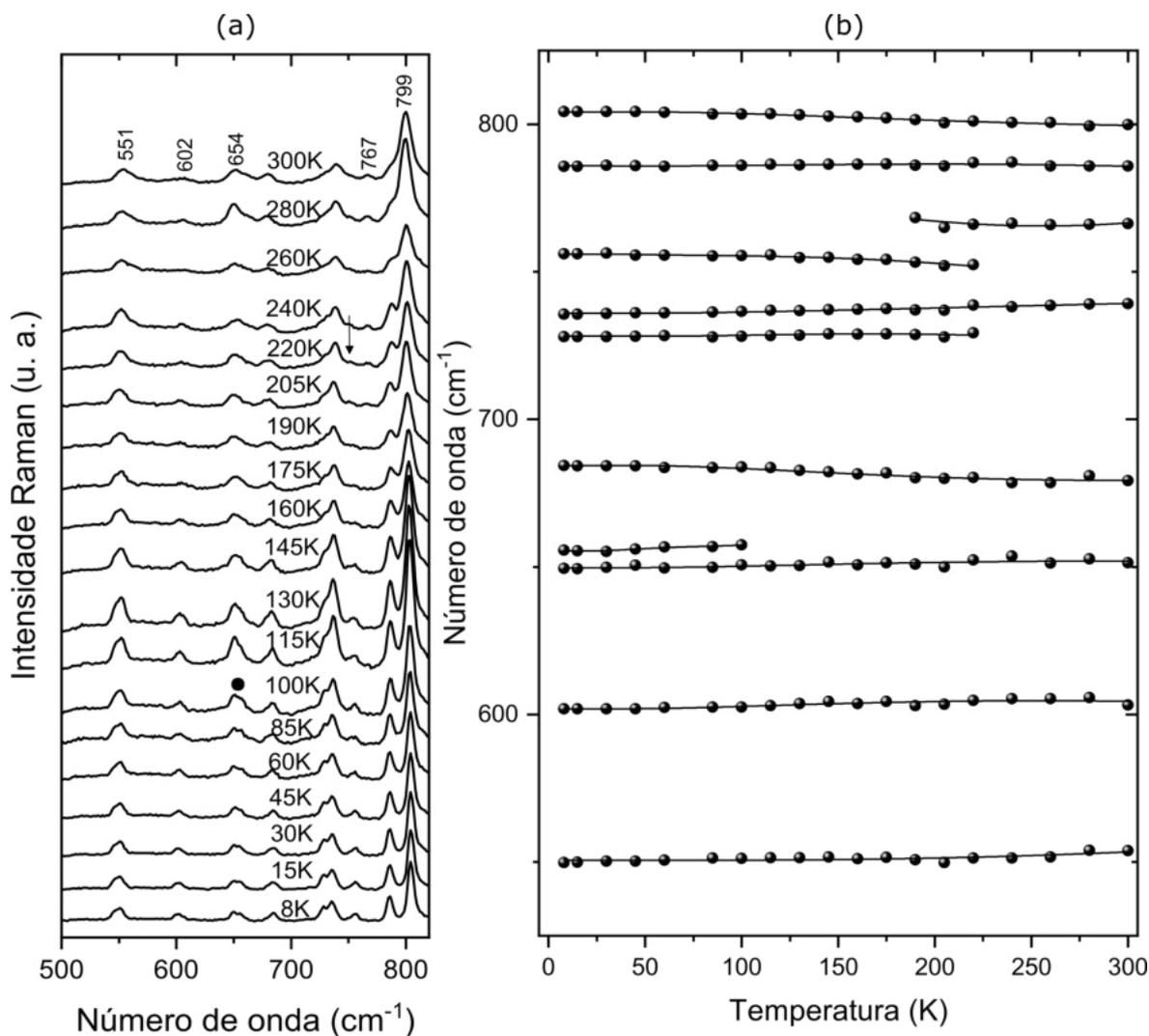
Como mostrado na Figura 5.1 (b), podemos observar um modo próximo a  $446\text{ cm}^{-1}$ , no entanto, no espectro a 220 K, nota-se uma nova banda em  $452\text{ cm}^{-1}$  (marcado por um triângulo). Quando diminuimos a temperatura, o modo se torna mais visível e parece se deslocar mais que o modo  $446\text{ cm}^{-1}$ . A partir das discussões nos últimos parágrafos, podemos resumir que o captopril é estável em baixas temperaturas, embora se note a ocorrência de pequenas alterações no espectro Raman do material.

## 5.2 Região espectral entre $500$ e $820\text{ cm}^{-1}$

A Figura 5.2 mostra os espectros Raman para diversas temperaturas na região espectral entre  $500$  e  $820\text{ cm}^{-1}$ . Podemos perceber que em 100 K, a banda inicialmente observada em aproximadamente  $654\text{ cm}^{-1}$  relacionada ao estiramento C-S (marcada por um círculo escuro na Figura 5.2(a)) se divide em duas bandas. Em 300 K, é possível observar uma larga banda próximo a  $741\text{ cm}^{-1}$  atribuída como  $\gamma\text{O3C7O1C6} + \gamma\text{O4C19N5C7}$ . No entanto, com a diminuição da temperatura, observamos que essa banda é composta por duas bandas. A segunda banda, centrada em  $728\text{ cm}^{-1}$ , foi ajustada para temperaturas a partir de 220 K. No espectro Raman, a 220 K, notamos um modo com baixa intensidade emergindo em cerca de  $752\text{ cm}^{-1}$  (marcado por uma seta). Tal modo existe desde o espectro a 300 K, porém devido à baixa intensidade só conseguimos ajustá-lo apenas a partir de 220 K; quando a temperatura diminui esse modo se torna mais visível. Finalmente, nos espectros da Figura 5.2, pode-se observar o modo em  $787\text{ cm}^{-1}$ , designado como  $\delta\text{HS28C21}$ , que aparece como um ombro do modo  $799\text{ cm}^{-1}$  a 300 K e se torna mais definido à medida

que a temperatura diminui.

Figura 5.2 – (a) Espectros Raman do captopril na faixa espectral 500 - 820  $\text{cm}^{-1}$  para a temperatura variando de 300 a 8 K; (b) Gráfico do número de onda *vs.* temperatura dos modos que aparecem na região espectral entre 500 e 820  $\text{cm}^{-1}$ .

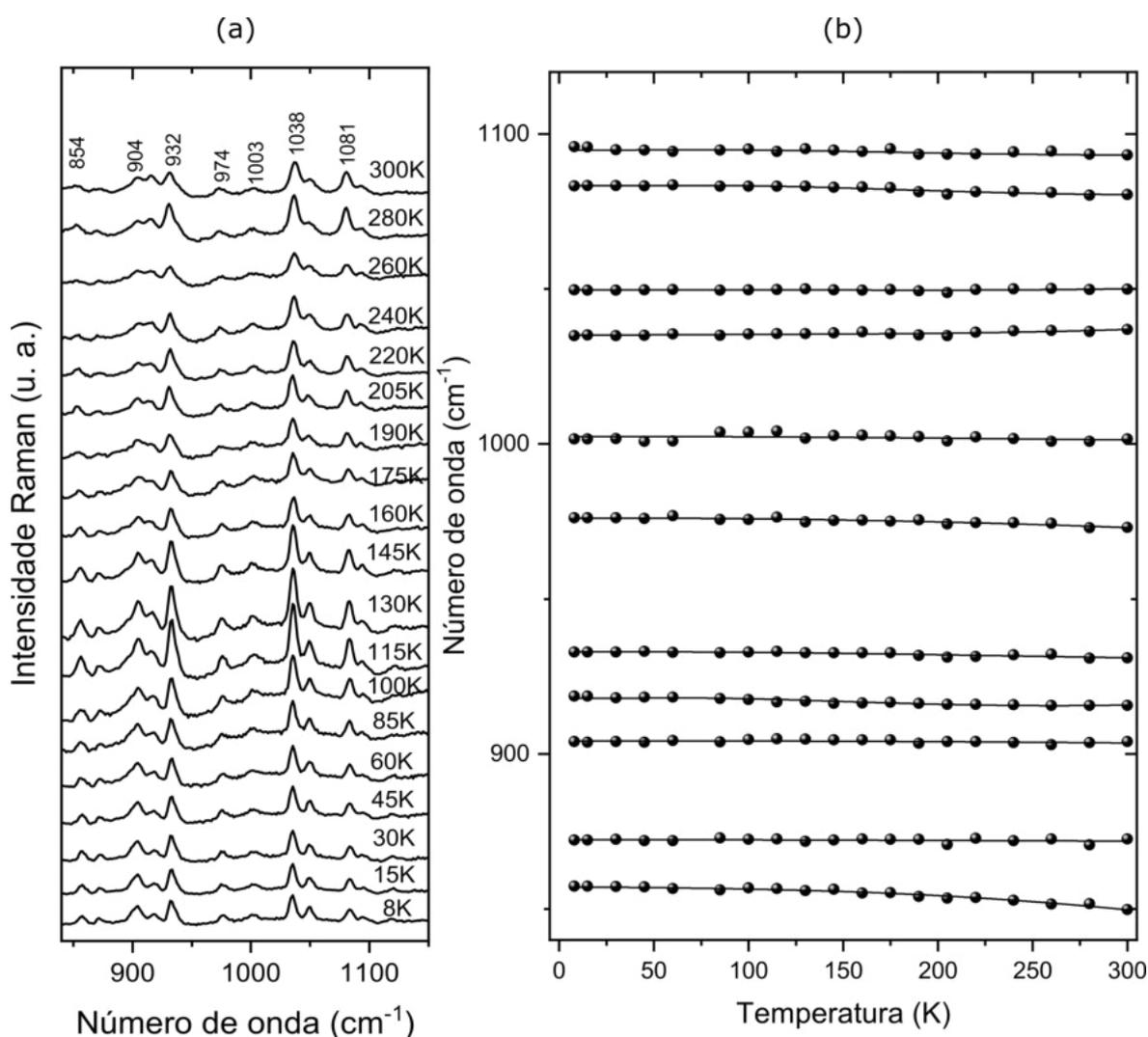


### 5.3 Região espectral entre 840 e 1150 $\text{cm}^{-1}$

Os espectros Raman dos cristais de captopril entre 840 e 1150  $\text{cm}^{-1}$  são mostrados na Figura 5.3. É possível observar pequenas alterações na intensidade de algumas bandas, por exemplo, os dois modos em 904 e 913  $\text{cm}^{-1}$  atribuídos à estiramento e dobramento C-C. Além disso, podemos observar quatro modos centrados em 1038, 1051, 1081 e 1095  $\text{cm}^{-1}$  associados à deformações no anel da prolina e na cadeia formada por C18-C19-C21-C24. Vale ressaltar que quando a pressão é aumentada, os dois modos em 1038 e 1051  $\text{cm}^{-1}$  têm comportamento semelhante aos registrados durante o resfriamento. Já os outros dois

modos em 1081 e 1095  $\text{cm}^{-1}$  colapsam em um modo único em altas pressões, diferente ao que ocorre em baixas temperaturas. Com base nas modificações das bandas associadas à deformações na cadeia de carbono, podemos perceber a ocorrência de sutis alterações na conformação molecular similarmente ao que foi observado com outros cristais orgânicos [95].

Figura 5.3 – (a) Espectros Raman do captopril na faixa espectral 840 - 1150  $\text{cm}^{-1}$  para a temperatura variando de 300 a 8 K; (b) Gráfico do número de onda *vs.* temperatura dos modos que aparecem na região espectral entre 840 e 1150  $\text{cm}^{-1}$ .

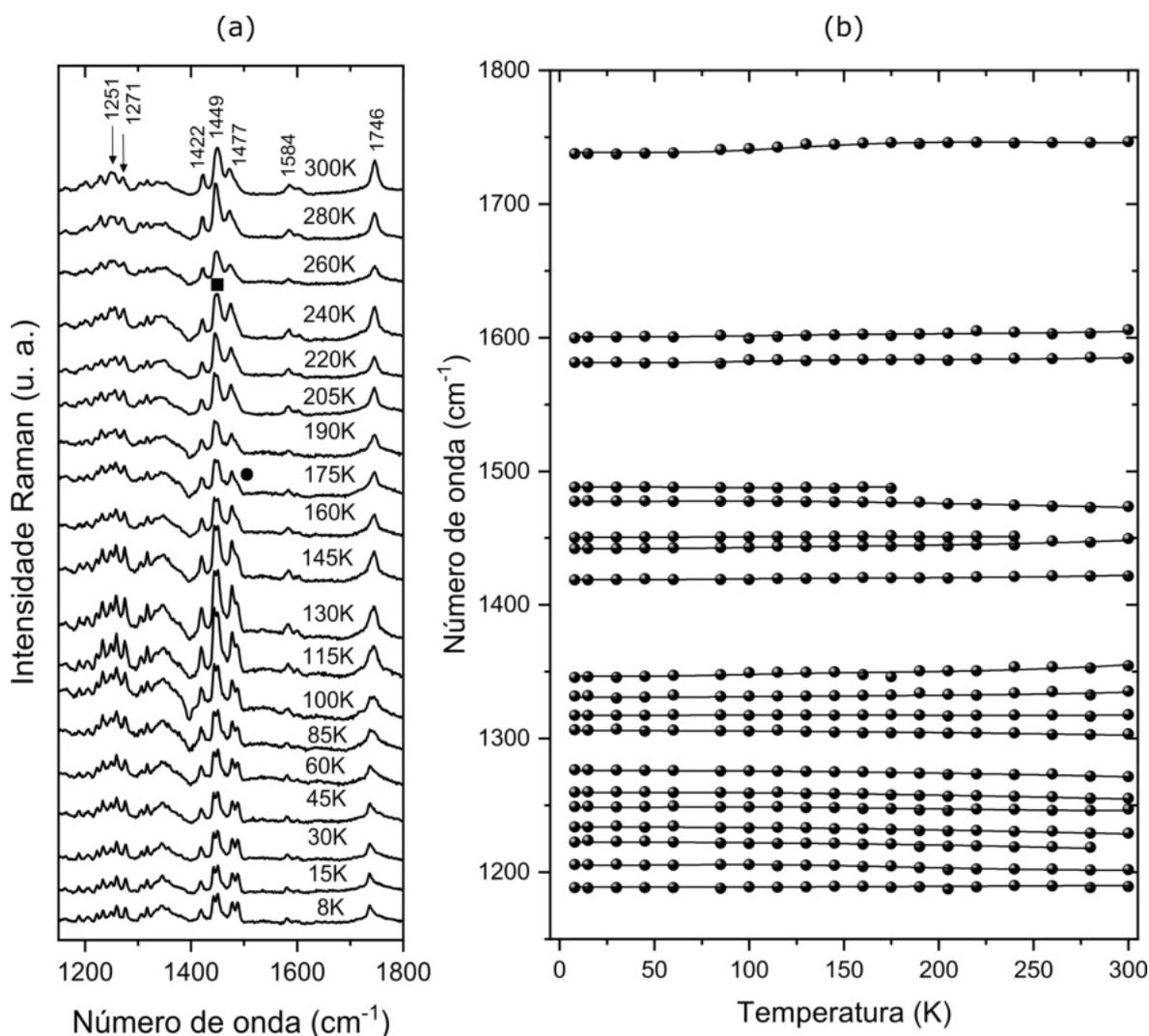


#### 5.4 Região espectral entre 1150 e 1800 $\text{cm}^{-1}$

A Figura 5.4 apresenta os espectros Raman do cristal de captopril na faixa de 1150 a 1800  $\text{cm}^{-1}$  para temperaturas entre 300 K e 8 K. Nesta região foram identificados os modos localizados em 1251 e 1271  $\text{cm}^{-1}$ , enquanto o primeiro está relacionado com uma deformação

do tipo *bending* do grupo carboxil (C6O1), o segundo está relacionado a deformações do tipo  $\tau\text{HC7C6O1} + \tau\text{HC9C12C15}$  (ambos foram marcados por setas). Ambos os modos têm relações com ligações de hidrogênio e, portanto, são mais suscetíveis a modificações quando a temperatura varia. Observamos que quando diminuímos a temperatura o modo em  $1251\text{ cm}^{-1}$  se torna mais estreito permitindo a observação de outro modo próximo a ele de menor número de onda. Em um estudo anterior sobre o cristal de DL-alanina, Alves *et al.* [106] observaram uma mudança na curva do número de onda *vs.* temperatura da banda de vibração de CO e esse fato foi interpretado como uma mudança na configuração das ligações de hidrogênio. Uma interpretação semelhante deve ser dada ao comportamento do cristal de captopril. Porém para o captopril não foi observado uma mudança substancial no comportamento dos modos.

Figura 5.4 – (a) Espectros Raman do captopril na faixa espectral  $1150 - 1800\text{ cm}^{-1}$  para a temperatura variando de 300 a 8 K; (b) Gráfico do número de onda *vs.* temperatura dos modos que aparecem na região espectral entre 1150 e 1800  $\text{cm}^{-1}$ .



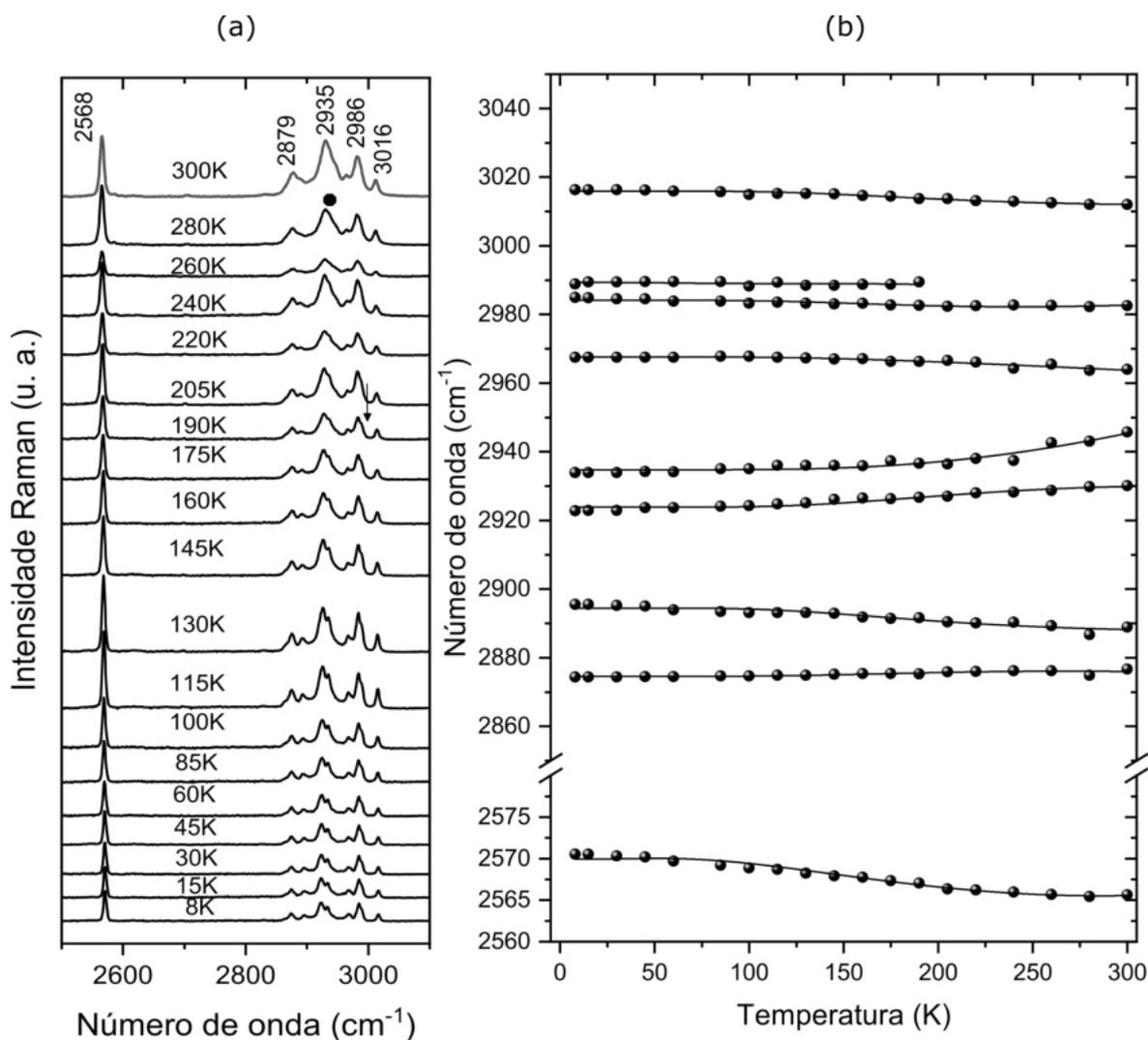
A banda observada em torno de  $1449\text{ cm}^{-1}$  ( $\delta\text{C9H}_2 + \delta\text{C12H}_2$ ) sofre um *split* em 240 K (quadrado escuro na Figura 5.4 (a)) com o novo modo aparecendo em  $1451\text{ cm}^{-1}$ , com intensidade semelhante ao modo  $1449\text{ cm}^{-1}$ . Os cálculos DFT mostram a existência de um modo próximo a essa posição que foi classificado como vibração do tipo  $\delta\text{C24H}_2 + \tau\text{HC24C19C21}$ . Um comportamento semelhante também foi observado para a banda vizinha, centrada em  $1473\text{ cm}^{-1}$  ( $\delta\text{C12H}_2 + \delta\text{HC9C12}$ ) quando um ombro aparece perto de  $1488\text{ cm}^{-1}$  (marcado por um círculo escuro no espectro em 175 K). Nesse caso as bandas assemelham as intensidades quando diminuimos a temperatura para 45 K. No experimento Raman de altas pressões, foi possível observar um comportamento semelhante, especialmente apresentado pelo modo em  $1487\text{ cm}^{-1}$  ( $\delta\text{C15H}_2$ ). A Figura 5.4(b) mostra o número de onda e o ajuste dos dados experimentais de acordo com a equação 5.1 para os modos representados na Figura 5.4(a).

Além disso, foram observados mais três modos nessa região, localizados em 1584, 1605 e  $1746\text{ cm}^{-1}$ , sendo atribuídos a estiramentos C-O. Os modos deslocam-se levemente para a região de menor número de onda. No entanto, essas modificações não indicam uma mudança da conformação *trans* para *cis*, assim como foi verificado anteriormente no caso de investigação de altas pressões. Sendo assim, enquanto os dados de alta temperatura indicam a mudança conformacional de *trans*  $\rightarrow$  *cis* do captopril [41], a presente investigação revela de maneira clara a permanência da conformação *trans* em baixas temperaturas, da mesma forma que no estudo de altas pressões.

## 5.5 Região espectral entre $2560$ e $3050\text{ cm}^{-1}$

A última região espectral estudada cobre a faixa espectral de  $2500 - 3100\text{ cm}^{-1}$ , como mostrado na Figura 5.5. Essa região exibe as bandas associadas às vibrações de alongamento dos grupos tiol (S-H) e carbono (C-H). O modo relacionado ao alongamento de enxofre está localizado em  $2568\text{ cm}^{-1}$ ; nenhuma alteração substancial foi observada em relação a este modo. Embora a ligação de hidrogênio do enxofre não constitua a ligação de hidrogênio mais forte na estrutura do captopril, ela é importante na estrutura de diversos materiais orgânicos. Por exemplo, quando o cristal de L-cisteína é submetido a baixas temperaturas, observa-se que as ligações S-H $\cdots$ S e S-H $\cdots$ O desempenham um papel fundamental em suas propriedades térmicas [107–109]. No cristal de captopril, embora o átomo de enxofre participe da ligação de hidrogênio como um átomo doador formando a ligação S-H $\cdots$ O [77], não se observa grande alteração durante o resfriamento, pois a vibração do estiramento do SH não muda substancialmente.

Figura 5.5 – (a) Espectros Raman do captopril na faixa espectral 2500 - 3100  $\text{cm}^{-1}$  para a temperatura variando de 300 a 8 K; (b) Gráfico do número de onda *vs.* temperatura dos modos que aparecem na região espectral entre 2500 e 3100  $\text{cm}^{-1}$ .



Os demais modos da região são associados às vibrações de estiramento do CH. Percebemos que algumas bandas se tornam mais nítidas devido à baixa temperatura, como por exemplo, as bandas centradas em 2879 e 2888  $\text{cm}^{-1}$ . Inicialmente as bandas aparecem largas, mas quando a temperatura diminui é possível observar melhor os dois modos; o mesmo comportamento ocorre com os modos observados em torno de 2935 e 2945  $\text{cm}^{-1}$ . Em 190 K, percebe-se um modo emergindo a 2990  $\text{cm}^{-1}$  como um ombro do modo 2986  $\text{cm}^{-1}$  (o modo está marcado com uma seta na Figura 5.5 (a)). Também podemos destacar que os modos localizados em cerca de 2935 e 2945  $\text{cm}^{-1}$ , marcados por um círculo escuro em 280 K; ambos os modos mudam para um número de onda menor à medida que a temperatura diminui. Todos os modos discutidos nesse parágrafo foram

classificados com estiramento C-H, porém para as bandas 2879, 2945 e 3016  $\text{cm}^{-1}$  os átomos de carbono formam ligações de hidrogênio intermoleculares, ligando moléculas ao longo do eixo  $c$  da célula unitária [77]. Neste ponto, lembramos que além das ligações SH $\cdots$ O discutidas no último parágrafo, existem (i) ligações OH $\cdots$ O fortes, (ii) ligações de hidrogênio moderadas do tipo CH $\cdots$ O e (iii) contatos fracos do tipo CH $\cdots$ S que criam a estrutura tridimensional complexa do cristal de captopril. As distâncias de H $\cdots$ O para as ligações de hidrogênio O-H $\cdots$ O variam de 1,82 a 1,85 Å, enquanto a distância de H $\cdots$ O para as ligações C-H $\cdots$ O varia de 2,28 a 2,57 Å [77]. O enfraquecimento do modo C-H sob condições de baixa temperatura é, conseqüentemente, interpretado como fortalecimento das ligações C-H $\cdots$ O. Portanto, os resultados de espectroscopia Raman indicam que o enfraquecimento da ligação C-H covalente ocorre às custas do fortalecimento da ligação de hidrogênio C-H $\cdots$ O.

Dos resultados apresentados, podemos concluir que o cristal de captopril não sofre nenhuma transição de fase estrutural durante o resfriamento. Os efeitos encontrados em baixas temperaturas, em sua maioria, foram diferentes daqueles registrados por estudos de altas pressões. Além disso, nenhuma evidência da transição conformacional *trans*  $\rightarrow$  *cis* foi observada, bem como qualquer alteração relacionada às ligações de hidrogênio S-H durante o processo de resfriamento.

Tabela 5.1 – Coeficientes de ajustes obtidos por meio da equação 5.1 para os modos vibracionais do captopril quando submetidos a baixa temperaturas.

$\omega_{exp}(\text{cm}^{-1})$	<b>8 K <math>\leq</math> T <math>\leq</math> 300 K</b>		
	$\omega_0 (\text{cm}^{-1})$	$\alpha (\text{cm}^{-1})$	$\beta (\text{cm}^{-1})$
107	103,53	0,143	-0,002
116	117,25	0,024	-0,015
119	127,82	-0,473	0,009
146	153,51	-0,263	0,001
166	164,61	0,198	-0,008
205	213,58	-0,119	-0,012
246	247,58	-0,522	0,018
253	410,68	-26,21	1,323
263	268,86	-0,247	-0,023
284	283,67	0,287	-0,020
295	294,92	-0,597	0,045
303	309,92	-0,774	-0,014
323	320,21	0,374	-0,015
362	360,33	0,061	0,006
445	441,78	0,436	-0,001
452	448,43	-0,044	0,058
554	550,45	-0,104	0,048
605	600,83	0,894	-0,062
652	649,02	0,567	-0,026
657	652,57	3,423	-0,597
680	685,72	-1,12	0,035
729	727,65	0,352	-0,026
739	735,41	0,334	0,032
752	755,61	0,939	-0,341
766	791,05	-9,746	1,049
786	785,15	0,712	-0,103
800	805,13	-0,659	-0,038
850	857,16	0,389	-0,286
873	872,15	0,153	-0,04
904	903,44	0,728	-0,147
916	920,04	-1,736	0,193
931	932,89	0,162	-0,102
973	976,27	0,089	-0,138
1002	999,85	-0,477	2,381
1037	1035,09	-0,072	0,085
1050	1049,95	-0,314	0,069

Tabela 5.1 (Cotinuação) - Coeficientes de ajustes obtidos por meio da equação 5.1 para os modos vibracionais do captopril quando submetidos a baixa temperaturas.

$\omega_{exp}(\text{cm}^{-1})$	<b>8 K <math>\leq</math> T <math>\leq</math> 300 K</b>		
	$\omega_0 (\text{cm}^{-1})$	$\alpha (\text{cm}^{-1})$	$\beta (\text{cm}^{-1})$
1080	1083,73	-0,084	-0,146
1093	1095,69	-0,434	-0,009
1189	1187,46	1,001	-0,158
1202	1206,58	-0,59	-0,149
1218	1225,10	-2,274	0,174
1229	1235,08	-0,797	-0,154
1247	1251,69	-2,787	0,398
1255	1260,49	-0,195	-0,280
1272	1277,05	-0,409	-0,236
1303	1308,56	-2,50	0,306
1318	1317,48	0,023	-0,015
1335	1330,75	0,39	0,154
1354	1345,44	0,71	0,415
1422	1417,75	1,08	-5,002
1449	1444,58	-3,43	1,266
1451	1448,57	2,76	-0,629
1473	1479,08	2,72	-1,035
1488	1490,60	-2,69	0,652
1584	1577,41	4,77	-0,80
1606	1597,84	2,53	-0,146
1747	1715,83	-28,96	-6,23
2566	2585,23	-17,78	2,50
2877	2874,35	-0,50	0,685
2889	2881,22	22,27	-8,551
2930	2935,14	-19,80	7,856
2946	2948,27	-25,18	10,22
2964	2979,73	-15,48	3,354
2982	2967,58	24,78	-7,904
3012	3012,20	7,58	-3,615

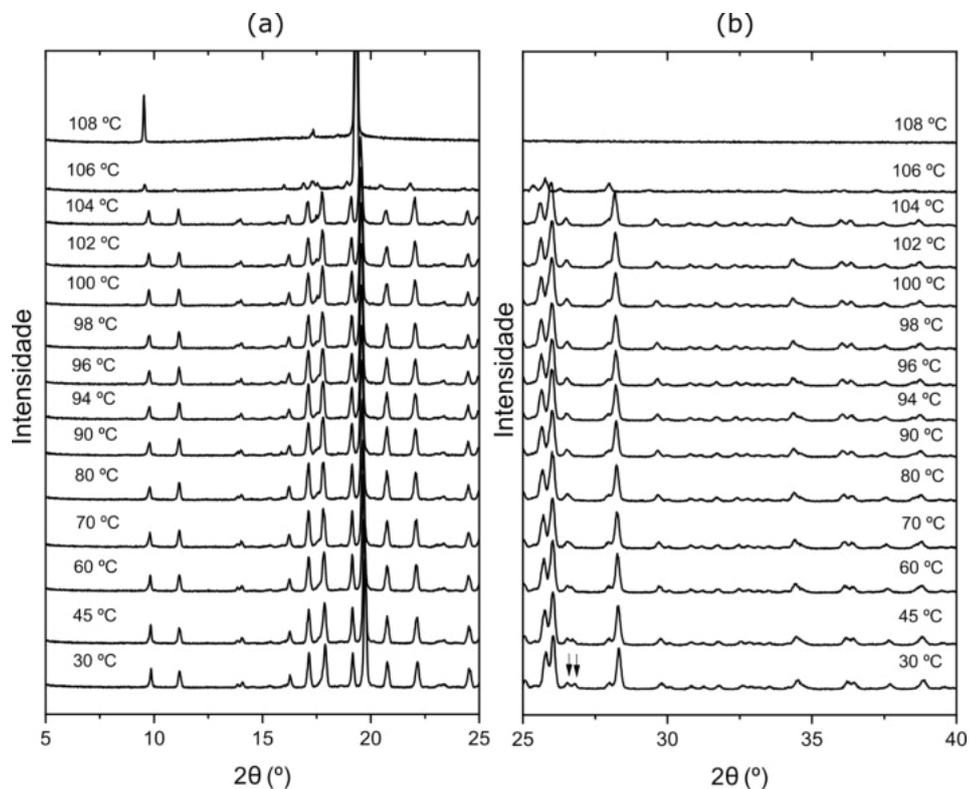
## 6 PROPRIEDADES VIBRACIONAIS DO CAPTOPRIL SOB ALTAS TEMPERATURAS

Para completar a investigação das propriedades vibracionais do captopril sob condições extremas, nesse capítulo apresenta-se um estudo do material submetido a altas temperaturas. Dessa forma, um quadro geral do captopril sob várias temperaturas e pressão é desenhado.

### 6.1 Difração de Raios-X

O difratograma de raios-X do captopril para altas temperaturas é mostrado na Figura 6.1. Os dados experimentais não apresentaram grandes alterações, exceto dois picos próximos a  $27^\circ$ , que a partir de  $70^\circ\text{C}$  parecem deslocar-se de maneiras diferentes, de modo que um pico sobrepõem-se ao outro. Em  $108^\circ\text{C}$  não conseguimos mais observar sinal que indicasse amostra remanescente, significando que essa temperatura esteja bastante próxima do ponto de fusão do cristal.

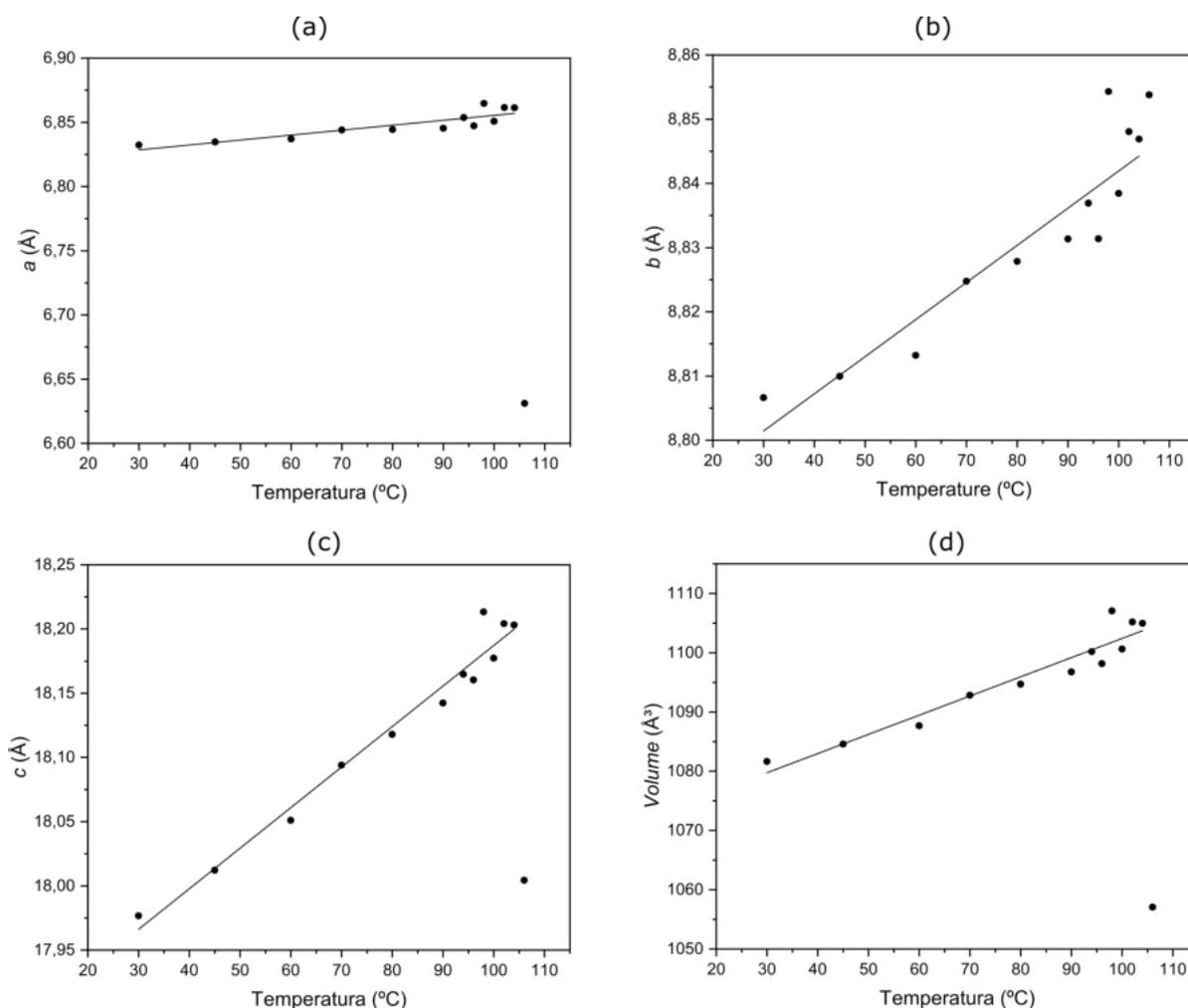
Figura 6.1 – Difratogramas de raios-X do captopril variando a temperatura entre  $30$  e  $108^\circ\text{C}$ .



A Figura 6.2 nos fornece uma análise dos parâmetros da rede. Essa análise nos

permite encontrar o coeficiente de expansão térmica linear de cada parâmetro, sendo, respectivamente,  $\alpha(a) = 5,74 \times 10^{-5} \text{ \AA}/^\circ\text{C}$ ,  $\alpha(b) = 6,18 \times 10^{-5} \text{ \AA}/^\circ\text{C}$  e  $\alpha(c) = 17,02 \times 10^{-5} \text{ \AA}/^\circ\text{C}$  os coeficientes de expansão linear dos eixos  $a$ ,  $b$  e  $c$ . O alto valor de  $\alpha(c)$  quando comparado a  $\alpha(a)$  e  $\alpha(b)$  aponta para uma expansão anisotrópica ao longo dos eixos  $c$ .

Figura 6.2 – Variação dos parâmetros de rede e volume para o cristal de captopril.

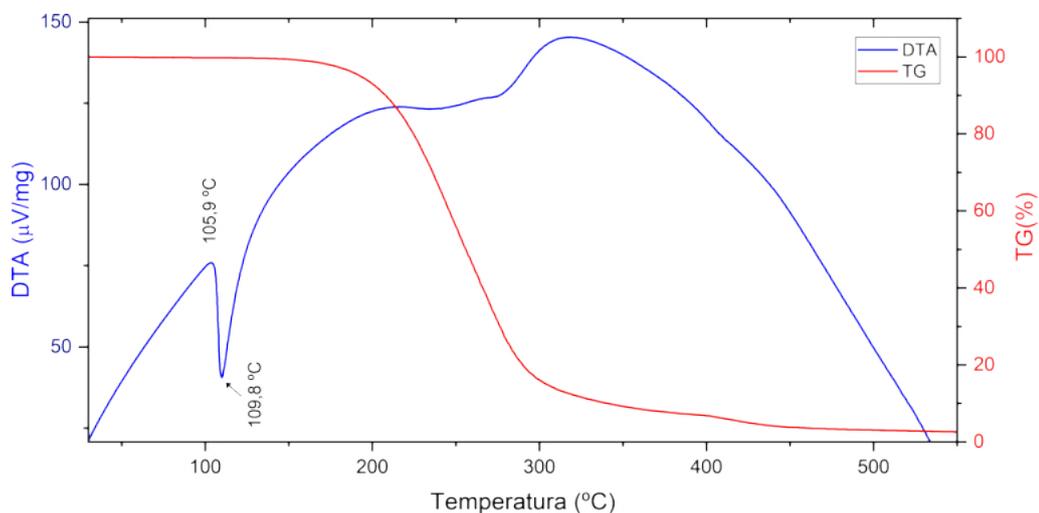


## 6.2 Análise térmica

Com o objetivo de se entender melhor o comportamento do captopril em altas temperaturas, realizou-se uma análise térmica que consistiu em medidas de DTA e TG. A Figura 6.3 mostra o resultado obtido para os experimentos de termogravimetria (TG) e análise térmica diferencial (DTA) para o captopril. Podemos observar que existe um pico de mínimo na curva DTA em aproximadamente 109 °C. Tal pico indica uma reação endotérmica com início extrapolado (*onset*) em 105,9 °C e final extrapolado (*endset*) em 124,9 °C. Picos endotérmicos em curvas DTA e DSC podem indicar um ponto de fusão ou

perda de massa. Para o captopril, o pico próximo de 109 °C indica um ponto de fusão, pois conforme percebemos pela curva TG, a perda de massa a essa temperatura é mínima.

Figura 6.3 – Curva DTA e TG para o captopril.



A curva TG mostra que a decomposição do captopril ocorre em duas etapas. O primeiro estágio ocorre entre 160 e 310 °C, onde aproximadamente 90% da amostra se decompõe. O segundo estágio ocorre entre 350 e 450 °C, neste momento podemos perceber que ainda existem resíduos da amostra. De acordo com a referência [110], esses resíduos correspondem a restos de carbono, sendo destruídos nesta segunda etapa de decomposição. Ainda de acordo com a referência [110], a faixa de temperatura de decomposição do captopril pode variar de acordo com a quantidade da amostra, tamanho e taxa de aquecimento.

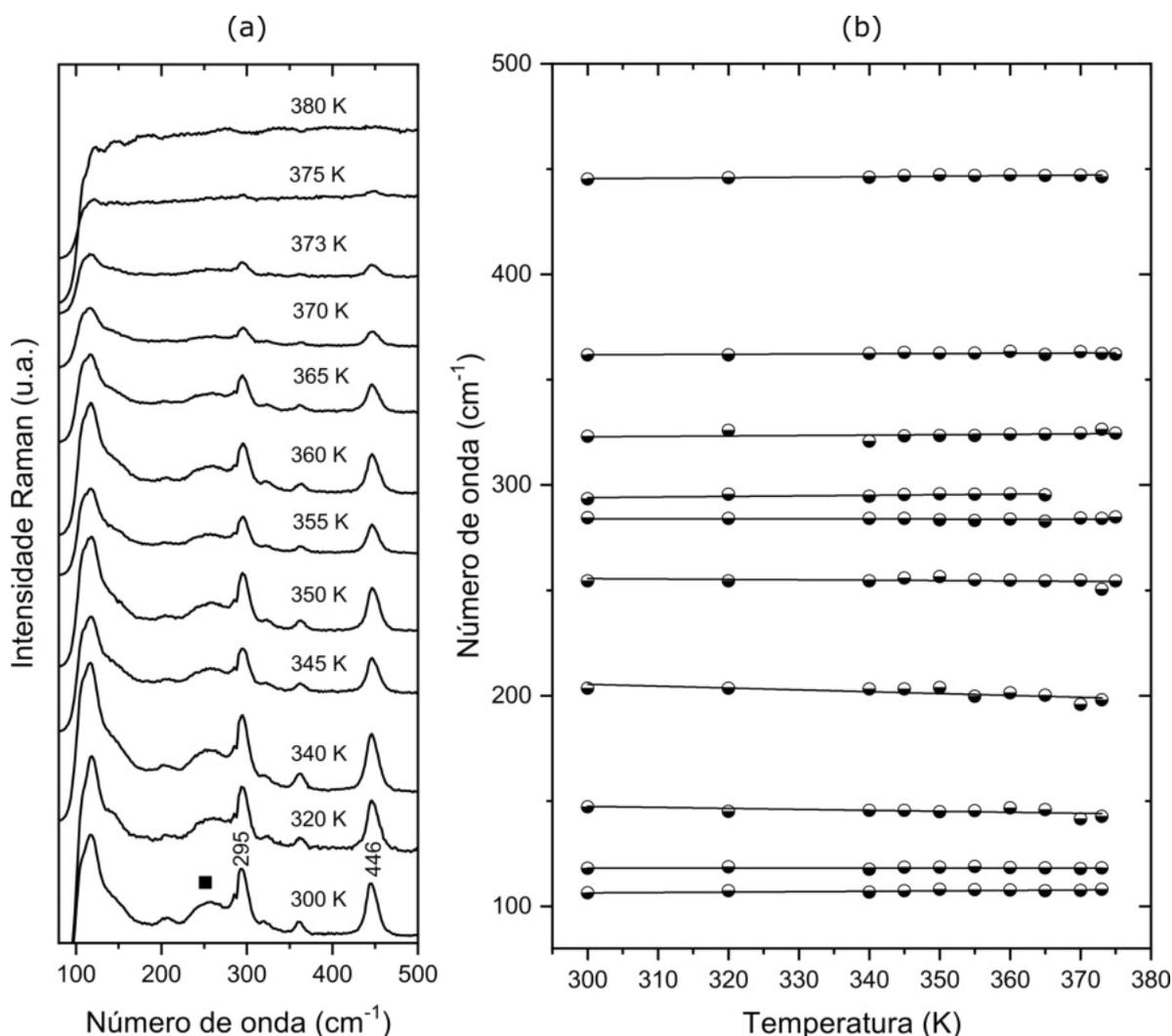
## 6.3 Espectroscopia Raman

### 6.3.1 Região espectral entre 80 e 500 $\text{cm}^{-1}$

Ao aumentar a temperatura foi possível notar um alargamento de algumas bandas acompanhado pela diminuição da intensidade de outras bandas. Isso pode ser observado na Figura 6.4 onde são mostradas as bandas do espectro Raman do captopril para temperaturas entre 80 e 500  $\text{cm}^{-1}$ . As bandas em 250 e 295  $\text{cm}^{-1}$ , classificadas respectivamente como  $\tau\text{C9C12C15N5} + \delta\text{C24C19C21}$  e  $\nu\text{C19C18} + \delta\text{C24C19C21}$ , perdem intensidade até desaparecerem em 370 K. Além disso, acompanhada pela diminuição da intensidade da banda em 250  $\text{cm}^{-1}$ , é possível notar o aumento na largura, a banda está marcada por um quadrado escuro na Figura 6.4(a). Outra banda que perde intensidade nessa região está localizada em 446  $\text{cm}^{-1}$  ( $\delta\text{C24C19C21}$ ), podemos observá-la até 373 K. Como podemos observar nas Figuras 6.4 (a) e (b), em 375 K não conseguimos mais notar os modos de rede,

o que aponta para uma amorfização. Espera-se que, como mostrado em um experimento de FT-IR e DSC, o captopril sofra uma transição de estado passando do sólido para o líquido em aproximadamente 375 K [41]. No mesmo experimento de FT-IR foi possível observar uma mudança conformacional *trans*  $\rightarrow$  *cis* [41]. No entanto, em nossa experiência, não foi possível observar indícios de amostras após 375 K.

Figura 6.4 – (a) Espectros Raman do captopril na faixa espectral 80 - 500  $\text{cm}^{-1}$  para a temperatura variando de 300 a 380 K; (b) Gráfico do número de onda *vs.* temperatura dos modos que aparecem na região espectral entre 80 e 500  $\text{cm}^{-1}$ .

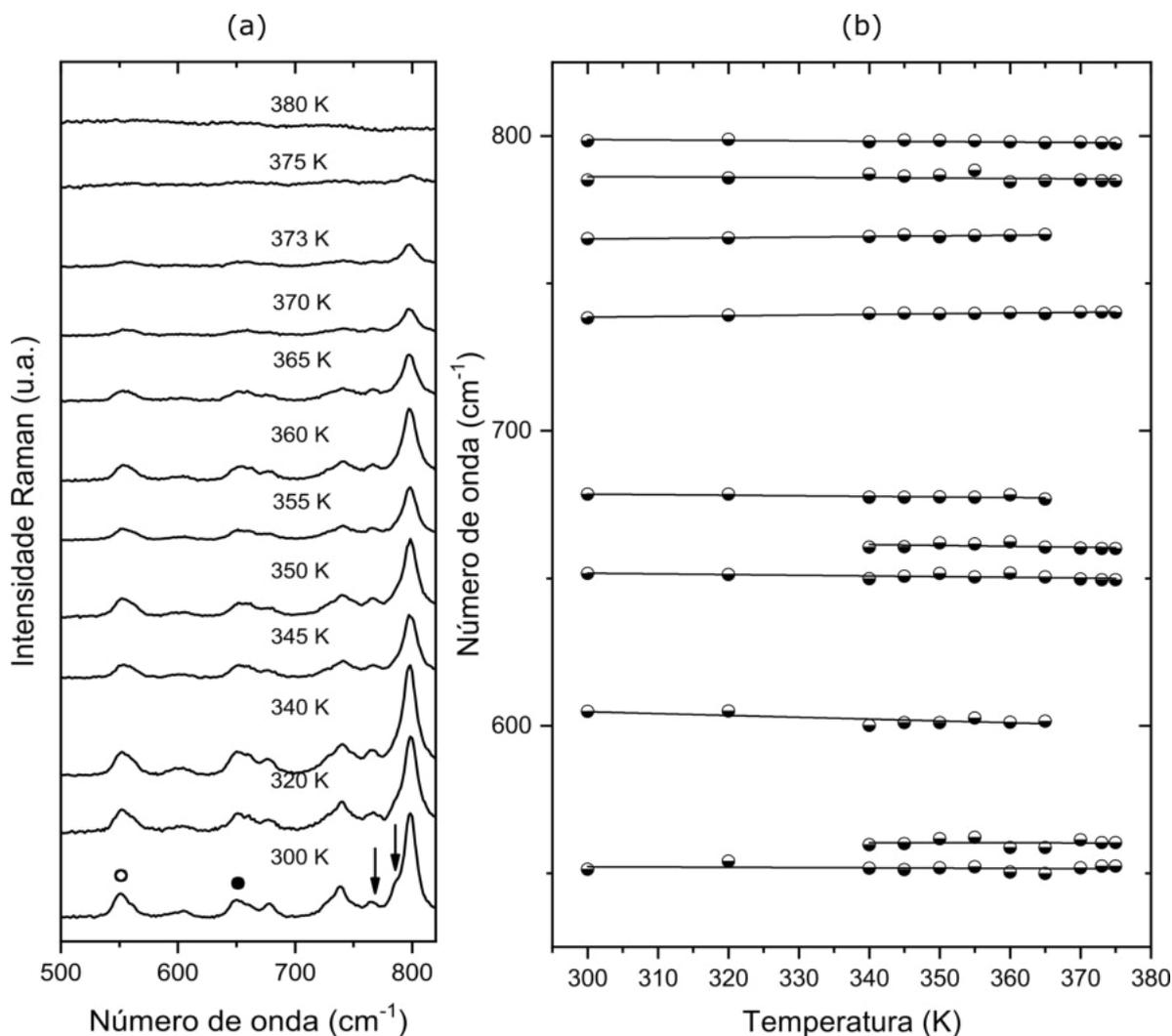


### 6.3.2 Região espectral entre 500 e 820 $\text{cm}^{-1}$

A Figura 6.5 mostra a região entre 500 e 820  $\text{cm}^{-1}$ ; nela podemos observar que a banda centrada em 551  $\text{cm}^{-1}$  se torna mais larga até que em 340 K podemos notar com maior nitidez que a banda se trata de dois modos (a banda está marcada por um círculo

na Figura 6.5 (a)). A banda  $602\text{ cm}^{-1}$  ( $\delta\text{C9C12C15}$ ), que já apresenta baixa intensidade à temperatura ambiente, desaparece após 365 K. O mesmo efeito relatado com a banda em  $551\text{ cm}^{-1}$  ocorre com a banda em  $654\text{ cm}^{-1}$  ( $\nu\text{S28C21}$ ) (marcada por um círculo escuro na Figura 6.5 (a)). Ainda nesta região podemos observar o modo  $767\text{ cm}^{-1}$  e o modo  $787\text{ cm}^{-1}$  relacionado ao átomo de enxofre ( $\delta\text{HS28C21}$ ), ambos estão marcados na Figura 6.5 (a) por setas. O primeiro mostrou-se muito estável a 373 K, após esta temperatura o modo desaparece. Já a banda em  $787\text{ cm}^{-1}$ , que aparece como um ombro da banda em  $799\text{ cm}^{-1}$ , torna-se mais larga até que não possamos mais notá-la. Já a banda em  $799\text{ cm}^{-1}$  perde intensidade até 375 K.

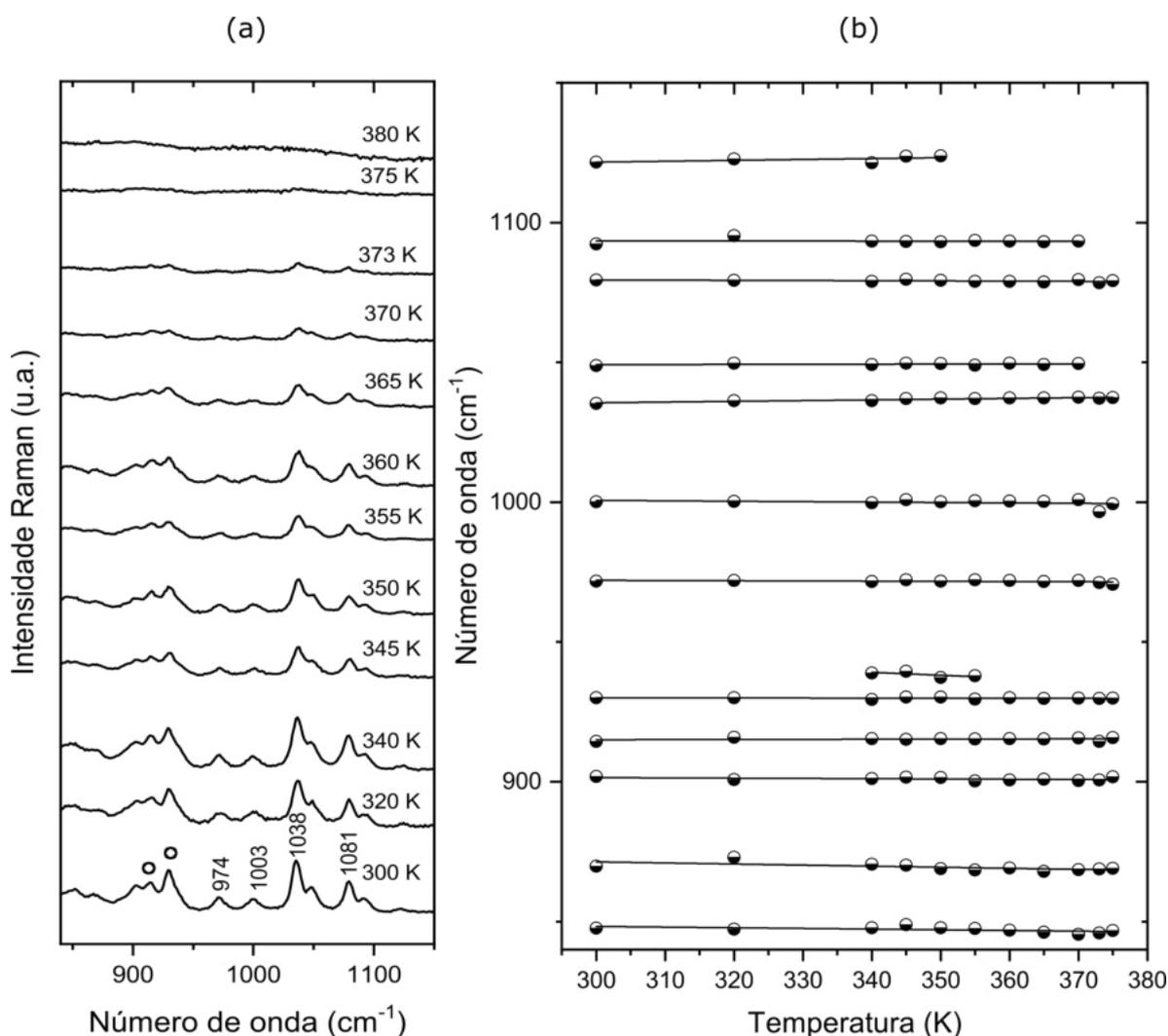
Figura 6.5 – (a) Espectros Raman do captopril na faixa espectral  $500 - 820\text{ cm}^{-1}$  para a temperatura variando de 300 a 380 K; (b) Gráfico do número de onda *vs.* temperatura dos modos que aparecem na região espectral entre 500 e  $820\text{ cm}^{-1}$ .



### 6.3.3 Região espectral entre 840 e 1150 $\text{cm}^{-1}$

Entre 840 e 1150  $\text{cm}^{-1}$  (Figura 6.6), existem muitas bandas relacionadas à deformação na estrutura principal da molécula (deformações no esqueleto molecular). A banda em 932  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu\text{C9C12} + \nu\text{C15C12}$ ) perde intensidade até 350 K, quando apresenta intensidade semelhante à banda em 913  $\text{cm}^{-1}$  ( $\delta\text{HC9C12} - \nu\text{C15C12}$ ), ambas as bandas estão relacionadas ao anel da prolina. As bandas estão marcadas na Figura 6.7 por círculos. As quatro bandas entre 1038 e 1095  $\text{cm}^{-1}$  estão presentes até 370 K, em 373 K é possível observar apenas as bandas em 1038 e 1081  $\text{cm}^{-1}$  que estão relacionadas às deformações do tipo  $\nu\text{C15C12} + \nu\text{C9C12}$  e  $\nu\text{C24C19} + \gamma\text{C18C7C15N5}$ , dos átomos relacionados ao movimento de vibração, o átomo C15 participa de uma interação de hidrogênio não-clássica.

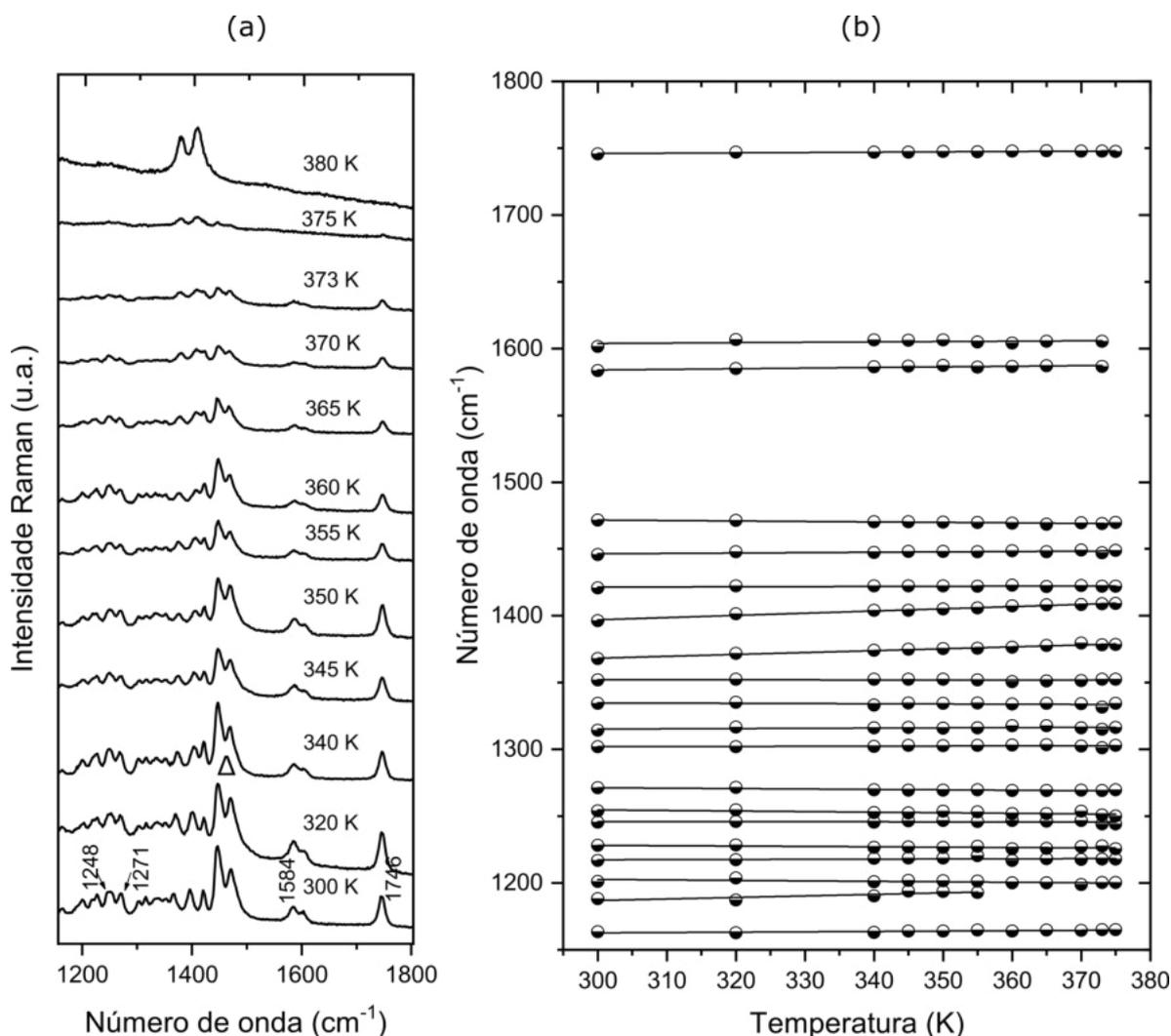
Figura 6.6 – (a) Espectros Raman do captopril na faixa espectral 840 - 1150  $\text{cm}^{-1}$  para a temperatura variando de 300 a 380 K; (b) Gráfico do número de onda *vs.* temperatura dos modos que aparecem na região espectral entre 840 e 1150  $\text{cm}^{-1}$ .



### 6.3.4 Região entre 1150 e 1800 $\text{cm}^{-1}$

A quarta região é mostrada na Figura 6.7. Nesta região, observou-se que a banda centrada em 1449  $\text{cm}^{-1}$  perde intensidade até 370 K, quando apresenta intensidade semelhante às bandas vizinhas, a banda em 1449  $\text{cm}^{-1}$  está marcada por um triângulo na Figura 6.7 (a). Os últimos três modos nessa região 1584, 1604 e 1746  $\text{cm}^{-1}$  são estáveis em relação ao número de onda. A banda em 1746  $\text{cm}^{-1}$  perde intensidade. No entanto, em 375 K, ainda é possível observá-la, enquanto as banda em 1584 e 1604  $\text{cm}^{-1}$  desaparecem. Essas últimas três bandas estão relacionadas aos estiramentos C-O, cujo oxigênio forma a ligação hidrogênio. O desaparecimento das bandas em 1584 e 1604  $\text{cm}^{-1}$  podem indicar uma mudança conformacional *trans*  $\rightarrow$  *cis*. No entanto, de acordo com a referência [41] e os cálculos DFT realizados, mesmo na conformação *cis* esses modos estão presentes, mas em diferentes números de onda. Em nosso experimento não foi possível notar nenhuma alteração nessas bandas que confirmassem tal mudança conformacional.

Figura 6.7 – (a) Espectros Raman do captopril na faixa espectral 1150 - 1800  $\text{cm}^{-1}$  para a temperatura variando de 300 a 380 K; (b) Gráfico do número de onda *vs.* temperatura dos modos que aparecem na região espectral entre 1150 e 1800  $\text{cm}^{-1}$ .



### 6.3.5 Região entre 2560 e 3050 $\text{cm}^{-1}$

A última região espectral, entre 2500 e 3100  $\text{cm}^{-1}$ , é mostrada na Figura 6.8. Observamos que a banda em 2568  $\text{cm}^{-1}$ , relacionada ao estiramento do enxofre permanece visível até 375 K. O mesmo acontece com as outras bandas, exceto as bandas de baixa intensidade centradas em 2965 e 3016  $\text{cm}^{-1}$ , que desaparecem em 365 K. As bandas 2945 e 3016  $\text{cm}^{-1}$  estão relacionadas às ligações de hidrogênio por meio do átomo C21. Como as bandas são de baixa intensidade, não podemos afirmar com convicção que a banda realmente desaparece nessa temperatura ou se é efeito do aumento da linha de base devido ao aumento da temperatura. Após 375 K não foi possível ver o sinal Raman da amostra. Todos os coeficientes de ajuste aos dados experimentais realizados com a eq. 5.1 são

fornechos na Tabela 6.1.

Juntando os resultados do capítulo anterior, onde se discutiu os modos vibracionais do captopril a baixas temperaturas com os resultados do presente capítulo, conclui-se que o cristal de captopril é estável no intervalo de temperatura 8 K - 375 K. Em outra palavras, a estrutura ortorrômbica  $P2_12_12_1$  é verificada para o captopril em todo o intervalo de temperatura em que a estrutura sólida permitida à pressão de 1 atm.

Como conclusão final sobre a investigação realizada com o cristal de captopril afirma-se que (I) a estrutura é estável termicamente à pressão atmosférica e que (II) um novo polimorfo induzido com a pressão foi verificado quando a temperatura ambiente é mantida.

Figura 6.8 – (a) Espectros Raman do captopril na faixa espectral 2500 - 3100  $\text{cm}^{-1}$  para a temperatura variando de 300 a 380 K; (b) Gráfico do número de onda *vs.* temperatura dos modos que aparecem na região espectral entre 2500 e 3100  $\text{cm}^{-1}$ .

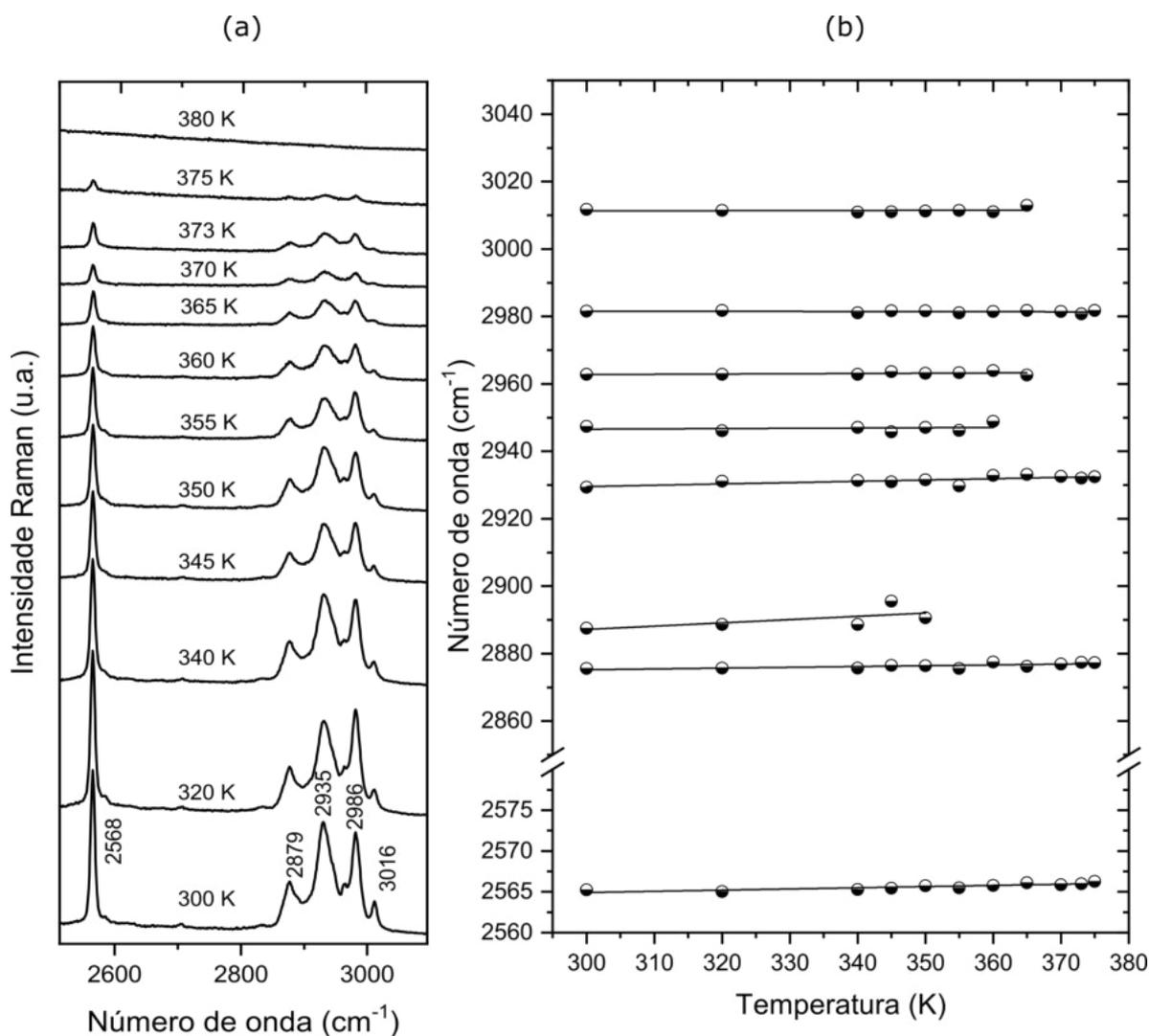


Tabela 6.1 – Coeficientes de ajustes obtidos por meio da equação 5.1 para os modos vibracionais do captopril quando submetidos a altas temperaturas.

$\omega_{exp}(\text{cm}^{-1})$	<b>300 K <math>\leq</math> T <math>\leq</math> 375 K</b>		
	$\omega_0 (\text{cm}^{-1})$	$\alpha (\text{cm}^{-1})$	$\beta (\text{cm}^{-1})$
106	183,63	-5,54	0,118
118	201,24	-5,75	0,127
147	343,93	-23,3	0,857
203	66,34	3,12	-0,02
254	196,99	4,46	-0,11
293	294	-0,125	0,011
323	492,61	-29,96	1,617
362	303,51	6,44	-0,22
445	429,7	2,23	-0,09
560	1648,51	-630,21	94,522
605	674,46	-16,08	1,053
652	637,31	3,41	-0,255
661	111,72	19,97	-0,237
678	733,58	-14,2	1,054
738	664,09	16,64	-1,091
765	745,31	4,46	-0,282
785	646,01	32,68	-2,27
798	790,98	2,61	-0,257
870	774,45	27,74	-2,33
902	992,88	-33,73	3,49
914	921,2	-2,97	0,361
930	958,95	-10,05	0,979
972	926	16,35	-1,648
1000	1042,54	-15,62	1,586
1035	1015,56	6,07	-0,478
1049	1059,34	-4,9	0,619
1079	1068,51	4,32	-0,486
1092	1112,48	-8,47	0,989
1122	1060,64	25,25	-2,802
1163	1179,7	-7,01	0,822
1188	1213,74	-15,41	2,36
1201	1183,43	8,86	-1,184
1217	1190,94	1179	-1,402
1228	1208,54	10,63	-1,517

Tabela 6.1 (Cotinuação) - Coeficientes de ajustes obtidos por meio da equação 5.1 para os modos vibracionais do captopril quando submetidos a altas temperaturas.

$\omega_{exp}(\text{cm}^{-1})$	<b>300 K <math>\leq</math> T <math>\leq</math> 375 K</b>		
	$\omega_0 (\text{cm}^{-1})$	$\alpha (\text{cm}^{-1})$	$\beta (\text{cm}^{-1})$
1245	1144,39	44,04	-5,212
1254	1149,49	49,33	-6,252
1271	1292,22	-7,88	0,709
1302	1347,9	-22,85	3,055
1314	1305,65	3,58	-0,299
1334	1411,2	-38,25	5,058
1352	1425,83	-38,43	5,276
1368	1302,11	19,31	-0,917
1396	1273,77	47,04	-4,5
1421	1402,23	7,36	-0,694
1446	1455,08	-5,61	0,957
1472	1504,3	-15,75	1,896
1583	1627,02	-29,01	5,001
1601	1565,53	16,75	-1,794
1746	1753,06	-7,96	1,814
2565	2612,14	-49,99	11,81
2876	2969,33	-111,36	28,47
2888	2434,78	447,76	-100,21
2929	2855,3	73,69	-16,195
2947	2816,96	127,25	-28,14
2963	3017,85	-63,79	15,99
2982	2993,32	-12,56	2,942
3012	3004,24	12,09	-3,739

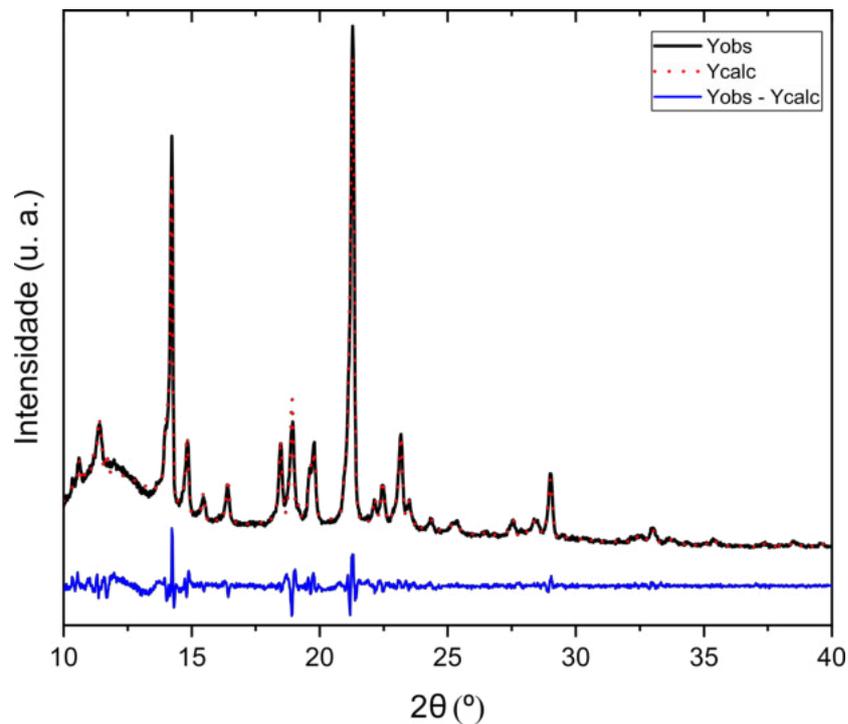
## 7 PROPRIEDADES ESTRUTURAIS E VIBRACIONAIS DA RISPERIDONA EM CONDIÇÕES AMBIENTES

A risperidona é um fármaco antipsicótico com propriedades antagonísticas. Possui uma estrutura relativamente complexa, mas como acontece com outros fármacos, uma teia de ligações de hidrogênio permite que as moléculas formem uma estrutura cristalina bem definida. Nesse capítulo são apresentadas características estruturais e propriedades vibracionais do material obtidos em condições ambiente de temperatura e pressão.

### 7.1 Análise estrutural

A estrutura cristalina da risperidona foi determinada por meio da comparação do difratograma de raios-X obtido experimentalmente com os resultados encontrados na literatura e depositados no banco de dados da *CSD*<sup>1</sup>, como mostra a Figura 7.1.

Figura 7.1 – Difratograma de raios-X da risperidona.



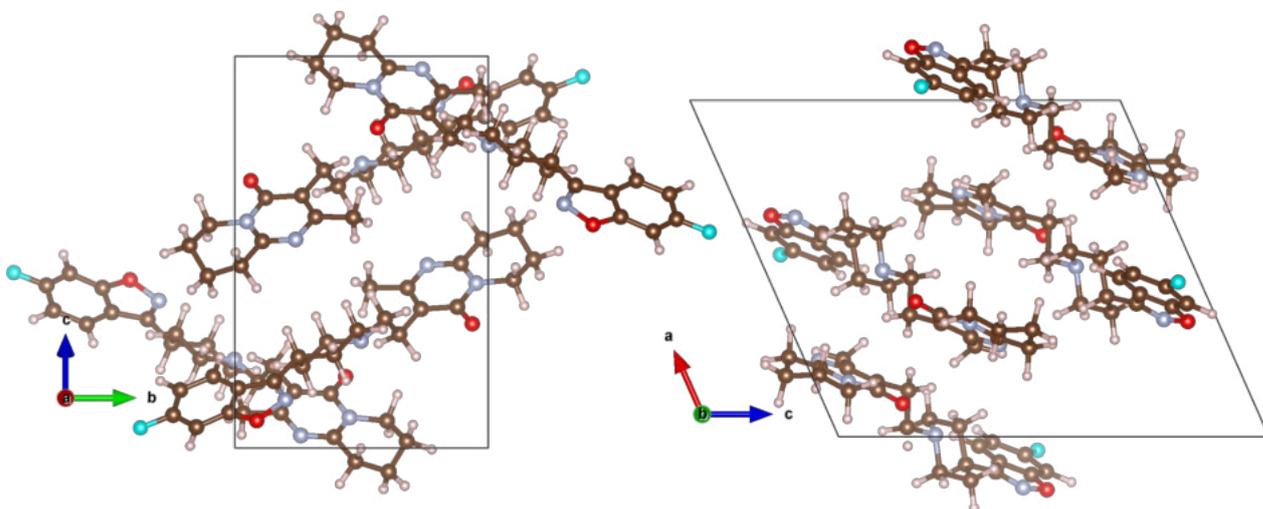
A estrutura cristalina do material em estudo foi identificada como monoclinica com grupo espacial  $P2_1/n$ , com os seguintes parâmetros de célula:  $a = 14,19 \text{ \AA}$ ,  $b = 9,73 \text{ \AA}$ ,  $c = 16,56 \text{ \AA}$ ,  $\alpha = \gamma = 90^\circ$  e  $\beta = 113,725^\circ$  com volume de célula =  $2094,03 \text{ \AA}^3$ . Os valores de refine mostraram uma variação de  $0,05 \text{ \AA}$ ,  $0,03 \text{ \AA}$ ,  $0,03 \text{ \AA}$  e  $0,02^\circ$  para os

<sup>1</sup> *The Cambridge Structural Database*

parâmetros de rede  $a$ ,  $b$ ,  $c$  e ângulo  $\beta$  e uma diferença de  $17,97 \text{ \AA}^3$  para o volume da célula unitária quando comparado com o resultado encontrado na literatura [111]. A qualidade do refinamento foi baseada no fatores  $R_{wp} = 6,80 \%$  e  $S = 1,94$ .

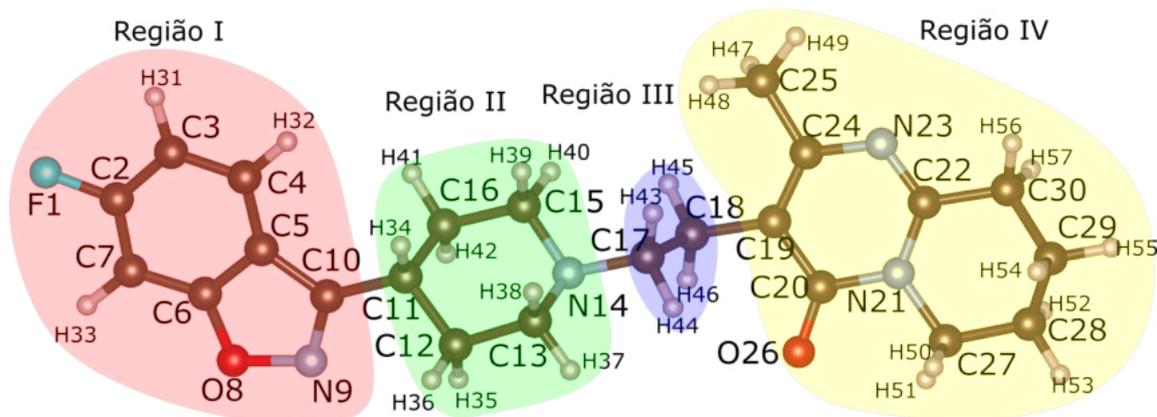
A estrutura é estabilizada com uma única ligação de hidrogênio intermolecular não-clássica de  $3,372 \text{ \AA}$  de comprimento, formada entre o C25-H47 de uma molécula e o O26 de outra molécula, ou seja, C25-H47 $\cdots$ O26 [111]. De tal forma que as moléculas se organizam em camadas que vistas ao longo do eixo cristalográfico  $a$  aparecem cruzadas, enquanto que ao longo do eixo cristalográfico  $b$  as camadas aparecem na mesma direção, porém com as camadas mudando de sentidos, como pode ser visto na Figura 7.2.

Figura 7.2 – Célula unitária da risperidona vista ao longo dos eixos  $a$  e  $b$ .



Em sua estrutura molecular a risperidona,  $C_{23}H_{27}FN_4O_2$ , apresenta 57 átomos distribuídos em cinco anéis. Para facilitar a identificação dos grupos moleculares e futuras discussões vamos dividir a molécula em quatro regiões, como mostrado na Figura 7.3, adaptada da referência [54].

Figura 7.3 – Estrutura molecular da risperidona separada em regiões.



A região I é formada por um benzoxazol associado a um flúor, chamaremos de anel primário do benzoxazol o anel formado pelos átomos C2C3C4C5C6C7 e de anel secundário o anel formado pelos átomos C5C6O8N9C10. A região II é composta por um anel piperidinil com uma amina terciária, o terceiro radical da amina da região II dá origem à região III, tal radical é o grupo etil. A região III faz a ligação com a região IV que é composta por um tetra hidro piridinona com um grupo metil e uma cetona [53, 54, 61]. Na região IV, o anel primário é formado pelos átomos C19C20N21C22N23C24 e o secundário é composto pelos átomos N21C22C27C28C29C30.

Existem sete estruturas resolvidas envolvendo a risperidona [111–117], porém apenas três delas são puras, das quais duas são monoclinicas ( $P2_1/n$  [116] e  $P2_1/c$  [111]) e uma é triclinica ( $P\bar{1}$  [117]).

Após obtermos a estrutura cristalina refinada, realizamos a otimização da estrutura molecular e o cálculo do espectro vibracional por meio de DFT. A estrutura molecular obtida após a otimização DFT mostrou um bom acordo com os valores obtidos experimentalmente. Por exemplo, o grupo etil que liga as cadeias anelares forma um ângulo diedro composto pelos átomos C19C18C17N14; para o cálculo DFT o valor do ângulo foi de  $176,9536^\circ$ , enquanto que o valor experimental obtido foi de  $173,784^\circ$ . O cálculo DFT apontou que o ângulo diedro C17C18C19C20 entre as regiões III e IV tem  $80,0158^\circ$ , enquanto que o valor encontrado experimentalmente foi de  $87,8918^\circ$ . A diferença é menor ainda quando comparamos o ângulo C18C17N14C15, onde o valor calculado foi de  $76,1565^\circ$  e o valor obtido experimentalmente foi de  $76,1965^\circ$  (a ligação entre os átomos C17 e N14 é o que une as regiões II e III, como foi mostrado na Figura 7.3). Os valores dos parâmetros estruturais moleculares obtidos após o refinamento da estrutura e os valores obtidos após a otimização via DFT são mostrados na Tabela 7.1.

Tabela 7.1 – Parâmetros estruturais experimentais e teóricos da risperidona.

Distância atômica (Å)					
Parâmetros	Experimental	Teórico	Parâmetros	Experimental	Teórico
F1-C2	1,3535	1,3577	N14-C17	1,4553	1,4640
C2-C3	1,3878	1,4055	C15-C16	1,5188	1,5316
C2-C7	1,3695	1,3855	C17-C18	1,5306	1,5429
C3-C4	1,3818	1,3901	C18-C19	1,5124	1,5093
C4-C5	1,3971	1,4043	C19-C20	1,4341	1,4475
C4-C2	1,0822	1,0852	C19-C24	1,3566	1,3771
C5-C6	1,3797	1,4002	C20-N21	1,3951	1,4237
C5-C10	1,4386	1,4448	C20-O26	1,2328	1,2350
C6-C7	1,3869	1,3965	N21-C22	1,3573	1,3679
C6-O8	1,3547	1,3515	N21-C27	1,4882	1,4831
O8-N9	1,4395	1,4214	C22-C23	1,3098	1,3087
N9-C10	1,2974	1,3081	C22-C30	1,5095	1,5146
C10-C11	1,5038	1,5054	C23-C24	1,3725	1,3736
C11-C12	1,5186	1,5374	C24-C25	1,5046	1,5095
C11-C16	1,5207	1,5468	C27-C28	1,5049	1,5237
C12-C13	1,5202	1,5308	C28-C29	1,4597	1,5293
C13-N14	1,4679	1,4649	C29-C30	1,4669	1,5298
N14-C15	1,4584	1,4618			
Ângulo (°)					
Parâmetros	Experimental	Teórico	Parâmetros	Experimental	Teórico
F1-C2-C3	117,2814	117,5068	N14-C15-C16	111,9074	111,5449
F1-C2-C7	117,6957	118,1556	C11-C16-C15	111,2137	110,7608
C3-C2-C7	125,0122	124,3375	N14-C17-C18	113,2236	113,0698
C2-C3-C4	119,3387	119,4189	C17-C18-C19	112,2534	112,4724
C3-C4-C5	118,2085	118,3588	C18-C19-C20	117,9750	116,6488
C4-C5-C6	119,1614	119,7826	C18-C19-C24	123,0426	124,6375
C4-C5-C10	136,7936	136,7054	C20-C19-C24	118,9401	118,7041
C6-C5-C10	104,0408	103,5082	C19-C20-N21	115,7705	115,3406
C5-C6-C7	124,7489	123,5739	C19-C20-O26	124,9330	125,4337
C5-C6-O8	110,2912	109,9358	N21-C20-O26	119,2959	119,2252
C7-C6-O8	124,9591	126,4897	C20-N21-C22	121,3672	121,1320
C2-C7-C6	113,5063	114,5276	C20-N21-C27	116,0923	114,9499
C6-O8-N9	107,2472	108,0521	C22-N21-C27	122,4811	123,7991
O8-N9-C10	107,0275	107,5294	N21-C22-C23	122,7842	122,8732
C5-C10-N9	111,3877	110,9742	N21-C22-C30	119,9513	119,8692
C5-C10-C11	128,3538	127,4000	C23-C22-C30	117,2324	117,2351

Tabela 7.1 (Continuação). Parâmetros estruturais experimentais e teóricos da risperidona.

Ângulo (°)					
Parâmetros	Experimental	Teórico	Parâmetros	Experimental	Teórico
N9-C10-C11	120,2487	121,6133	C22-C23-C24	118,3985	119,1389
C10-C11-C12	113,2369	113,8401	C19-C24-C23	122,6885	122,7019
C10-C11-C16	111,6341	111,3132	C19-C24-C25	123,7639	122,8901
C12-C11-C16	108,7852	109,1837	C23-C24-C25	113,5308	114,4046
C11-C12-C13	110,8652	110,7273	N21-C27-C28	112,5102	112,8670
C12-C13-N14	111,1662	111,5293	C27-C28-C29	114,6981	110,4337
C13-N14-C15	109,8013	110,9270	C28-C29-C30	109,8567	108,8150
C13-N14-C17	110,7072	112,1321	C22-C30-C29	114,8038	114,4526
C15-N14-C17	111,9025	112,9528			
Ângulo Diedro (°)					
Parâmetros	Experimental	Teórico	Parâmetros	Experimental	Teórico
F1-C2-C3-C4	-179,2904	179,9916	C15-N14-C17-C18	-76,1965	-76,1565
C7-C2-C3-C4	1,9315	0,0985	N14-C15-C16-C11	56,9492	56,7234
C3-C2-C7-C6	-1,6862	-0,0978	N14-C17-C18-C19	173,7841	176,9536
C2-C3-C4-C5	-0,9349	0,0965	C17-C18-C19-C20	87,8918	80,0158
C3-C4-C5-C6	-0,0576	-0,2800	C17-C18-C19-C24	-89,7148	-98,8373
C3-C4-C5-C10	-179,1809	-179,4435	C18-C19-C20-N21	-179,9201	177,4395
C4-C5-C6-C7	0,2284	0,2913	C18-C19-C20-O26	-0,2139	-2,3098
C4-C5-C6-O8	179,9121	-179,4209	C24-C19-C20-N21	-2,2126	-3,6364
C10-C5-C6-C7	179,6096	179,7014	C24-C19-C20-O26	177,4936	176,6143
C10-C5-C6-O8	-0,7066	-0,0108	C18-C19-C24-C23	-179,6116	-179,4700
C4-C5-C10-N9	179,5833	179,1308	C18-C19-C24-C25	-1,1993	-0,1841
C4-C5-C10-C11	-1,5697	-2,1551	C20-C19-C24-C23	2,8038	1,6987
C6-C5-C10-N9	0,3725	-0,1226	C20-C19-C24-C25	-178,7839	-179,0153
C6-C5-C10-C11	179,2195	178,5916	C19-C20-N21-C22	0,7368	3,5898
C5-C6-C7-C2	0,5912	-0,0987	C19-C20-N21-C27	177,9999	179,7688
O8-C6-C7-C2	-179,0469	179,5648	O26-C20-N21-C22	-178,9870	-176,6443
C5-C6-O8-N9	0,7766	0,1279	O26-C20-N21-C27	-1,7239	-0,4652
C7-C6-O8-N9	-179,5405	-179,5738	C20-N21-C22-C23	0,3075	-1,4656
C6-O8-N9-C10	-0,5231	-0,2045	C20-N21-C22-C30	-177,5758	-179,6890
O8-N9-C10-C5	0,0833	0,2006	C27-N21-C22-C23	-176,7785	-177,2961
O8-N9-C10-C11	-178,8700	-178,5999	C27-N21-C22-C30	5,3381	4,4806
C5-C10-C11-C12	176,4863	160,4972	C20-N21-C27-C28	168,6063	164,7184
C5-C10-C11-C16	-60,3318	-75,5834	C20-N21-C27-50	-69,7356	-72,8662

Tabela 7.1 (Continuação). Parâmetros estruturais experimentais e teóricos da risperidona.

Ângulo Diedro (°)					
Parâmetros	Experimental	Teórico	Parâmetros	Experimental	Teórico
N9-C10-C11-C12	-4,7566	-20,9127	C20-N21-C27-51	47,2031	40,9171
N9-C10-C11-C16	118,4253	103,0067	C22-N21-C27-C28	-14,1640	-19,2176
C10-C11-C12-C13	179,4999	178,6706	N21-C22-C23-C24	0,1245	-0,7665
C16-C11-C12-C13	54,7606	53,6077	C30-C22-C23-C24	178,0620	177,5007
C10-C11-C16-C15	-179,4891	-179,9192	N21-C22-C30-C29	-22,3801	-18,9713
C12-C11-C16-C15	-53,8119	-53,3990	C23-C22-C30-C29	159,6212	162,7070
C11-C12-C13-N14	-58,5987	-57,2512	C22-C23-C24-C19	-1,7402	0,6136
C12-C13-N14-C15	59,4174	59,4703	C22-C23-C24-C25	179,6994	-178,7279
C12-C13-N14-C17	-176,5300	-173,2109	N21-C27-C28-C29	41,2493	47,7620
C13-N14-C15-C16	-58,6690	-59,2325	C27-C28-C29-C30	-58,3751	-61,7227
C17-N14-C15-C16	177,9773	173,8992	C28-C29-C30-C22	47,4947	46,9321
C13-N14-C17-C18	160,9627	157,6165			

## 7.2 Análise vibracional da risperidona

A risperidona cristaliza-se com quatro moléculas por célula unitária ( $Z=4$ ), onde cada molécula é composta por 57 átomos. O cristal de risperidona em estudo se apresenta no grupo espacial  $P2_1/n$  [111], com grupo pontual  $C_{2h}$  e quatro átomos por sítio de simetria  $C1$ .

De acordo com as tabelas 5B e 5C da referência [88] a representação irredutível para esse sítio é dada por:

$$\Gamma_\nu = 3A_g \oplus 3B_g \oplus 3A_u \oplus 3B_u \quad (7.1)$$

Portanto, são esperados um total de 684 modos normais de vibração. Porém, nessa contagem estão presentes três modos acústicos, que, de acordo com a tabela 5E [88], são  $A_u \oplus 2B_u$ . Portanto, a representação dos modos ópticos será:

$$\Gamma_{op} = 171A_g \oplus 171B_g \oplus 170A_u \oplus 169B_u \quad (7.2)$$

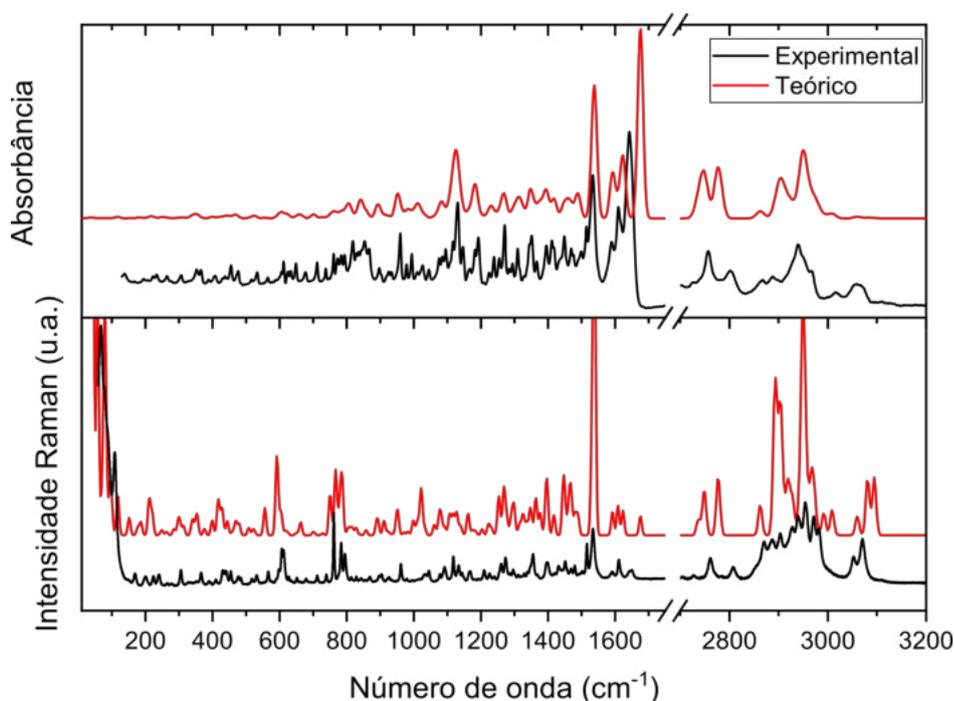
Dos 681 modos ópticos, 660 são modos internos,  $Z(3N-6)$ , e outros 21 modos são referentes às vibrações de rede. Desses 21 modos, 12 são libracionais,  $3Z$ , e 9 são translacionais ( $3Z-3$ ). Os modos com simetria  $A_g$  e  $B_g$  são Raman ativos, enquanto que os modos  $A_u$  e  $B_u$  são infravermelho ativo, como mostra a tabela de caracteres do grupo  $C_{2h}$  (Tabela 7.2).

Tabela 7.2 – Tabela de caracteres do grupo  $C_{2h}$ 

$C_{2h}$	E	$C_2^Z$	i	$\sigma_h$	Regra de seleção	
$A_g$	1	1	1	1	$\alpha_{xx}, \alpha_{yy}, \alpha_{zz}, \alpha_{xy}$	$R_Z$
$A_u$	1	1	-1	-1		$T_z$
$B_g$	1	-1	1	-1	$\alpha_{xz}, \alpha_{yz}$	$R_x, R_y$
$B_u$	1	-1	-1	1		$T_x, T_y$
$\chi_T$	3	-1	-3	1		

Após a confirmação da estrutura obteve-se a geometria da molécula otimizada, e então foi realizado o cálculo do espectro vibracional da risperidona. Tal procedimento permite a comparação do espectro teórico DFT com o experimental (Figura 7.4) e atribuir uma classificação dos modos de acordo com a distribuição de energia potencial (PED); para auxiliar na classificação iremos usar a nomenclatura mostrada na Figura 7.3.

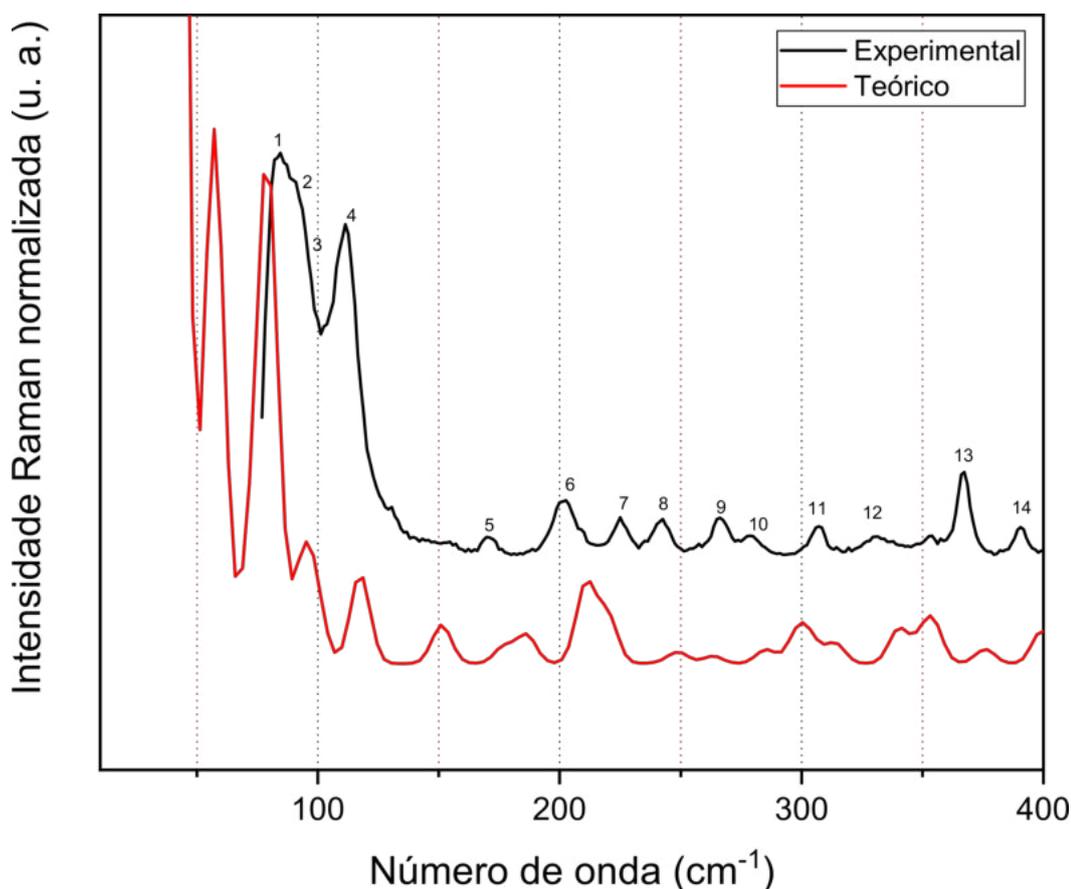
Figura 7.4 – Espectro experimental (preto) Raman e Infravermelho da risperidona em comparação com o espectro teórico (vermelho).



O espectro experimental na primeira região varre número de onda de 70 até 400  $\text{cm}^{-1}$ , como mostra a Figura 7.5. Os modos externos são os modos relacionados aos movimentos de libração e translação da rede cristalina, envolvendo todos os átomos do material. Sendo assim, os modos externos devem estar concentrados na região de menor

número de onda. Na Figura 7.5 marcamos esses modos como sendo os modos de 1 até 4. Nota-se, entretanto que é possível que algum modo interno de baixa energia esteja acoplado aos modos 1 a 4, haja vista que os cálculos teóricos apontam para a existência de modos da molécula individual nessa região espectral.

Figura 7.5 – Espectro Raman da risperidona na região espectral entre 800 e 1270  $\text{cm}^{-1}$ .

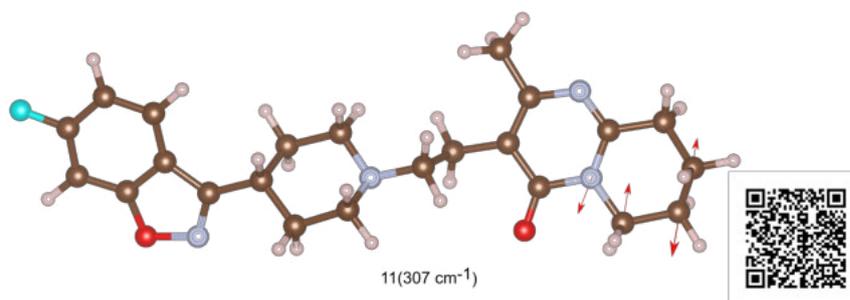


O modo 5, localizado em  $171 \text{ cm}^{-1}$  está relacionado a deformações angulares do tipo  $\tau\text{C17N14C13C12} + \delta\text{C11C10N9}$ . Os átomos participam da ligação entre o benzoxazol e o anel piperidinil e o piperidinil e o grupo etil da região III. Os modos 6 e 7 também estão relacionados a deformações no anel piperidinil. Já o modo 8 está relacionado a deformações nos anéis da piridinona (região IV) com contribuição do *bending*  $\delta\text{C24C19C18}$ . Os modos 9 e 10 são, respectivamente,  $\delta\text{C15N14C17}$  e  $\delta\text{C25C24N23} - \delta\text{C24C19C18}$ , assim como a ligação C18-C19 conecta o grupo etil com a piridinona, a ligação N14-C17 conecta o grupo etil com o anel piperidinil (região III com II), com os átomos C17 e C18 fazendo parte do grupo etil. A classificação de todos os modos encontrados para a risperidona pode ser vista na Tabela 7.3 no final do capítulo.

O modo 11, centrado próximo a  $307 \text{ cm}^{-1}$ , está relacionado a deformações angulares nos átomos N21, C27, C28, C29 e C30, como mostra a Figura 7.6. Já os modos 12 e 14

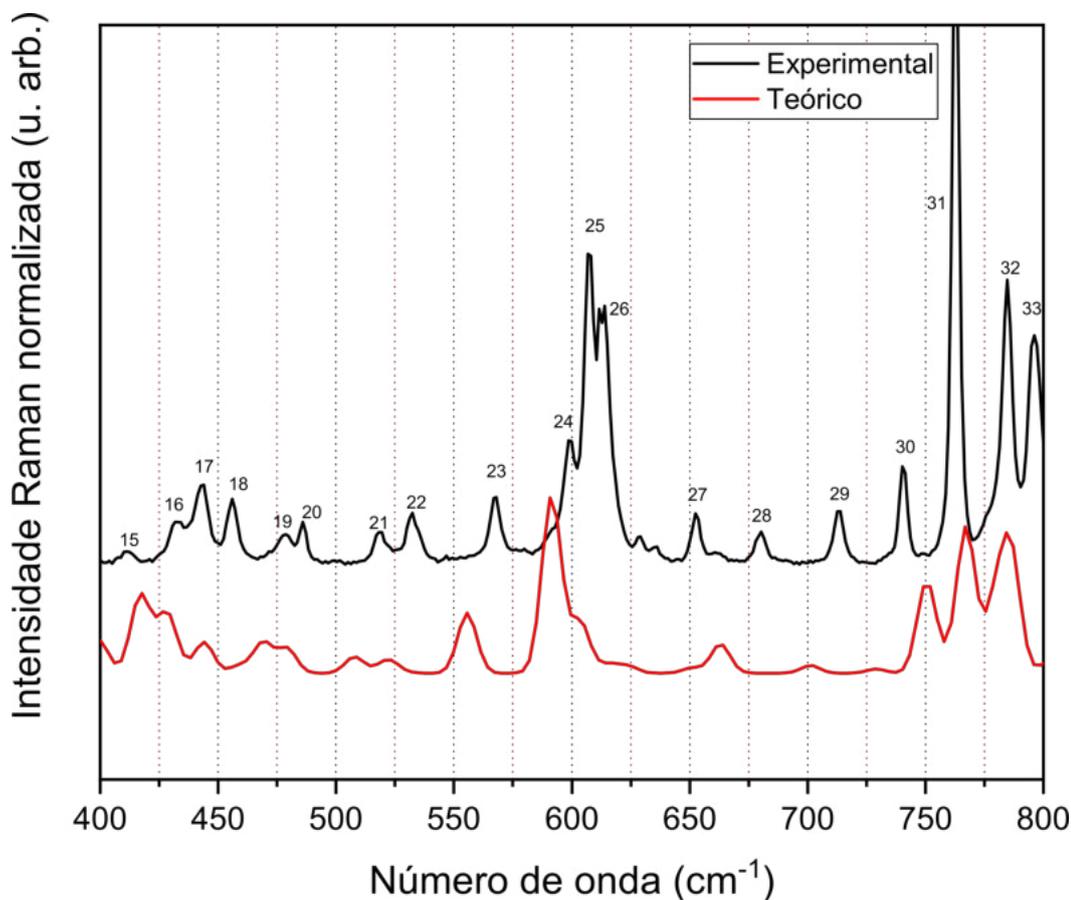
referem-se a deformações do tipo *bending* envolvendo o átomo de flúor ( $\delta\text{F1C2C7}$ ). Em  $367\text{ cm}^{-1}$  notamos o modo 13 que está associado ao *bending*  $\delta\text{O26C20C19}$ , o átomo O26 participa como aceitador da única interação de hidrogênio intermolecular. Nessa primeira região espectral percebemos uma maior predominância de vibrações envolvendo os anéis da piridinona (região IV).

Figura 7.6 – Representação vibracional do modo centrado em  $307\text{ cm}^{-1}$ .



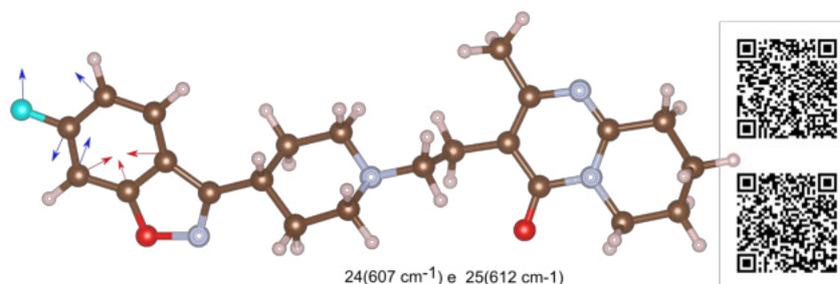
A Figura 7.7 compreende a região espectral entre  $400$  e  $800\text{ cm}^{-1}$ . Do modo 15 ao 19 existe uma predominância de átomos pertencentes ao benzoxazol (região I), como o modo 15 que envolve todo o anel composto pelos átomos C10, N9, O8, e C6. Outro modo que vale destacar nessa região é o modo 18 que envolve uma torção em torno do ângulo diedro formado pelos átomos C3C4C5C6 e uma deformação angular envolvendo os átomos F1C3C7C2. Outro modo vibracional que relaciona o grupo etil (região III) com o anel piperidinil (região IV) é o modo 20, classificado como  $\delta\text{C13N14C17} + \delta\text{C15N14C17}$ , como mostra a Tabela 7.3.

Os modos 21, 22 e 23 estão relacionados a deformações nos anéis da piridinona (região IV), com os modos 21 e 22 envolvendo os átomos de nitrogênio N21 e N23 e o modo 23 envolvendo os átomos  $\gamma\text{C25C19N23C24}$ ; o átomo C25 é o doador na ligação de hidrogênio formada juntamente com os átomos H47 e O26.

Figura 7.7 – Espectro Raman da risperidona na região espectral entre 400 e 800  $\text{cm}^{-1}$ .

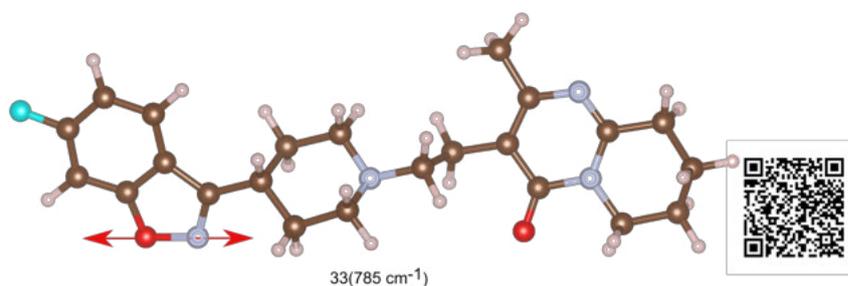
Os modos 24 ( $607 \text{ cm}^{-1}$ ), 25 ( $612 \text{ cm}^{-1}$ ) e 26 ( $629 \text{ cm}^{-1}$ ) aparecem bem próximos uns dos outros, com os modos 24 e 25 associados, respectivamente, à  $\delta\text{C7C6C5} - \nu\text{C5C4}$  e deformações fora do plano  $\gamma\text{F1C3C7C2} + \gamma\text{O8C5C7C6}$ , e o modo 26 referente às deformações do tipo  $\delta\text{O26C20C19} - \gamma\text{O26N21C19C20}$  envolvendo o átomo O26. A Figura 7.8 mostra as vibrações relacionadas aos modos 24 e 25. Os dois modos seguintes, 27 e 28, também envolvem átomos de nitrogênio, com o modo 27 relacionado a uma torção no diedro formado por  $\text{C20N21C22N23}$  e o modo 28 relacionado ao estiramento  $\text{N21-C27}$ .

Figura 7.8 – Representações das vibrações dos modos 24 e 25. As setas vermelhas indicam o movimento do modo 24, enquanto que as setas azuis representam o movimento do modo 25.



Os três últimos modos na Figura 7.7 estão relacionados a  $\gamma$ O26N21C19C20 para os modos 31 e 32, enquanto que o modo 33 está associado ao estiramento O8-N9, como mostra a Figura 7.9.

Figura 7.9 – Modo de estiramento O-N centrado em 785 cm<sup>-1</sup>.



Na região entre 800 e 1280 cm<sup>-1</sup> (Figura 7.10) encontramos os modos 38 e 40 centrados em aproximadamente 856 e 898 cm<sup>-1</sup> que foram classificados como estiramento do O8-N9, assim como o modo 33. O modo 39 aparece como um ombro do modo 40 em 870 cm<sup>-1</sup> e foi classificado como estiramento do C29-C28. O modo 41 é referente a uma deformação fora do plano entre os átomos C30N21N23C22. Já o modo 43, centrado em 963 cm<sup>-1</sup>, foi classificado como  $\tau$ H36C12C13N14 +  $\nu$ C13C12, tais vibrações ocorrem no anel piperidinil. A vibração em 1046 cm<sup>-1</sup> é referente ao estiramento C18-C17 do grupo etil (região III) (Figura 7.11). Vale lembrar que os átomos C18 e C17 fazem a ligação da região II com a região IV. Outros dois modos relacionados a estiramentos são os modos 45 e 46, centrados em 1079 e 1093 cm<sup>-1</sup>, sendo classificados como  $\nu$ C18C17 +  $\nu$ C13C12, para o modo 45, e  $\nu$ N21C20, para o modo 46.

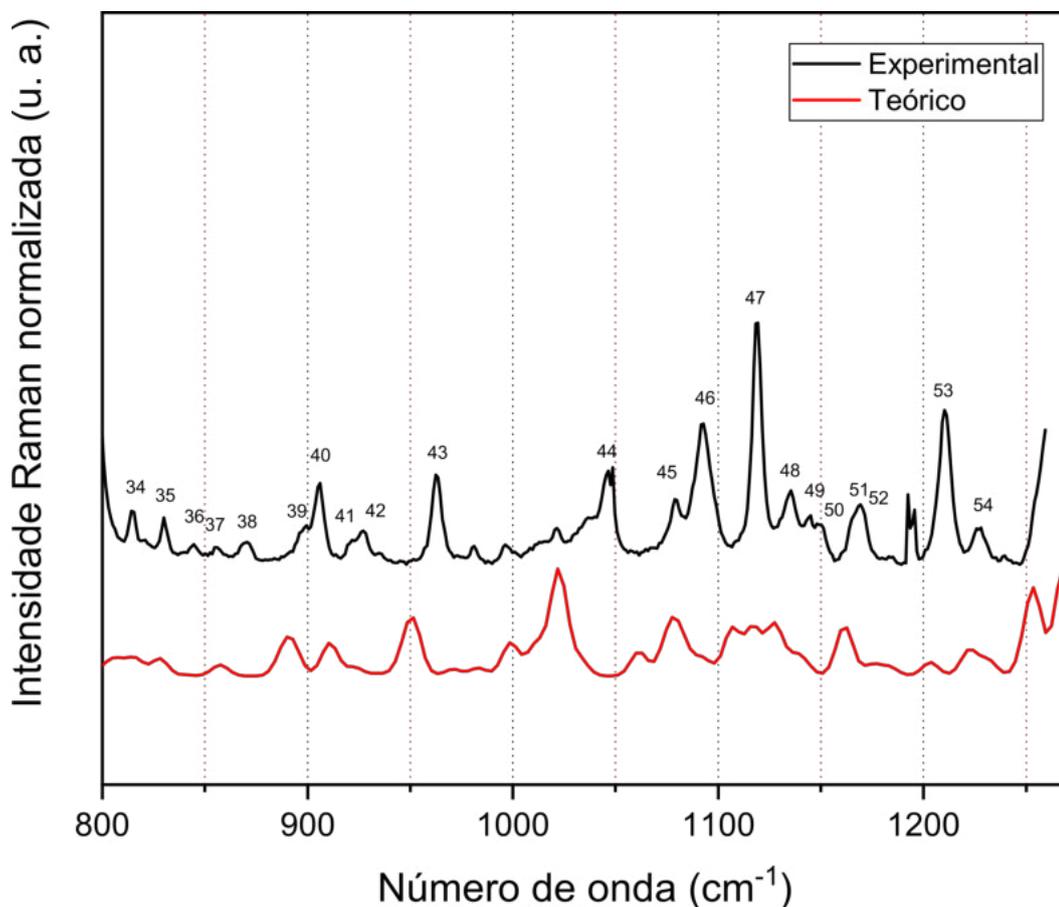
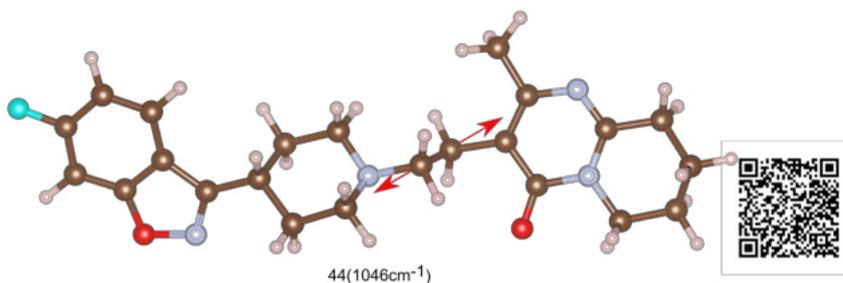
Figura 7.10 – Espectro Raman na região espectral da risperidona entre 800 e 1280  $\text{cm}^{-1}$ .

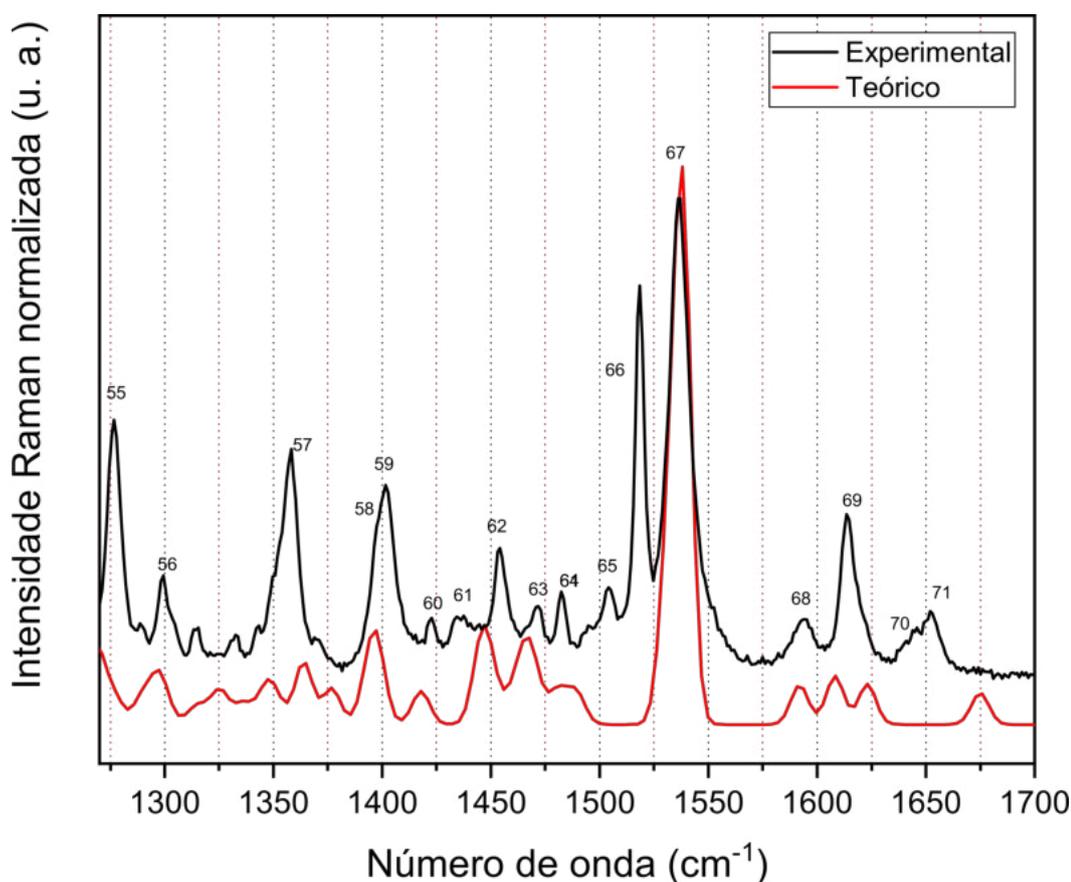
Figura 7.11 – Modo de estiramento do grupo etil (região III).



Em  $1119\text{ cm}^{-1}$ , modo 47, está associado a duas deformações do tipo *bending*, uma delas envolvendo os átomos C7 e C6 e outra os átomos C3 e C4 além de um estiramento F1C2. O modo 49 ( $1144\text{ cm}^{-1}$ ) também está relacionado a vibrações dos mesmos grupos funcionais.

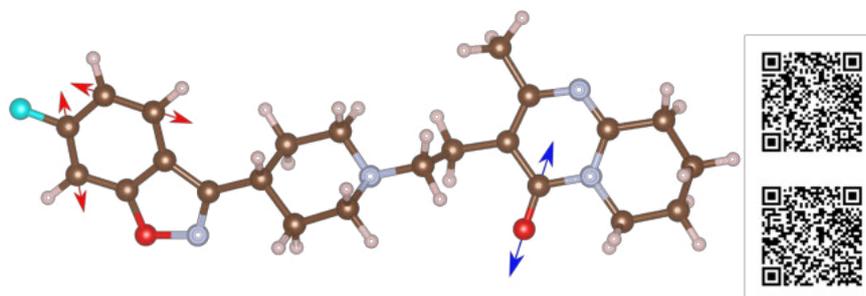
A região entre 1250 e 1700  $\text{cm}^{-1}$  é mostrada na Figura 7.12. Nela encontramos o modo 56, centrado em aproximadamente 1299  $\text{cm}^{-1}$ , que está associado a uma deformação envolvendo os átomos C17 e C18, o modo foi classificado como  $\delta\text{H43C17C18} - \delta\text{H39C15C16}$ . O modo 58 que aparece como um ombro do modo 59 foi classificado como  $\nu\text{C11C10} - \tau\text{H34C11C10C5}$ , tal vibração envolve tanto o benzoxazol (região I) quanto o anel piperidinil (região II). Já o modo 59 ( $1403 \text{ cm}^{-1}$ ) está associado a uma deformação do tipo  $\tau\text{H38C13N14C15}$  na região II.

Figura 7.12 – Espectro Raman na região espectral da risperidona entre 1250 e 1700  $\text{cm}^{-1}$ .



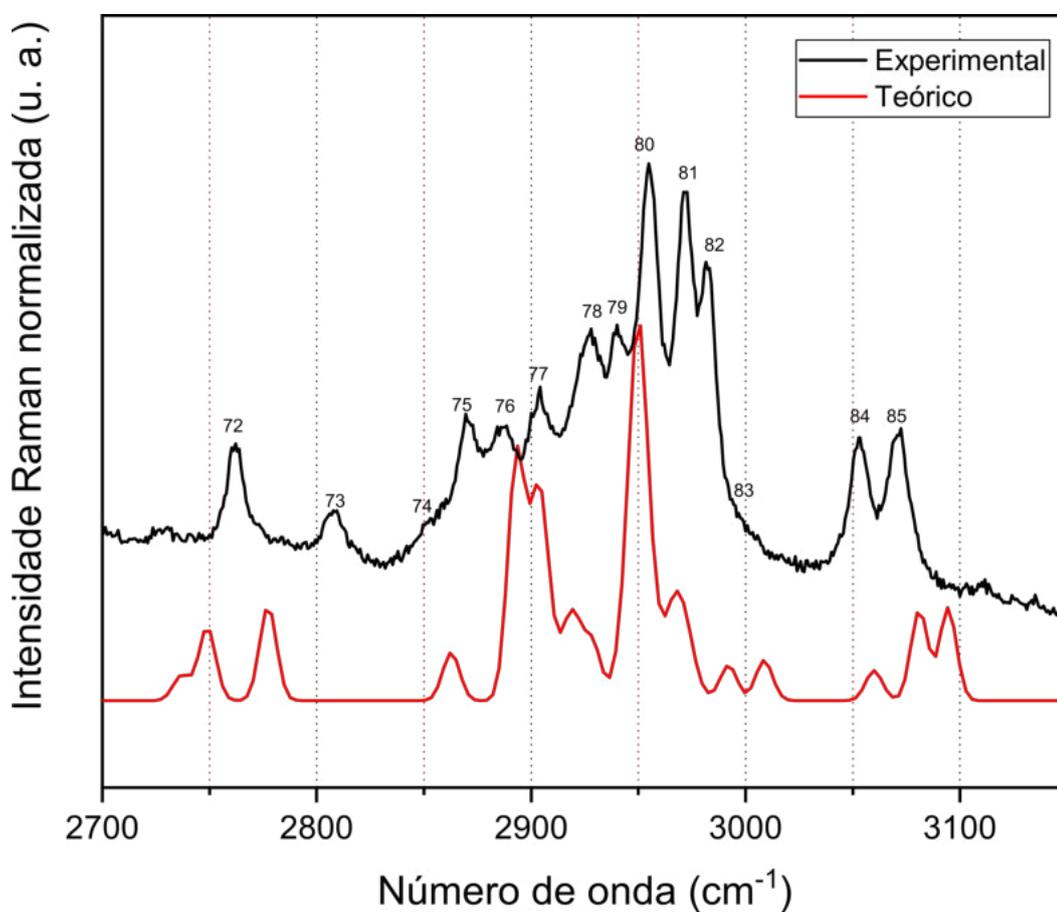
Os modos de maior intensidade na região, 66 e 67, estão associados a estiramentos N-C, com o primeiro, centrado em 1519  $\text{cm}^{-1}$ , sendo classificado como  $\nu\text{N9C10}$ , enquanto que o segundo, centrado em 1537  $\text{cm}^{-1}$ , sendo associado ao  $\nu\text{N23C22}$ . Os modos 68, 69 e 70 centrados respectivamente em 1595, 1644 e 1652  $\text{cm}^{-1}$  estão associados a estiramentos C-C, com o primeiro envolvendo átomos do anel piridinona e os dois últimos relacionados aos átomos do benzoxazol (região I). Ainda no modo 68 encontramos uma leve contribuição do estiramento C20-O26, outro modo que envolve o mesmo estiramento é o modo 71 centrado em 1652  $\text{cm}^{-1}$ . A Figura 7.13 mostra as vibrações dos modos 70 e 71.

Figura 7.13 – Representações das vibrações dos modos 70 (setas vermelhas) e 71 (setas azuis).



A região entre 2700 e 3150  $\text{cm}^{-1}$ , mostrada na Figura 7.14, é a região onde encontramos os modos relacionados aos estiramentos envolvendo átomos de hidrogênio. Porém, na risperidona não iremos encontrar estiramentos do tipo F-H, O-H ou N-H, pois somente os átomos de carbono fazem ligação com os átomos de hidrogênio.

Figura 7.14 – Espectro Raman na região espectral da risperidona entre 2700 e 3150  $\text{cm}^{-1}$ .



Os dois primeiros modos da região são os modo 72 e 73 que foram classificados, respectivamente, como  $\nu\text{C13H58} + \nu\text{C15H39}$  e  $\nu\text{C17H43}$ . Já os modos 75 e 76 estão relacionados aos carbonos C30H57 + C29H54 e C28H52 do anel piridinona (região IV). O modo 77, centrado em  $2904\text{ cm}^{-1}$ , é o modo de estiramento C25-H47, tais átomos estão relacionados à ligação de hidrogênio intermolecular. Os modos 80 e 82 também envolvem átomos de carbono da região IV e o modo 81 está relacionado à região II (anel piperidinil). Os dois últimos modos, 85 e 84 estão associados ao anel benzoxazol, como mostra a Figura 7.15.

Figura 7.15 – Representações das vibrações dos modos 84 e 85.

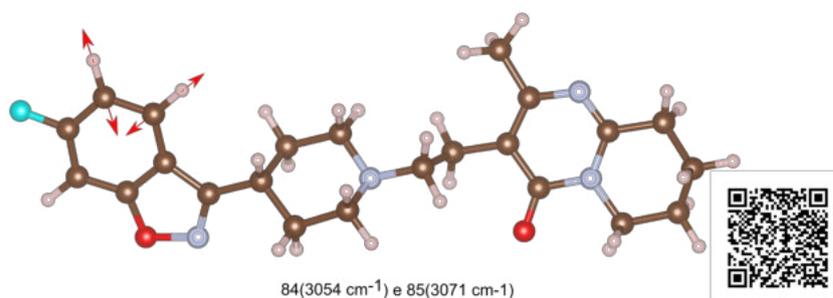


Tabela 7.3 – Números de onda calculados e escalonados, números de onda Raman experimental em unidades de inverso de centímetro ( $\text{cm}^{-1}$ ) e classificação dos modos normais de vibração da risperidona com PED.

Modo	$\omega_{Ram}$	$\omega_{IR}$	$\omega_{cal}$	$\omega_{esc}$	Classificação dos modos vibracionais com PED
			3240	3094	99% $\nu$ C7H33
85	3071	3071	3226	3081	89% $\nu$ C3H31 + 11% $\nu$ C4H32
84	3054	3054	3204	3060	89% $\nu$ C4H32 - 11% $\nu$ C3H31
83	2996	3016	3150	3009	77% $\nu$ C25H49 - 21% $\nu$ C25H48
82	2982		3133	2992	93% $\nu$ C27H51
			3118	2978	-46% $\nu$ C18H45 + 36% $\nu$ C18H46 + 13% $\nu$ C17H44
			3112	2972	93% $\nu$ C30H56 93
81	2972	2968	3107	2967	66% $\nu$ C12H35 - 31% $\nu$ C12H36
			3105	2966	58% $\nu$ C25H48 - 29% $\nu$ C25H47
			3097	2958	78% $\nu$ C17H44 - 11% $\nu$ C18H46
			3092	2952	55% $\nu$ C16H42 - 32% $\nu$ C16H41
			3091	2952	46% $\nu$ C28H53 - 22% $\nu$ C29H55 - 17% $\nu$ C28H52 + 10% $\nu$ C29H54
80	2954		3089	2950	59% $\nu$ C29H55 + 30% $\nu$ C28H53
79	2941	2940	3087	2948	80% $\nu$ C15H40
			3082	2943	89% $\nu$ C13H37
78	2927		3067	2929	49% $\nu$ C18H45 + 44% $\nu$ C18H46
			3058	2920	63% $\nu$ C12H36 + 32% $\nu$ C12H35
			3053	2916	84% $\nu$ C27H50
			3044	2907	58% $\nu$ C16H41 + 40% $\nu$ C16H42
77	2904		3040	2904	68% $\nu$ C25H47 + 19% $\nu$ C25H48 + 12% $\nu$ C25H49
			3040	2903	31% $\nu$ C29H54 - 27% $\nu$ C28H52 + 15% $\nu$ C29H55
76	2888	2890	3033	2897	48% $\nu$ C28H52 - 25% $\nu$ C30H57 + 15% $\nu$ C29H54
75	2871	2866	3029	2893	57% $\nu$ C30H57 + 36% $\nu$ C29H54
74	2849		2998	2863	98% $\nu$ C11H34
73	2807	2802	2908	2777	92% $\nu$ C17H43
72	2763	2757	2879	2749	78% $\nu$ C13H58 + 15% $\nu$ C15H39
			2728	2866	82% $\nu$ C15H39 - 17% $\nu$ C13H58
			2702		
			2676		
			2655		

Tabela 7.3 (Continuação). Números de onda calculados e escalonados, números de onda Raman experimental em unidades por centímetro ( $\text{cm}^{-1}$ ) e classificação dos modos normais de vibração da risperidona com PED.

Modo	$\omega_{Ram}$	$\omega_{IR}$	$\omega_{cal}$	$\omega_{esc}$	Classificação dos modos vibracionais com PED
71	1652	1643	1714	1675	-65% $\nu$ O26C20 + 15% $\delta$ C20N21C22 15
70	1644	1609	1661	1623	-20% $\nu$ C2C7 + 20% $\nu$ C3C4 + 16% $\nu$ C6C7 -14% $\nu$ C5C4
69	1614		1646	1608	37% $\nu$ C6C5 - 11% $\nu$ C2C7 + 10% $\delta$ C3C4C5
68	1595	1588	1629	1592	43% $\nu$ C24C19 - 20% $\nu$ N23C22 - 13% $\nu$ O26C20
67	1537	1533	1574	1538	39% $\nu$ N23C22 + 19% $\nu$ C24C19
66	1519	1514	1567	1531	67% $\nu$ N9C10
65	1503		1525	1490	-19% $\nu$ C2C7 - 15% $\delta$ H31C3C4
64	1483	1497	1523	1488	65% $\delta$ H51C27H50 + 11% $\tau$ H51C27N21C20
63	1473	1478	1515	1480	35% $\delta$ H38C13H37 + 23% $\delta$ H44C17H43 + 16% $\delta$ H40C15H39
			1506	1472	72% $\delta$ H55C29H54 + 12% $\delta$ H53C28H52
		1469	1502	1468	33% $\delta$ H46C18H45 + 31% $\delta$ H49C25H48
62	1455		1502	1467	-37% $\delta$ H40C15H39 + 29% $\delta$ H44C17H43
			1498	1463	68% $\delta$ H53C28H52 - 16% $\delta$ H55C29H54
			1497	1462	27% $\delta$ H36C12H35 - 25% $\delta$ H40C15H39 + 13% $\delta$ H42C16H41
			1494	1459	27% $\delta$ H38C13H37 - 15% $\delta$ H42C16H41
			1487	1453	39% $\delta$ H47C25H49 - 13% $\delta$ H48C25H47
		1449	1482	1448	-32% $\delta$ H46C18H45 - 19% $\delta$ H48C25H47 + 10% $\delta$ H49C25H48
		1433	1481	1447	48% $\delta$ H42C16H41 - 36% $\delta$ H36C12H35
61	1435		1479	1445	69% $\delta$ H57C30H56
			1452	1419	17% $\tau$ H51C27N21C20 - 15% $\nu$ N21C22
60	1422	1420	1451	1417	18% $\nu$ C3C4 + 18% $\delta$ H32C4C5 + 12% $\delta$ H33C7C6
		1411			
59	1403		1431	1398	-15% $\tau$ H38C13N14C15
58	1399	1395	1429	1396	10% $\nu$ C11C10 - 10% $\tau$ H34C11C10C5
			1426	1393	27% $\delta$ H48C25H47 + 11% $\delta$ N23C24C19 + 10% $\nu$ C25C24
			1409	1377	18% $\tau$ H44C17N14C13 - 15% $\tau$ H40C15N14C13
		1367	1396	1364	-31% $\nu$ C2C7 + 20% $\nu$ C5C4 - 17% $\nu$ C3C4 + 12% $\nu$ C6C7
			1395	1363	-15% $\delta$ H47C25H49 - 12% $\delta$ H49C25H48
			1388	1356	-24% $\delta$ H52C28C29 + 16% $\tau$ H52C28C29C30

Tabela 7.3 (Continuação). Números de onda calculados e escalonados, números de onda Raman experimental em unidades de inverso de centímetro ( $\text{cm}^{-1}$ ) e classificação dos modos normais de vibração da risperidona com PED.

Modo	$\omega_{Ram}$	$\omega_{IR}$	$\omega_{cal}$	$\omega_{esc}$	Classificação dos modos vibracionais com PED
			1381	1350	
		1350	1381	1349	18% $\tau$ H55C29C30C22 - 16% $\tau$ H54C29C30C22
			1377	1346	-18% $\tau$ H38C13N14C15 + 13% $\tau$ H37C13N14C15
57	1356		1367	1336	-27% $\tau$ H42C16C15N14 + 10% $\tau$ H34C11C10C5
			1357	1325	17% $\delta$ H54C29C30
			1347	1316	-12% $\tau$ H46C18C19C20
		1310	1343	1312	-12% $\delta$ H43C17C18
		1293	1330	1300	13% $\delta$ H37C13N14 + 11% $\delta$ H45C18C19 - 10% $\tau$ H34C11C10C5
56	1299		1328	1297	-20% $\delta$ H39C15C16 + 18% $\delta$ H43C17C18 - 11% $\delta$ H34C11C16
			1320	1290	14% $\tau$ H34C11C10C5 + 13% $\delta$ H45C18C19
			1307	1277	18% $\delta$ H34C11C16 + 16% $\tau$ H36C12C13N14 + 14% $\delta$ H41C16C15
			1301	1271	37% $\delta$ H50C27C28
		1270	1297	1268	22% $\nu$ O8C6 + 18% $\nu$ F1C2 -12% $\delta$ C2C7C6
		1254	1285	1255	12% $\delta$ H50C27C28
		1239	1283	1253	-13% $\delta$ H56C30C22 - 11% $\delta$ H52C28C29
55	1277		1278	1249	14% $\delta$ H35C12C13 - 10% $\delta$ H32C4C5
		1225	1261	1232	-16% $\delta$ H32C4C5 + 11% $\delta$ H33C7C6 11
54	1227		1251	1222	10% $\nu$ N23C24
53	1210	1192	1232	1203	
			1182	1211	14% $\nu$ N21C27 + 13% $\nu$ C19C18 - 11% $\nu$ N23C24
			1203	1175	-12% $\tau$ H55C29C30C22 -12
52	1170	1166	1190	1163	11% $\delta$ H56C30C22
51	1165		1188	1161	
50	1150	1146	1168	1142	
49	1144		1163	1137	15% $\delta$ H33C7C6 + 15% $\nu$ F1C2 - 13% $\nu$ C3C4
48	1135	1130	1154	1127	30% $\nu$ N14C17
47	1119	1116	1143	1117	20% $\delta$ H33C7C6 + 19% $\delta$ H31C3C4 + 12% $\nu$ F1C2
			1133	1107	-12% $\tau$ C16C15N14C13 - 11% $\tau$ N14C13C12C11
			1120	1094	12% $\nu$ C12C11

Tabela 7.3 (Continuação). Números de onda calculados e escalonados, números de onda Raman experimental em unidades de inverso de centímetro ( $\text{cm}^{-1}$ ) e classificação dos modos normais de vibração da risperidona com PED.

Modo	$\omega_{Ram}$	$\omega_{IR}$	$\omega_{cal}$	$\omega_{esc}$	Classificação dos modos vibracionais com PED
			1116	1090	20% $\delta$ H56C30C22 - 15% $\delta$ H54C29C30 - 15% $\gamma$ C30N21N23C22
		1095	1109	1083	-13% $\tau$ C16C15N14C13
46	1093	1085	1104	1079	12% $\nu$ N21C20
		1074	1100	1074	
45	1079	1045	1086	1061	23% $\nu$ C29C28 - 15% $\nu$ C28C27
			1057	1032	22% $\tau$ H48C25C24C19 - 13% $\nu$ C18C17 - 13% $\tau$ H49C25C24C19
44	1046		1046	1022	18% $\nu$ C18C17 + 14% $\nu$ C13C12
		1025	1037	1013	20% $\nu$ C16C15 - 13% $\nu$ C18C17
		1010	1034	1010	-13% $\nu$ C18C17 + 11% $\delta$ H45C18C19
			1022	999	-17% $\tau$ H47C25C24C19 - 11% $\delta$ C30C22N23
		993	1006	983	-16% $\nu$ C16C15 + 14% $\delta$ C16C15N14 + 12% $\tau$ H41C16C15N14
43	963	978	993	971	14% $\tau$ H36C12C13N14 + 11% $\nu$ C13C12
		958	974	952	26% $\delta$ C3C4C5 - 10% $\delta$ H32C4C5
			969	947	-14% $\nu$ C28C27 - 10% $\delta$ C30C22N23
		935	956	934	58% $\tau$ H32C4C5C6 - 30% $\tau$ H31C3C4C5
		925	944	923	12% $\nu$ C13C12 - 10% $\nu$ C16C15
42	927		932	911	
41	906	901	931	910	25% $\gamma$ C30N21N23C22 - 16% $\delta$ H52C28C29
40	898	896	914	893	-36% $\nu$ O8N9 + 13% $\delta$ C10N9O8
39	870		909	888	-19% $\nu$ C29C28
38	856	867	878	857	16% $\nu$ O8N9 + 10% $\gamma$ C15C13C17N14
37	844	852	860	841	73% $\tau$ H33C7C6C5 + 13% $\gamma$ F1C3C7C2
36	830	834	847	828	14% $\nu$ C28C27 + 13% $\nu$ C29C28
35	815	818	835	816	23% $\tau$ H31C3C4C5 + 11% $\delta$ H54C29C30
		793	828	809	23% $\tau$ H31C3C4C5 + 16% $\delta$ N9O8C6
34	796		824	805	12% $\tau$ H35C12C13N14 + 11% $\tau$ H41C16C15N14
			821	802	-16% $\delta$ N9O8C6 + 15% $\tau$ H31C3C4C5
33	785	783	805	786	-19% $\nu$ O8N9
32	777	772	798	779	17% $\gamma$ O26N21C19C20 + 15% $\nu$ N14C15
31	763		785	767	-15% $\gamma$ O26N21C19C20 + 11% $\nu$ N14C13 + 10% $\nu$ N14C15

Tabela 7.3 (Continuação). Números de onda calculados e escalonados, números de onda Raman experimental em unidades de inverso de centímetro ( $\text{cm}^{-1}$ ) e classificação dos modos normais de vibração da risperidona com PED.

Modo	$\omega_{Ram}$	$\omega_{IR}$	$\omega_{cal}$	$\omega_{esc}$	Classificação dos modos vibracionais com PED
		760	776	758	-23% $\tau$ H45C18C19C20 - 21% $\gamma$ O26N21C19C20
30	741		768	751	16% $\delta$ C6C5C4 + 10% $\nu$ C6C5
29	713	737	746	729	-15% $\tau$ C2C7C6C5 - 11% $\tau$ C3C4C5C6 + 11% $\tau$ N9O8C6C5 11
28	680	711	718	701	18% $\nu$ N21C27
27	653	676	679	663	11% $\tau$ C20N21C22N23
		648	666	651	-25% $\tau$ C10N9O8C6 - 11% $\tau$ C2C7C6C5 + 11% $\gamma$ C11C5N9C10
		633			
26	629	625	639	624	-13% $\gamma$ O26N21C19C20 + 10% $\delta$ O26C20C19
25	612	612	630	616	38% $\gamma$ F1C3C7C2 + 18% $\gamma$ O8C5C7C6 + 15% $\tau$ H31C3C4C5
24	607		618	604	14% $\delta$ C7C6C5 - 12% $\nu$ C5C4
			608	594	12% $\gamma$ C25C19N23C24
		568	605	591	16% $\nu$ N21C22 + 14% $\delta$ C20N21C22
23	568	562	569	556	12% $\gamma$ C25C19N23C24
		532	537	524	11% $\delta$ C11C10N9
22	532	516	533	521	13% $\delta$ C22N23C24 - 10% $\delta$ C20N21C22
21	518		520	508	-12% $\delta$ N21C22N23
20	486	478	490	479	-20% $\delta$ C13N14C17 + 12% $\delta$ C15N14C17 12
19	479	472	480	469	26% $\delta$ C2C7C6 + 10% $\delta$ C3C4C5
			470	459	
18	456	455	454	444	-20% $\tau$ C3C4C5C6 - 10% $\gamma$ F1C3C7C2
17	443		439	429	13% $\tau$ C3C4C5C6
16	431		436	426	13% $\tau$ C30C29C28C27
			427	417	-10% $\nu$ N21C27
15	411	408	409	399	-14% $\tau$ C10N9O8C6
14	391	388	385	376	21% $\delta$ F1C2C7
13	367	365	363	354	25% $\delta$ O26C20C19
		354	358	349	13% $\delta$ C25C24N23
12	331	348	348	340	-10% $\delta$ F1C2C7
11	307		321	314	17% $\tau$ C29C28C27N21 - 14% $\delta$ C29C28C27

Tabela 7.3 (Continuação). Números de onda calculados e escalonados, números de onda Raman experimental em unidades de inverso de centímetro ( $\text{cm}^{-1}$ ) e classificação dos modos normais de vibração da risperidona com PED.

Modo	$\omega_{Ram}$	$\omega_{IR}$	$\omega_{cal}$	$\omega_{esc}$	Classificação dos modos vibracionais com PED
		308	311	304	-14% $\delta$ C24C19C18 + 13% $\delta$ C25C24N23
10	279	302	305	298	-14% $\delta$ C24C19C18 + 12% $\delta$ C25C24N23
9	266		292	285	10% $\delta$ C15N14C17
		265	270	263	-47% $\gamma$ C27C20C22N21
8	242		255	249	21% $\delta$ C27N21C22 + 11% $\delta$ C24C19C18 + 11% $\delta$ C25C24N23
7	225	235	250	244	-13% $\tau$ N14C13C12C11 + 12% $\tau$ C17N14C13C12
		223	225	220	21% $\tau$ C7C6C5C4 + 13% $\gamma$ O8C5C7C6
6	202	211	216	211	-12% $\delta$ C12C11C10
		193	191	186	-20% $\gamma$ C25C19N23C24 + 16% $\tau$ C22N23C24C19
5	171	168	181	177	13% $\tau$ C17N14C13C12 + 10% $\delta$ C11C10N9
			155	151	13% $\tau$ C13C12C11C10 - 13% $\gamma$ O8C5C7C6 - 10% $\delta$ C18C17N14
		136	120	118	-19% $\tau$ N21C22N23C24 + 16% $\tau$ C28C27N21C20
4	111				
3	101				
			101	98	20% $\tau$ C18C17N14C13 - 10% $\tau$ C24C19C18C17
			95	93	25% $\tau$ C28C27N21C20 + 15% $\delta$ C19C18C17
2	93				
1	82				
			82	80	13% $\delta$ C11C10N9
			80	78	-11% $\tau$ C20N21C22N23
			73	71	22% $\tau$ H49C25C24C19 - 16% $\tau$ C20N21C22N23
			58	57	-21% $\gamma$ C11C5N9C10 + 15% $\delta$ C12C11C10 + 12% $\delta$ C11C10N9
			41	40	23% $\tau$ N23C24C19C18 + 13% $\tau$ C13C12C11C10
			33	32	40% $\tau$ C24C19C18C17 - 23% $\tau$ C12C11C10C5
			21	20	-15% $\delta$ C19C18C17 + 13% $\delta$ C18C17N14 - 12% $\tau$ N23C24C19C18
			15	15	-34% $\tau$ C19C18C17N14 + 30% $\tau$ C12C11C10C5
			10	10	-32% $\tau$ C19C18C17N14 - 22% $\tau$ C12C11C10C5

## 8 PROPRIEDADES VIBRACIONAIS DA RISPERIDONA SOB ALTAS PRESSÕES

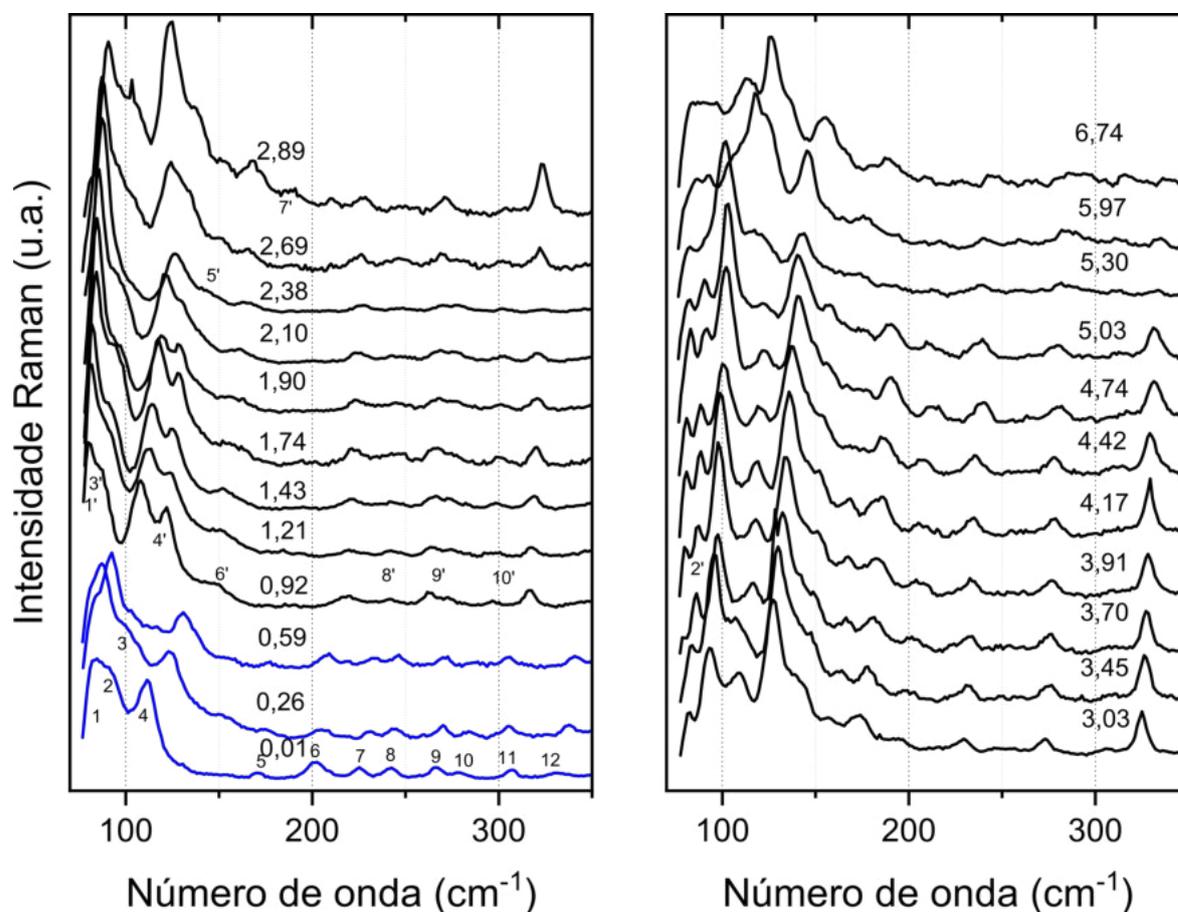
Quando se aplica pressão hidrostática a fármacos na fase sólida, é possível que polimorfos sejam encontrados, como verificado anteriormente nessa tese com o exemplo do captopril. Adicionalmente, quando já existem diferentes polimorfos nas condições ambientes, é possível que a pressão induza comportamentos bastante diversos a esses polimorfos, como é o caso do paracetamol [26]. É possível, ainda, que a pressão induza a amorfização do cristal sem que ele apresente qualquer transição de fase estrutural prévia, como verificado com o topiramato [31]. Nesse capítulo investigam-se as propriedades vibracionais da risperidona submetida a altas pressões hidrostática através da espectroscopia Raman. Os resultados são apresentados em diferentes seções que incluem diferentes regiões espectrais.

### 8.1 Região espectral entre 60 e 700 $\text{cm}^{-1}$

Percebemos que na região dos modos externos há uma grande mudança no perfil do espectro, envolvendo principalmente os quatro primeiros modos mostrados na Figura 8.1.

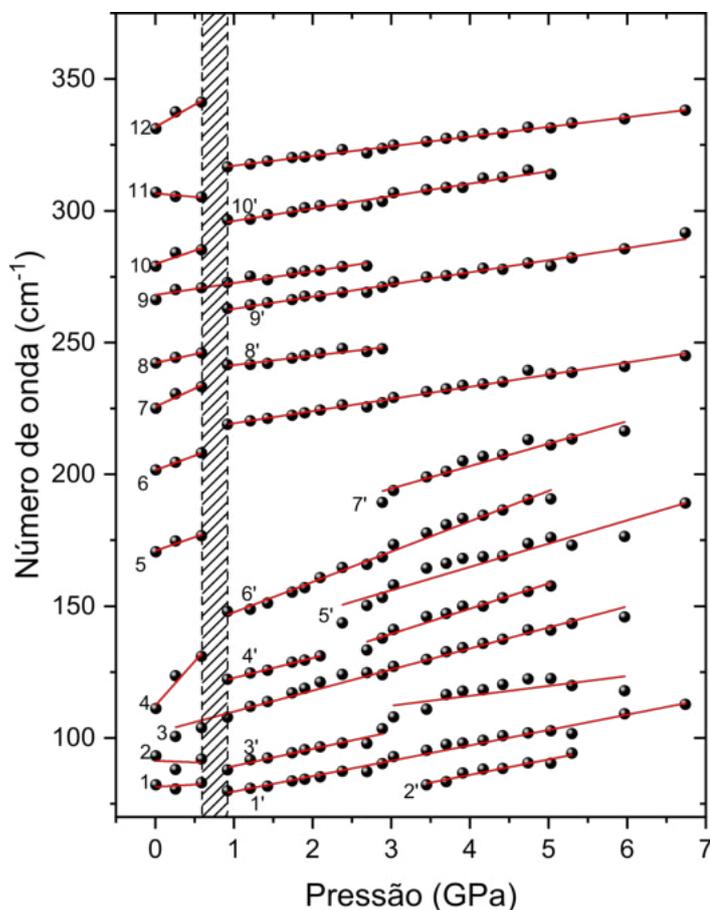
Inicialmente temos quatro bandas abaixo de 150  $\text{cm}^{-1}$  cujos números de onda sofrem uma grande descontinuidade quando atingimos a pressão de 0,92 GPa. As quatro primeiras bandas se deslocam para maiores números de onda, até que em 0,92 GPa as bandas 1 e 2 desaparecem e dão origem às bandas 1' e 3' que estão localizados em valores de números de onda menores que as bandas que desapareceram. A banda 3 sofre um súbito aumento na sua intensidade, enquanto que a banda 4, localizada inicialmente em 111  $\text{cm}^{-1}$ , desaparece após 0,59 GPa. Juntamente com o desaparecimento da banda 4, notamos que em 0,92 GPa surge uma banda em 148  $\text{cm}^{-1}$  (6') e outra em 122  $\text{cm}^{-1}$  (4').

Figura 8.1 – Espectro Raman da risperidona no intervalo de 60-350  $\text{cm}^{-1}$  no intervalo de pressão entre 0,01 e 6,74 GPa.



Como observado na Tabela 8.1 no final do capítulo, a banda 3' apresenta um coeficiente  $\alpha$  aproximadamente  $6,48 \text{ cm}^{-1}/\text{GPa}$  enquanto que a banda 1' apresenta coeficiente  $\alpha$  igual a  $5,88 \text{ cm}^{-1}/\text{GPa}$ , portanto a banda 3' desloca-se mais rapidamente que a banda 1', fazendo com que as duas fiquem mais afastadas a medida que a pressão é aumentada. Tal efeito é melhor apreciado na Figura 8.2. Entre 2,89 e 3,03 GPa a banda 3' sofre uma leve descontinuidade como mostrado na Figura 8.2. Em 3,03 GPa é possível observar a banda 2' localizada em aproximadamente  $87 \text{ cm}^{-1}$ , possivelmente ela estava encoberta pelas bandas 1' e 3'. As bandas 3 e 4' passam a ficar mais próximas uma da outra, até que em 2,38 GPa não podemos notar a banda 4', pois a mesma encontra-se encoberta pela banda 3. Próximo a elas observamos o surgimento da banda 5'. Após 2,38 GPa a banda 4' passa a ser um ombro da banda 3 até que em 5,30 GPa não é possível notá-la. As alterações nos modos de rede, como surgimento, desaparecimento e descontinuidades dos modos sugerem a ocorrência de uma mudança estrutural entre 0,59 e 0,92 GPa.

Figura 8.2 – Variação do número de onda para os modos vibracionais da risperidona no intervalo espectral 60-350  $\text{cm}^{-1}$  quando variada a pressão de 0,01 até 6,74 GPa.



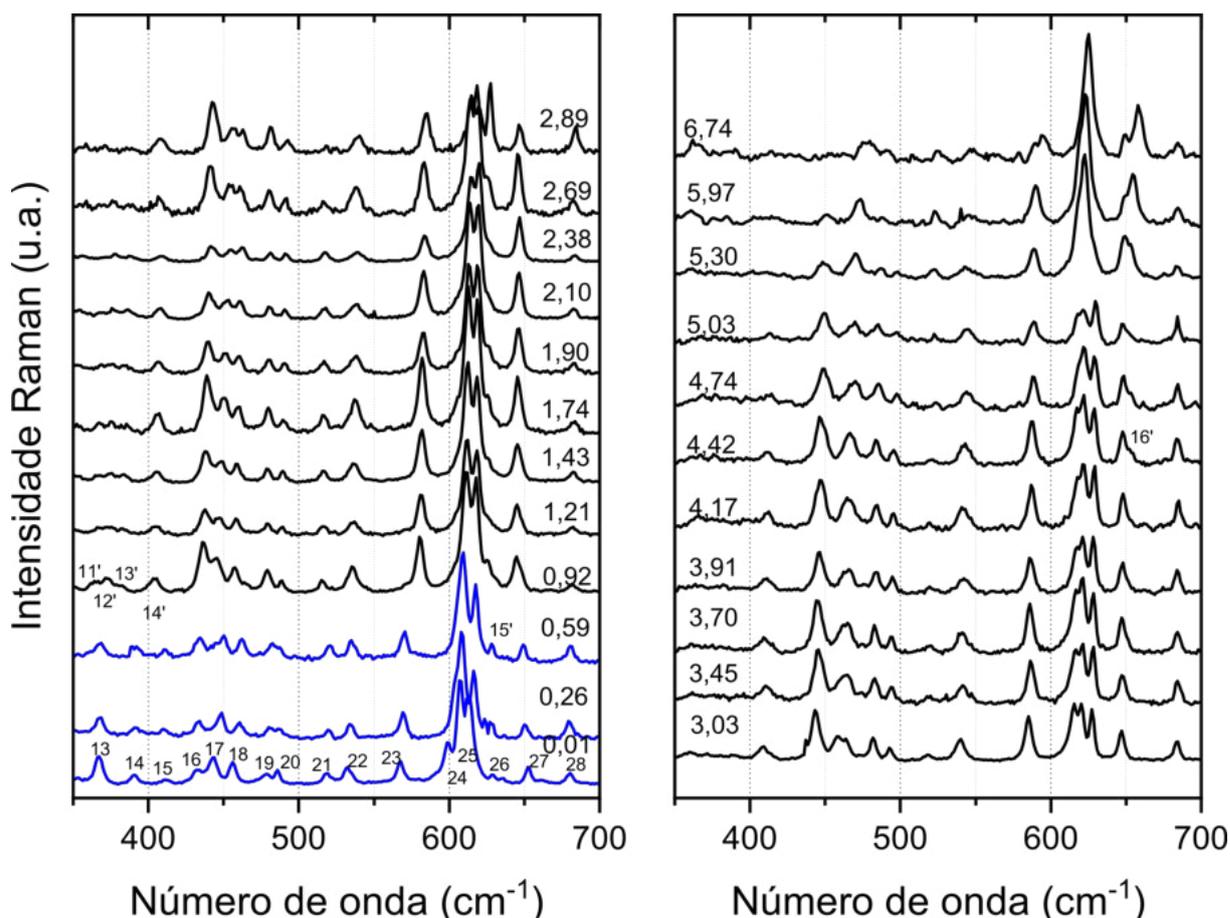
O modo 6, localizado próximo a  $202 \text{ cm}^{-1}$ , sofre uma grande descontinuidade do seu número de onda em 0,92 GPa; ele passa de  $209 \text{ cm}^{-1}$  em 0,59 GPa para  $219 \text{ cm}^{-1}$  em 0,92 GPa. Já os modos 7 e 8, que estão relacionados a deformações angulares nas regiões II e IV envolvendo os átomos C17 e C18, que conectam as respectivas regiões com a região III, desaparecem e dão origem ao modo 8' em 0,92 GPa. Além de apresentar baixa intensidade, tal modo desloca-se muito pouco durante o aumento de pressão; o último espectro em que é possível observá-lo é o espectro aferido em 2,89 GPa.

Próximo ao modo 9 notamos o surgimento do modo 9' em 0,92 GPa. Já os números de onda dos modos 6, 10 e 11 sofrem uma grande descontinuidade em 0,96 GPa. Antes da descontinuidade verificada no número de onda do modo 11, que representa deformações do tipo *bending* e torções envolvendo os átomos N21, C27, C28 e C29 no anel primário da piridinona, ele desloca-se para menor número de onda e após a descontinuidade ele passa a se deslocar para maior número de onda, como mostra a Figura 8.2.

Entre 350 e  $700 \text{ cm}^{-1}$  o modo 13 ( $\delta\text{O}26\text{C}20\text{C}19$ ), inicialmente em  $367 \text{ cm}^{-1}$ ,

desaparece em 0,96 GPa e dessa região surgem os modos 11', 12' e 13', localizados respectivamente em 634, 372 e 382  $\text{cm}^{-1}$  como mostra a Figura 8.3. Nesse ponto é muito importante lembrar que o átomo de oxigênio O26 participa da ligação de hidrogênio no estado sólido.

Figura 8.3 – Espectro Raman da risperidona no intervalo espectral de 350-700  $\text{cm}^{-1}$  no intervalo de pressão entre 0,01 e 6,74 GPa.

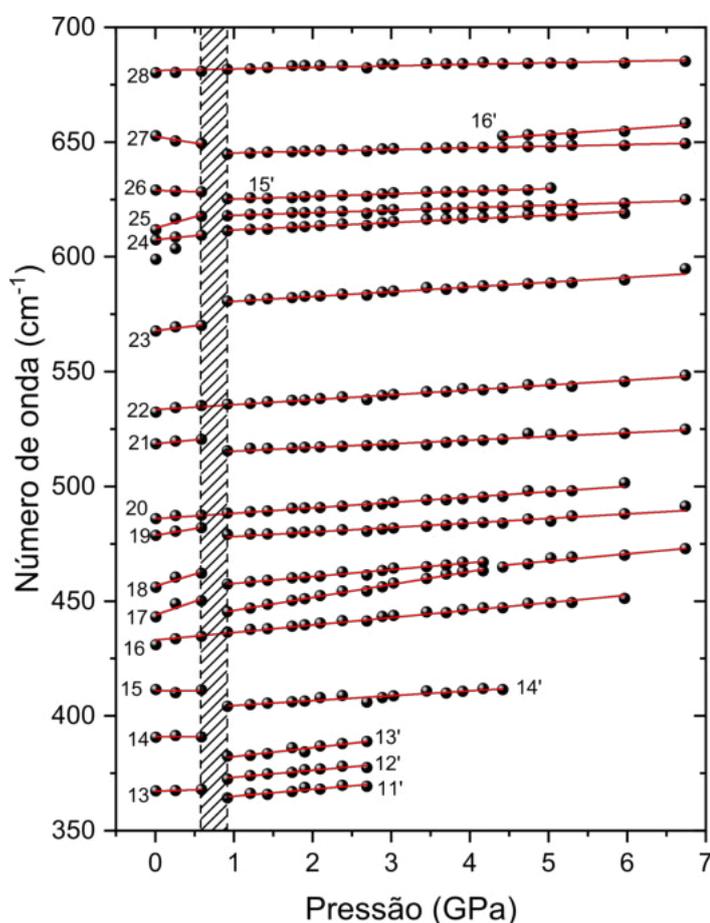


Já os modos 14 ( $\delta\text{F1C2C7}$ ) e 15 ( $\tau\text{C10N9O8C6}$ ) desaparecem e na região de número de onda entre eles surge o modo 14' próximo a 404  $\text{cm}^{-1}$  em 0,92 GPa. Em 431, 443 e 456  $\text{cm}^{-1}$  estão os modos 16, 17 e 18. É interessante notar que o modo 16 tem um aumento de intensidade após 0,59 GPa, se tornando mais intenso que os modos 17 e 18.

Adicionalmente o modo 17 sofre uma discontinuidade em 0,96 GPa, passando de 451  $\text{cm}^{-1}$  em 0,59 GPa, para 445  $\text{cm}^{-1}$  em 0,96 GPa. O mesmo efeito foi observado para o modo 18 (463  $\text{cm}^{-1}$  em 0,59 GPa e 455  $\text{cm}^{-1}$  em 0,96 GPa); tais discontinuidades são melhores apreciadas na Figura 8.4. É interessante notar que os modos 17 e 18 representam vibrações do tipo  $\tau\text{C3C4C5C6}$  com a diferença que o modo 18 apresenta uma leve contribuição da vibração  $\gamma\text{F1C3C7C2}$ . Devido o coeficiente  $\alpha$  do modo 17 ser maior que o do modo 18, em

3,91 GPa o modo 17 se sobrepõe ao modo 18 e essa configuração permanece assim até o último espectro aferido em 6,74 GPa (8.3).

Figura 8.4 – Variação do número de onda para os modos vibracionais da risperidona no intervalo espectral 350-700  $\text{cm}^{-1}$  quando variada a pressão de 0,01 até 6,74 GPa.



Os modos 20 e 25 aparecem inicialmente um pouco mais intensos do que os modos 19 e 26, como visto na Figura 8.3, porém em 0,59 GPa as intensidades dos modos 25 e 26 se equiparam enquanto que em 0,92 GPa o modo 19 passa a ser mais intenso que o modo 20. Os modos 19 e 25 são associados a deformações angulares no anel primário do benzoxazol, com o modo 25 apresentando uma deformação envolvendo o átomo F1. Já os modos 20 ( $\delta\text{C}13\text{N}14\text{C}17$ ) e 26 ( $\gamma\text{O}26\text{N}21\text{C}19\text{C}20$ ) envolvem deformações na piperidinil e piridinona, regiões II e IV.

Em 0,59 GPa, percebe-se a ocorrência de um modo de baixa intensidade em 625  $\text{cm}^{-1}$ , assinalado como 15' nas Figuras 8.3 e 8.4. À medida que aumentamos a pressão percebemos que os modos 25 e 26 tendem a se aproximarem do modo 15', até que em 2,89 GPa o modo 15' passa a ter intensidade semelhante aos outros dois modos. No espectro

em 3,03 GPa podemos notar que os modos 25 e 26 estão se sobrepondo. Ao atingirmos 5,30 GPa notamos que onde existiam três modos, agora existe apenas um bem intenso (Figura 8.3). O modo 27 ( $\tau$ C20N21C22N23) desloca-se para menor número de onda até 0,92 GPa, além disso ao atingirmos a pressão de 4,42 GPa o modo desdobra-se, fazendo com que o modo 17' se torne visível.

A região hachurada nas Figuras 8.2 e 8.2 apontam o intervalo de pressão onde ocorrem as discontinuidades dos modos. A região entre 0,59 e 0,92 GPa é onde ocorrem as maiores alterações no espectro, indicando que uma transição de fase estrutural acontece nesse intervalo de pressão.

## 8.2 Região espectral entre 700 e 1270 $\text{cm}^{-1}$

Nos espectros da risperidona registrada a altas pressões, na região espectral entre 700 e 950  $\text{cm}^{-1}$  notamos que em 0,92 GPa surge um modo bem intenso em 772  $\text{cm}^{-1}$ , denominado modo 18' como mostrado na Figura 8.5. À medida que aumentamos a pressão, notamos que a intensidade do modo 18' se torna similar à intensidade do modo 31 até que em 3,03 GPa ele passa a ser o modo mais intenso na região. O modo 32 é deslocado para menor número de onda em 0,96 GPa, tal efeito é melhor observado na Figura 8.6. Em 6,74 GPa notamos que os modos 32 e 18' se unem. Os modos 32 e 31 estão relacionados à deformação do tipo  $\gamma$ O26N21C19C20 na região IV. O modo 33 sofre um grande deslocamento no número de onda em 0,92 GPa chegando a sofrer um *split*, o que dá origem aos modos 19' e 20'.

Figura 8.5 – Espectro Raman da risperidona no intervalo espectral de 700-950  $\text{cm}^{-1}$  no intervalo de pressão entre 0,01 e 6,74 GPa.

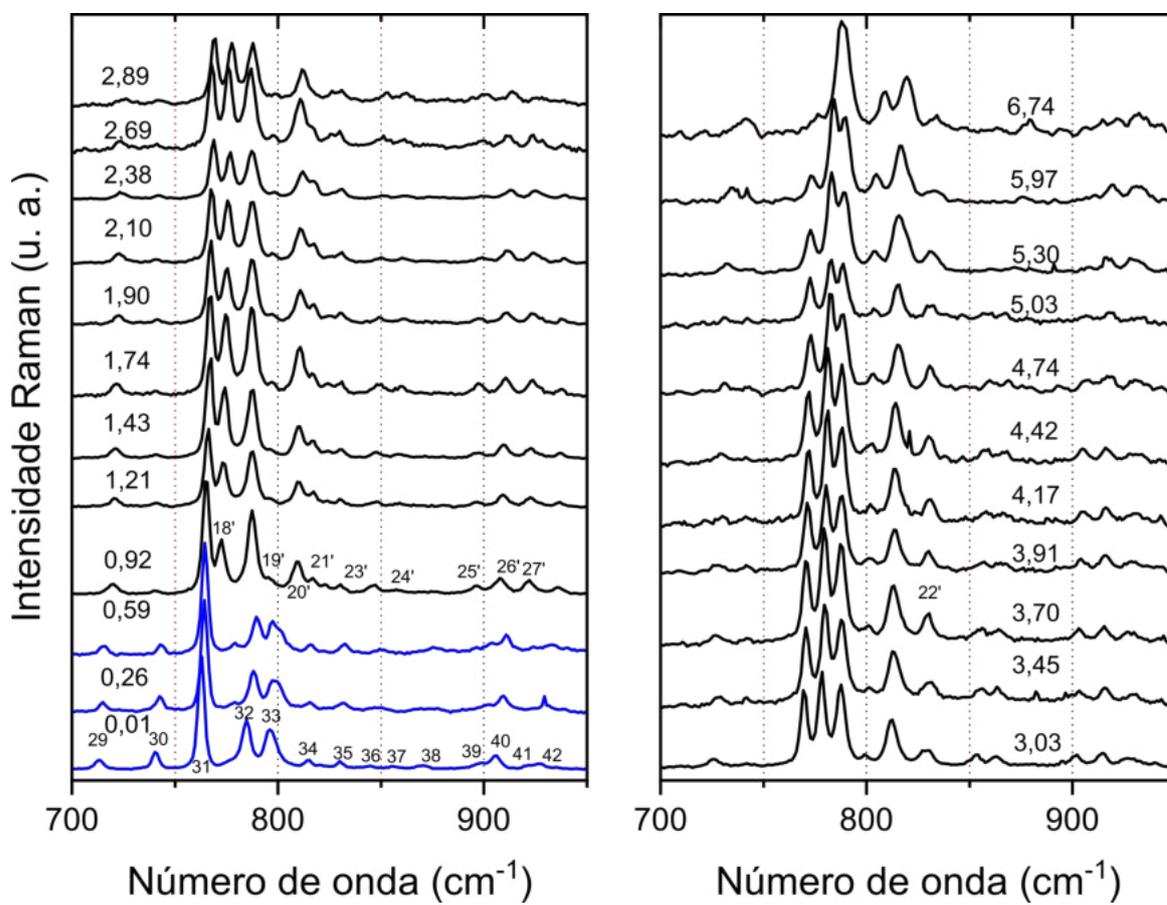
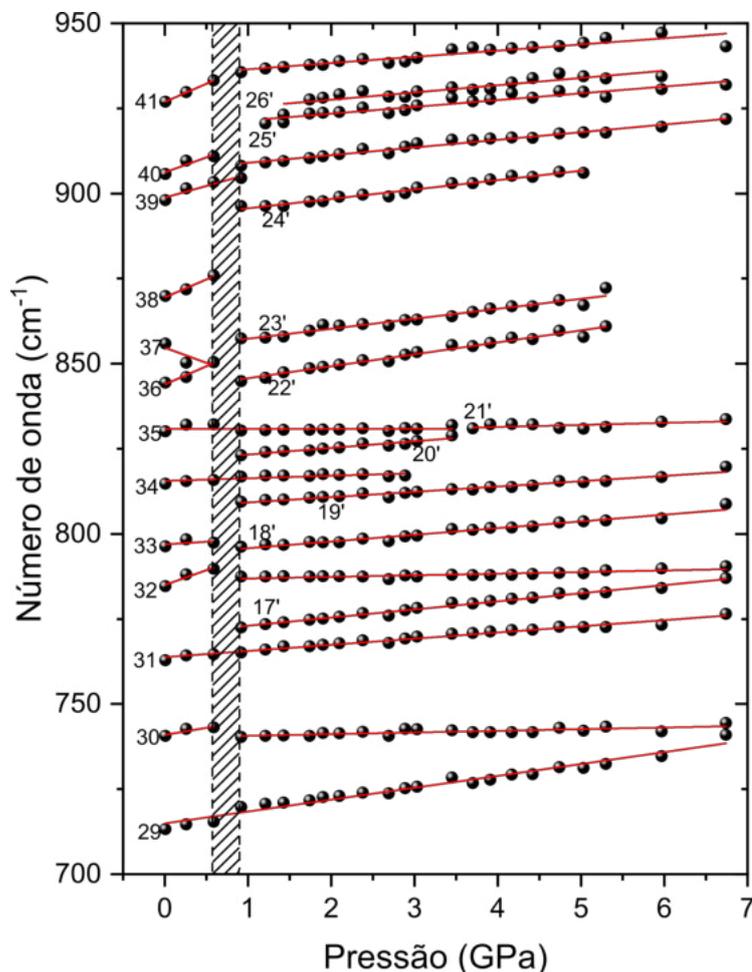


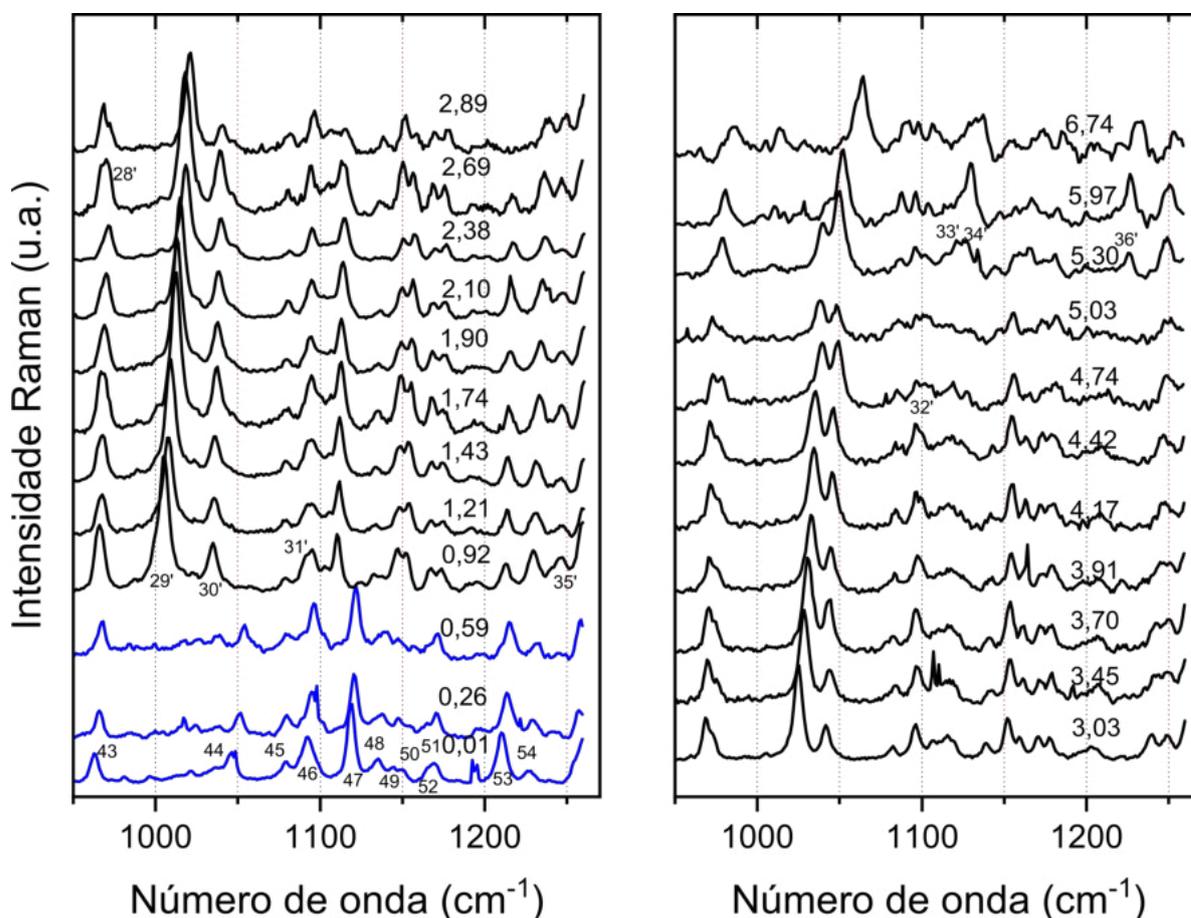
Figura 8.6 – Variação do número de onda para os modos vibracionais da risperidona no intervalo espectral 700-950  $\text{cm}^{-1}$  quando variada a pressão de 0,01 até 6,74 GPa.



Ainda na Figura 8.5, observamos que em 0,92 GPa, em 823  $\text{cm}^{-1}$  surge o modo 21', muito próximo ao modo 34. Com o aumento da pressão notamos que os modos 21' e 35 se unem quando atingimos 3,45 GPa, enquanto que o modo 20' se aproxima do modo 34 a ponto que em 2,89 GPa o modo 34 se torna mais perceptível. Em 0,92 GPa notamos também o surgimento do modo 26'.

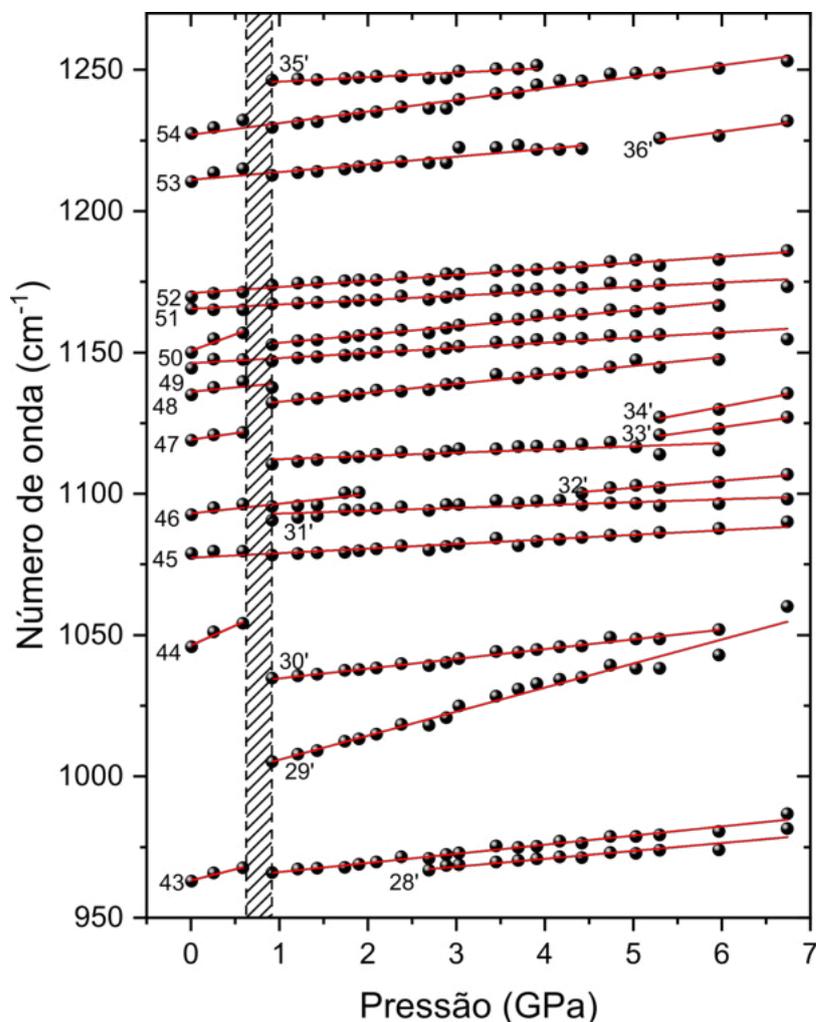
A Figura 8.7 apresenta a evolução dos espectros Raman da risperidona no intervalo espectral em 950 e 1270  $\text{cm}^{-1}$ . Em 2,69 GPa o modo 43 ( $\tau\text{H36C12C13N14}$ ) sofre um *split*, que fica mais evidente em 3,03 GPa. Observa-se também em 0,92 GPa o surgimento dos modos 29' e 30', respectivamente, em 1005 e 1035  $\text{cm}^{-1}$ , sendo o modo 29' mais intenso. Porém, em 4,74 GPa, a intensidade dos dois modos se invertem e o modo 30' parece ligeiramente mais intenso que o modo 29' até que em 5,97 GPa não é possível observá-los mais.

Figura 8.7 – Espectro Raman da risperidona no intervalo espectral de 950-1270  $\text{cm}^{-1}$  no intervalo de pressão entre 0,01 e 6,74 GPa.



A descontinuidade que o número de onda do modo 47 sofre (Figura 8.8) faz com que o modo desloque-se para menor número de onda quando passamos de 0,59 para 0,92 GPa. Lembramos que tal modo está relacionado a deformações angulares na região I envolvendo C-C e estiramento F-C. Em 2,89 GPa o modo perde bastante intensidade até que em 5,30 GPa podemos notar outros dois modos próximos a ele. É de se destacar ainda o desaparecimento da banda 44 em 0,92 GPa, banda essa cujo estudo DFT aponta como tendo contribuições de vibrações C13C12 e C18C17, ou seja, de átomos das regiões II e III da molécula da risperidona.

Figura 8.8 – Variação do número de onda para os modos vibracionais da risperidona no intervalo espectral 950-1270  $\text{cm}^{-1}$  quando variada a pressão de 0,01 até 6,74 GPa.

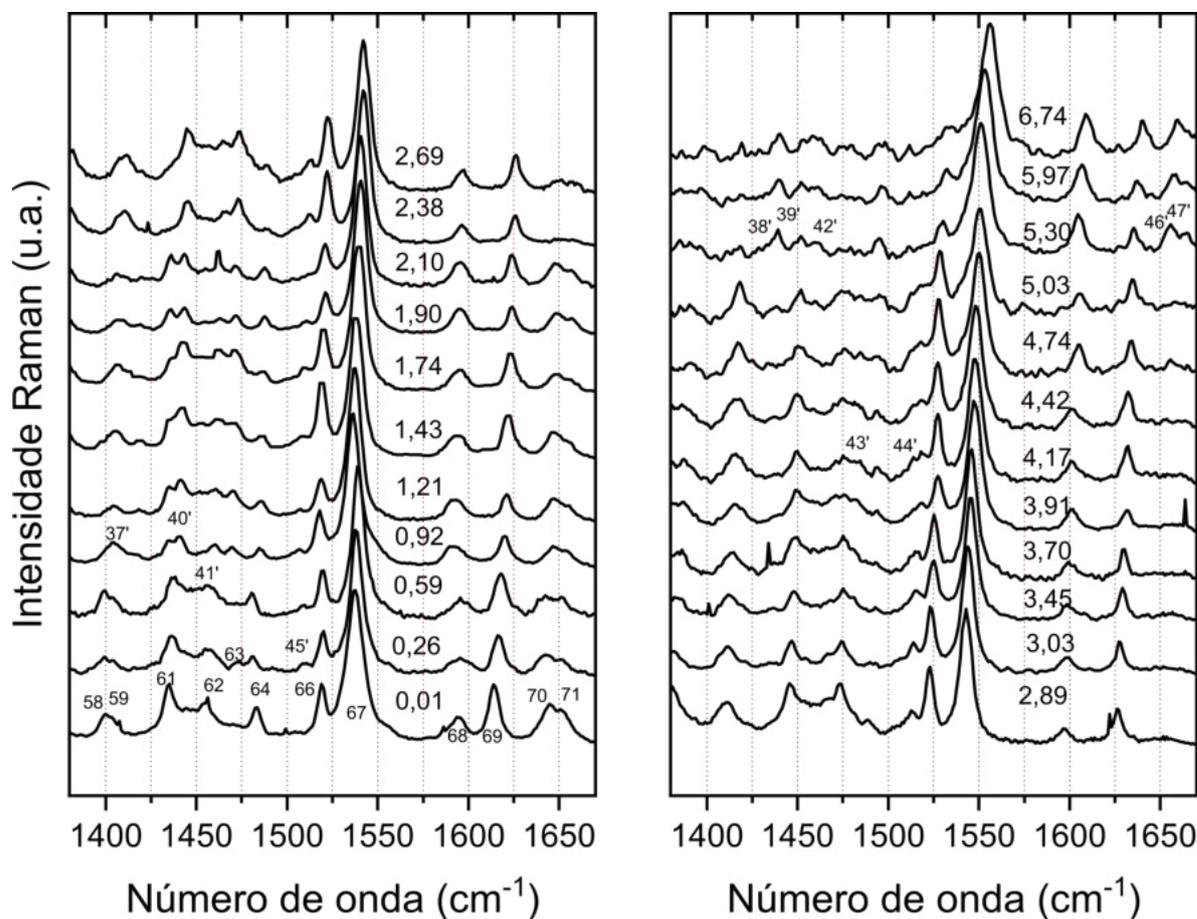


Em 1 atm os modos 49, 50, 51 e 52 apresentam baixa intensidade, porém em 0,92 GPa os quatro modos mudam abruptamente e passam a ser mais intensos. Junto com essa alteração no espectro, notamos o aparecimento do modo 34' em  $1246 \text{ cm}^{-1}$ , como mostra a Figura 8.7.

### 8.3 Região espectral entre $1370$ e $3150 \text{ cm}^{-1}$

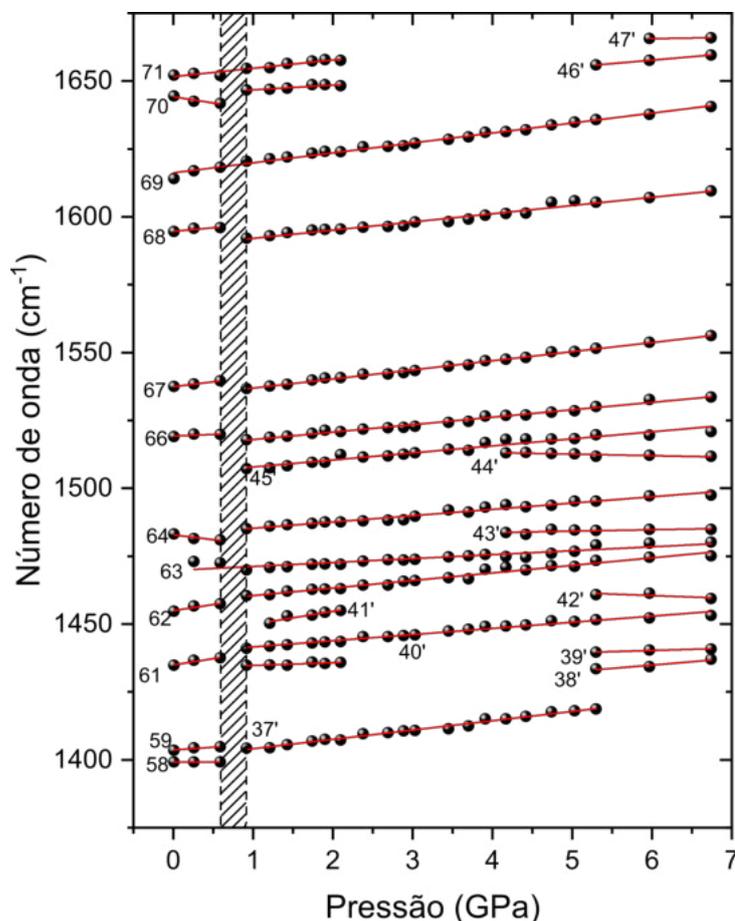
A Figura 8.9 mostra os modos vibracionais da risperidona sob altas pressões encontrados entre  $1370$  e  $1670 \text{ cm}^{-1}$ . Nela é possível notar que o modo 61 ( $\delta\text{H}57\text{C}30\text{H}56$ ), inicialmente em  $1435 \text{ cm}^{-1}$ , sofre um *split* em 0,92 GPa, porém em 2,38 GPa só conseguimos notar um dos dois modos resultantes. Em 5,30 GPa surgem próximo ao modo 41' os modos 39' e 40'.

Figura 8.9 – Variação do número de onda para os modos vibracionais da risperidona no intervalo espectral 1370-1670  $\text{cm}^{-1}$  quando variada a pressão de 0,01 até 6,74 GPa.



O modo 64 apresentava coeficiente  $\alpha$  negativo, como pode ser observado na Figura 8.10 e na Tabela 8.1. Entretanto, o número de onda desse modo passa a se deslocar para maiores valores após 0,92 GPa. É interessante notar que o modo 64 é referente à deformações angulares na piridinona.

Figura 8.10 – Variação do número de onda para os modos vibracionais da risperidona no intervalo espectral 1370-1670  $\text{cm}^{-1}$  quando variada a pressão de 0,01 até 6,74 GPa.

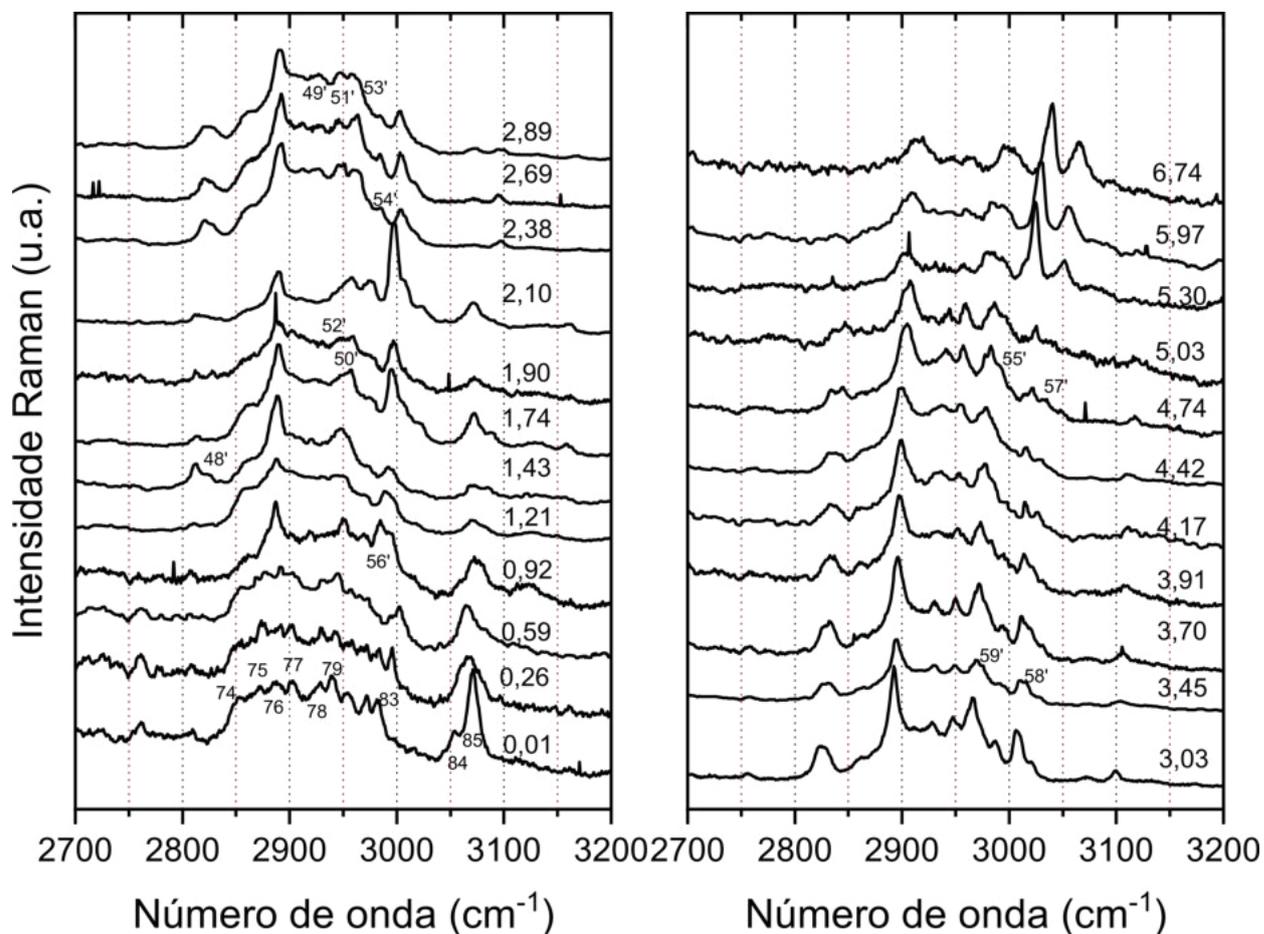


A última alteração notada na região mostrada nas Figuras 8.9 e 8.10 refere-se aos modos 70 e 71 cujas vibrações estão relacionadas, respectivamente, a estiramentos C-C na região I e estiramento O-C na região IV. Inicialmente o modo 70 apresentava coeficiente  $\alpha$  negativo até 0,92 GPa, como mostra a Figura 8.10 e indica a Tabela 8.1. Em 2,10 GPa os modos 70 e 71 desaparecem, porém em 5,30 GPa notamos o aparecimento de dois modos localizados em 1656 e 1666  $\text{cm}^{-1}$ , onde deveriam estar os modos 70 e 71. De acordo com os coeficientes PED da Tabela 7.3 o modo 70 refere-se à vibração  $\nu\text{C2C7} + \nu\text{C3C4}$ , enquanto o modo 71 foi classificado como  $\nu\text{O26C20}$ .

A última região espectral ficou muito prejudicada devido à contribuição do óleo mineral (Nujol) utilizado como meio transmissor de pressão, sendo difícil a análise dos modos nessa região. Tal região espectral foi varrida de 2700 até 3150  $\text{cm}^{-1}$  e é mostrada na 8.11. Porém, ainda conseguimos observar em 1,43 GPa o aparecimento do modo 50' próximo à 2811  $\text{cm}^{-1}$ . Em condições ambientes e na ausência do nujol o modo 73 ( $\nu\text{C17H43}$ ) aparece na região próxima a 2807  $\text{cm}^{-1}$  (Tabela 7.3), portando, o modo 50'

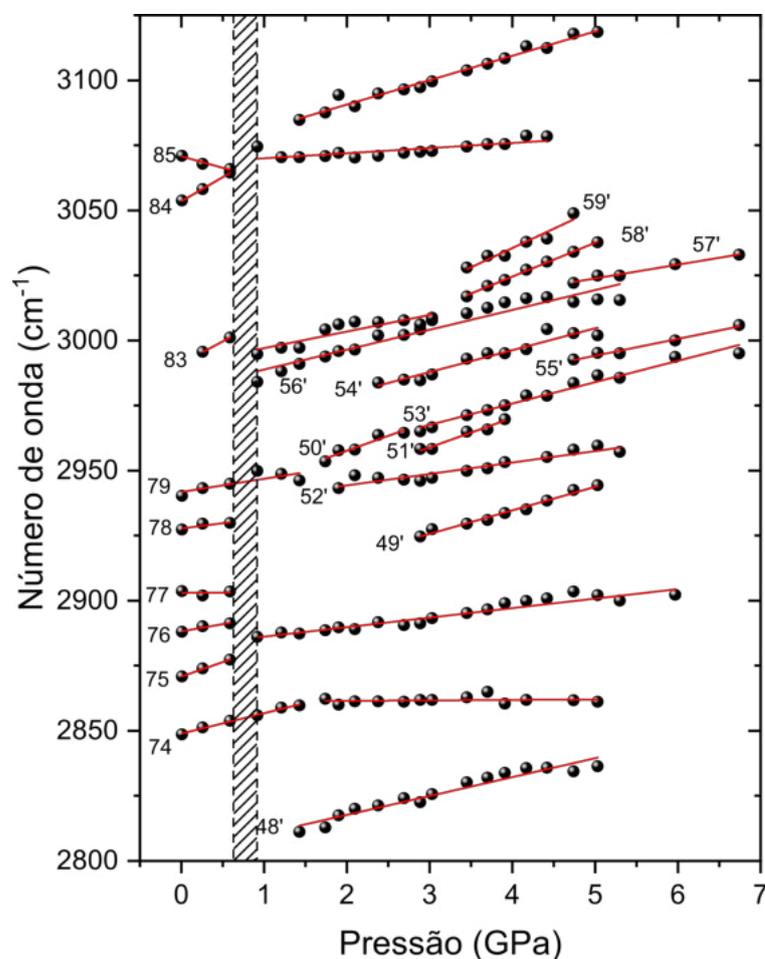
pode estar relacionado ao modo 73 que não conseguimos notar.

Figura 8.11 – Variação do número de onda para os modos vibracionais da risperidona no intervalo espectral 2700-3150  $\text{cm}^{-1}$  quando variada a pressão de 0,01 até 6,74 GPa.



Apesar da dificuldade criada devido ao nujol, ainda conseguimos observar alguns modos como o modo 75 que se torna mais evidente com o aumento da pressão e os modos 81 ( $\nu\text{C12H35}$ ) e 82 ( $\nu\text{C27H51}$ ) que sofrem uma descontinuidade em 0,92 GPa passando para menor número de onda, como observado na Figura 8.12. Infelizmente, não foi possível acompanhar o modo 77 referente ao estiramento C25-H47 que participa de uma ligação de hidrogênio, o modo desaparece em 0,59 GPa. Os modos 84 e 85 são outros que conseguimos observar no experimento de pressão, que não sofrem tanta interferência do nujol. Inicialmente, a banda 85 apresenta coeficiente  $\alpha$  negativo, fazendo com que em torno de 0,59 GPa os dois modos aparecem muito próximos um do outro. Para mais altos valores de pressão essas bandas parecem se afastar à medida que ocorre a compressão.

Figura 8.12 – Variação do número de onda para os modos vibracionais da risperidona no intervalo espectral 2700-3150  $\text{cm}^{-1}$  quando variada a pressão de 0,01 até 6,74 GPa.



Após essa descrição vamos fazer um resumo dos principais resultados relacionados ao efeito de altas pressões nos espectros Raman da risperidona. Foram observadas grandes mudanças nos modos 7 e 8 envolvendo movimentos dos átomos C17 e C18 conectando as regiões II e IV através da região III. Isso pode significar uma mudança conformacional da molécula girando em torno da região III. O modo 13, associado ao dobramento O26C20C19 também apresentou grandes mudanças. lembra-se nesse ponto que as ligações de hidrogênio ocorrem exatamente com o oxigênio O26, significando que a transição de fase envolve diretamente esse tipo de ligação intermolecular. Outro modo que sofre grande modificação é o modo 14, que envolve a extremidade da região 1 da molécula, uma vez que está associada ao  $\delta\text{F1C2C7}$ . Mudanças nessa região da molécula são confirmadas por mudanças no modo 17,  $\tau\text{C3C4C5C6}$ , ou seja, torção de parte do anel na extremidade da região I, além de mudanças bruscas envolvendo vibrações C-C e F-C, como o modo 47. Há de se notar que na transição de fase, modos associados à região notar que na transição de fase, modos

associados à região IV também sofrem fortes modificações como o modo 27, associado a torção  $\tau$ C20N21C22N23, e o modo 23, que possui contribuição dos átomos C25C19N23C24. Além disso, também é possível notar mudanças no modo 64, que está associado à torção de partes da região IV.

Assim, diante desse quadro pode-se afirmar que a transição de fase envolve a ligação de hidrogênio da qual participa o O26, como seria esperado nesse tipo de estrutura no qual as ligações de hidrogênio desempenham um papel fundamental. Adicionalmente, na transição de fase ocorrem grandes modificações em modos normais associados a várias regiões da molécula de risperidona, sugerindo fortemente uma complexa mudança conformacional durante o fenômeno. Estudos de difração de raios-X com pressão serão necessários para tornar mais claro o comportamento de estrutura sob essas condições extremas.

Tabela 8.1 – Coeficientes de ajuste linear para os modos da risperidona encontrados no intervalo de pressão entre 0,01 e 6,7 GPa,  $\omega$  e  $\omega_0$  são dados em  $\text{cm}^{-1}$  e  $\alpha$  em  $\text{cm}^{-1}/\text{GPa}$ .

Modo	$\omega_0$	0 < P < 0,59		0,59 < P < 6,7		2,8 < P < 6,7	
		$\omega$	$\alpha$	$\omega$	$\alpha$	$\omega$	$\alpha$
1	82	81,41	1,75				
1'	80			73,64	5,88		
2'	87			67,94	4,74		
2	93	91,35	-1,22				
3'	88			82,86	6,48	101,01	3,74
3	101	101,98	7,98				
4	111	112,26	33,53				
4'	122			115,24	7,53	129,48	8,47
6'	148			136,15	11,51		
5	171	171,00	10,34				
7'	189			169,05	8,52		
6	202	201,56	11,05	214,77	4,61		
7	225	225,67	13,70				
8'	241			237,94	3,53		
8	242	242,27	6,57				
9'	263			258,18	4,62		
91	266	268,09	4,49				
10	279	279,80	10,18				
10'	297			291,43	4,72		
11	307	306,62	-2,73	313,45	3,67		
12	331	331,76	16,96				
13	367	367,19	1,19				
11'	364			362,03	2,99		
12'	372			370,17	3,07		
13'	382			378,40	3,87		
14	391	390,91	0,08				
14'	404			402,40	2,13		
15	411	411,00	-0,16				
16	431	433,07	3,26				
17	443	443,99	11,72	440,30	5,65		
18	456	456,58	10,27	454,69	3,00	451,69	3,15
19	479	478,66	5,79	476,15	1,98		
20	486	485,92	2,35				
21	518	518,53	3,47	513,72	1,60		
22	532	533,45	2,13				
23	568	567,83	4,15	578,53	2,08		
24	607	607,43	3,52	610,12	1,60		

Tabela 8.1 (Continuação) - Coeficientes de ajuste linear para os modos da risperidona encontrados no intervalo de pressão entre 0,01 e 6,7 GPa,  $\omega$  e  $\omega_0$  são dados em  $\text{cm}^{-1}$  e  $\alpha$  em  $\text{cm}^{-1}/\text{GPa}$ .

Modo	$\omega_0$	0 <P<0,59		0,59 <P <6,7	
		$\omega$	$\alpha$	$\omega$	$\alpha$
25	612	612,55	9,70	616,98	1,11
26	629	628,94	-1,10		
15'	625			624,04	1,13
27	653	652,45	-5,69	644,55	0,73
16'	653			641,41	2,38
28	680	681,20	0,67		
29	713	714,93	3,49		
30	741	740,93	4,17	740,19	0,49
31	763	763,78	1,81		
17'	772			770,70	2,37
32	785	784,97	8,71	786,40	0,48
33	796	796,90	1,59		
18'	796			793,80	1,97
19'	802			807,65	1,56
34	815	815,56	0,75		
20'	823			821,35	1,95
35	830	830,86	0,01		
21'	831			829,00	0,60
36	844	843,90	10,69		
22'	845			842,21	3,51
23'	857			854,40	2,93
37	856	854,71	-8,93		
38	870	869,47	10,56		
39	898	898,78	6,87		
24'	896			892,90	2,76
40	906	906,20	8,79	906,78	2,25
25'	920			919,46	1,99
26'	923			923,30	2,13

Tabela 8.1 (Continuação) - Coeficientes de ajuste linear para os modos da risperidona encontrados no intervalo de pressão entre 0,01 e 6,7 GPa,  $\omega$  e  $\omega_0$  são dados em  $\text{cm}^{-1}$  e  $\alpha$  em  $\text{cm}^{-1}/\text{GPa}$ .

Modo	$\omega_0$	<b>0 &lt;P&lt;0,59</b>		<b>0,59 &lt;P &lt;6,7</b>	
		$\omega$	$\alpha$	$\omega$	$\alpha$
41	927	926,90	10,68	934,67	1,82
28'	967			959,68	2,79
43	963	963,18	7,87	962,92	3,23
29'	1005			997,40	8,51
30'	1035			1031,22	3,45
44	1046	1046,36	13,94		
45	1079	1077,37	1,62		
46	1093	1093,04	3,41		
31'	1091			1091,99	1,01
32'	1100			1089,58	2,50
47	1119	1119,14	4,52	1111,09	1,14
33'	1121			1097,35	4,37
34'	1127			1095,24	5,92
48	1135	1136,10	3,04		
49	1144	1146,20	1,81		
50	1150	1150,56	11,60	1150,52	2,89
51	1165	1165,42	1,55		
52	1170	1171,00	2,15		
53	1210	1211,09	2,73		
36'	1226			1202,56	4,25
54	1227	1227,02	4,10		
35'	1246			1244,20	1,59
58	1399	1399,20	0,00		
37'	1404			1400,67	3,43
59	1403	1403,62	2,09		
38'	1433			1420,19	2,45
39'	1440			1435,19	0,85
61	1435	1434,95	4,60	1433,72	1,02
40'	1441			1439,31	2,27
41'	1450				

Tabela 8.1 (Continuação) - Coeficientes de ajuste linear para os modos da risperidona encontrados no intervalo de pressão entre 0,01 e 6,7 GPa,  $\omega$  e  $\omega_0$  são dados em  $\text{cm}^{-1}$  e  $\alpha$  em  $\text{cm}^{-1}/\text{GPa}$ .

Modo	$\omega_0$	<b>0 &lt;P&lt;0,59</b>		<b>0,59 &lt;P &lt;6,7</b>	
		$\omega$	$\alpha$	$\omega$	$\alpha$
42'	1461			1467,05	-1,09
62	1455	1454,94	4,48	1457,69	2,78
63	1473	1469,76	1,45		
43'	1484			1481,58	0,53
64	1483	1482,85	-3,55	1482,95	2,32
44'	1513			1515,41	-0,57
45'	1507			1505,24	2,60
66	1519	1519,26	1,14	1515,21	2,74
67	1537	1537,42	3,61	1533,54	3,36
68	1595	1594,67	2,53	1589,02	3,02
69	1614	1616,20	3,66		
70	1644	1644,18	-4,53	1645,93	1,12
46'	1656			1642,38	2,55
47'	1666			1662,94	0,44
71	1652	1651,99	2,65		
48'	2811			2803,17	7,26
74	2849	2848,91	7,84	2861,19	0,16
75	2871	2870,85	11,09		
76	2888	2888,19	5,61	2882,51	3,66
77	2904	2903,00	0,19		
78	2927	2927,75	4,06		
49'	2925			2898,56	9,04
79	2940	2941,77	5,08		
50'	2953			2934,73	11,44
51'	2964			2924,86	11,35
52'	2943			2935,52	4,39
53'	2965			2942,91	8,21
54'	2984			2962,61	8,41
55'	2993			2961,78	6,47

Tabela 8.1 (Continuação) - Coeficientes de ajuste linear para os modos da risperidona encontrados no intervalo de pressão entre 0,01 e 6,7 GPa,  $\omega$  e  $\omega_0$  são dados em  $\text{cm}^{-1}$  e  $\alpha$  em  $\text{cm}^{-1}/\text{GPa}$ .

Modo	$\omega_0$	<b>0 &lt;P&lt;0,59</b>		<b>0,59 &lt;P &lt;6,7</b>	
		$\omega$	$\alpha$	$\omega$	$\alpha$
56'	2984			2981,19	7,63
83	2996	2991,19	16,86	2990,66	6,38
57'	3022			2972,51	13,01
58'	3017			2976,14	14,84
69'	3028			2997,38	5,29
84	3054	3053,46	18,56		
85	3071	3070,75	-8,78	3068,02	1,97

## 9 CONCLUSÃO

Nessa tese foram realizados estudos computacionais e experimentais a respeito das propriedades estruturais e vibracionais dos fármacos captopril e risperidona.

Usando cálculo DFT foi possível rotacionar o ângulo diedro  $\omega$  (O4C18N5C15) do captopril, que governa a mudança conformacional *trans* para *cis*. O cálculo foi realizado para a amostra em ambiente aquoso e na fase gás, como se o material estivesse no vácuo. O cálculo mostrou que os pontos de energia mínima global encontrada nos dois ambientes correspondem a configuração *trans*, ou seja  $|\omega| \approx 180^\circ$  enquanto que a conformação *cis* ( $|\omega| \approx 0^\circ$ ) aparece em pontos de mínimo local. O cálculo mostrou ainda que em condições ambiente é possível encontrar apenas o confórmero *trans*. Analizando os orbitais de fronteira (HOMO e LUMO) e as superfícies de potencial eletrostático foi possível observar que os confórmeros *cis* apresentam sítios de ataques nucleofílicos e eletrofílicos semelhantes aos confórmeros *trans*.

Os espectros vibracionais obtidos por meio dos cálculos DFT se mostraram uma excelente técnica para identificar os confórmeros do fármaco. Sendo assim, o confórmero *trans* em solução aquosa foi o confórmero que apresentou maior semelhança estrutural e vibracional. Por meio do cálculo foi possível identificar e classificar os modos vibracionais do captopril de acordo com o PED.

Nos experimentos de altas pressões do captopril, foi observado que o fármaco sofre uma transição de fase estrutural entre 2 e 3 GPa. Tal transição foi confirmada devido às alterações observadas na região dos modos externos, acompanhado por descontinuidades dos modos vibracionais relacionados à cadeia de carbono presente na prolina e fora do anel da prolina. Os modos em 1746, 1603 e 1584  $\text{cm}^{-1}$ , relacionados ao estiramento C-O, indicaram que o fármaco permanece na conformação *trans* mesmo em altas pressões. Até atingirmos 2 GPa, os três modos deslocam-se para região de menor número de onda, indicando um enfraquecimento e alargamento das ligações C-O. Porém, após a transição os modos voltam a deslocar-se para maior número de onda. Acima de 4 GPa foi observado uma desordem relacionada aos modos CH.

No experimento de altas temperaturas, não foi possível observar sinal da amostra após 375 K ( $\approx 102^\circ\text{C}$ ), nem no espectro Raman, nem no experimento de difração de raios-X. Antes do ponto de fusão não foi observada nenhuma mudança de conformação de *trans* pra *cis*, como relatado por Shun-li *et. al.*[41]. Já nos experimentos de baixas temperaturas foram notadas algumas alterações nos espectros Raman, como o *split* de determinadas bandas. Porém, tais *splits* não indicaram nenhuma transição de fase estrutural, visto que não foram observadas descontinuidades no número de onda dos modos quando a temperatura foi variada.

Em baixas temperaturas, o fármaco se mostrou na conformação *trans*. Adicionalmente, a observação do modo relacionado ao estiramento S-H indica que durante o resfriamento a ligação de hidrogênio formada pelo átomo de enxofre não sofre grandes modificações, enquanto que a diminuição do número de onda do modo C-H foi interpretado como um fortalecimento da ligação de hidrogênio não-clássica C-H...O. Em conclusão, podemos afirmar que o captopril é estável quanto resfriado até 8 K.

Quanto a risperidona, o cálculo DFT mostrou uma boa concordância nos parâmetros estruturais quanto no espectro vibracional, sendo assim foi possível classificar os modos vibracionais encontrados no experimento de espectroscopia Raman.

Nos experimentos de pressão notamos algumas alterações, principalmente na região dos modos externos, que apontam para uma transição de fase estrutural entre 0,59 e 0,92 GPa. Antes da transição, muitos modos apresentavam coeficiente  $\alpha$  negativo, porém após a transição passaram a ter coeficiente  $\alpha$  positivo. Tal fato indica que antes da transição muitos átomos estavam se afastando um dos outros, indicando um possível alargamento principalmente dos anéis pertencentes do benzoxazol e da piridinona (respectivamente regiões I e IV da Figura 7.3), fazendo com que as ligações entre eles enfraquecessem. Porém, após a transição estrutural os átomos voltam a se aproximarem uns dos outros, mostrando um fortalecimento das ligações. A descontinuidade sofrida pelo modo 32, que está relacionado a uma deformação envolvendo o átomo O26, que participa da única ligação de hidrogênio no cristal, pode indicar que no momento da transição a ligação de hidrogênio foi fortalecida, porém quando aumentamos adicionalmente a pressão a ligação volta a enfraquecer. Próximo à 3 GPa é possível observar a descontinuidade de alguns modos, como por exemplo o modo 18, relacionado a deformações angulares na região I ( $\tau C3C4C5C6 + \gamma F1C3C7C2$ ), o que pode ser um indício de uma mudança conformacional.

Como perspectivas, esperamos poder resolver as estruturas tanto do captopril quando da risperidona a altas pressões e realizar estudos de espectroscopia Raman e difração de raios-X em altas e baixas temperaturas para o fármaco risperidona.

## REFERÊNCIAS

- [1] M. Guerain, “A Review on High Pressure Experiments for Study of Crystallographic Behavior and Polymorphism of Pharmaceutical Materials,” *Journal of Pharmaceutical Sciences*, vol. 109, no. 9, pp. 2640–2653, 2020. Citado 3 vezes nas páginas 18, 20 e 21.
- [2] N. Chieng, T. Rades, and J. Aaltonen, “An overview of recent studies on the analysis of pharmaceutical polymorphs,” *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, vol. 55, no. 4, pp. 618–644, 2011. Citado 2 vezes nas páginas 18 e 21.
- [3] E. M. Paiva, V. H. da Silva, R. J. Poppi, C. F. Pereira, and J. J. Rohwedder, “Comparison of macro and micro Raman measurement for reliable quantitative analysis of pharmaceutical polymorphs,” *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, vol. 157, pp. 107–115, 2018. Citado na página 18.
- [4] S. Datta and D. J. W. Grant, “Crystal structures of drugs: advances in determination, prediction and engineering,” *Nature Reviews Drug Discovery*, vol. 3, pp. 42–57, jan 2004. Citado na página 18.
- [5] P. H. Karpinski, “Polymorphism of active pharmaceutical ingredients,” *Chemical Engineering and Technology*, vol. 29, no. 2, pp. 233–237, 2006. Citado na página 18.
- [6] G. L. B. de Araujo, A. Pitaluga, S. G. Antonio, C. d. O. P. Santos, and J. d. R. Matos, “Polimorfismo na produção de medicamentos,” *Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada*, vol. 33, no. 1, pp. 27–36, 2012. Citado na página 18.
- [7] C. M. McGoverin, M. D. Hargreaves, P. Matousek, and K. C. Gordon, “Pharmaceutical polymorphs quantified with transmission Raman spectroscopy,” *Journal of Raman Spectroscopy*, vol. 43, no. 2, pp. 280–285, 2012. Citado 2 vezes nas páginas 18 e 19.
- [8] R. Mathew, K. A. Uchman, L. Gkoura, C. J. Pickard, and M. Baias, “Identifying aspirin polymorphs from combined DFT-based crystal structure prediction and solid-state NMR,” *Magnetic Resonance in Chemistry*, vol. 58, no. 11, pp. 1018–1025, 2020. Citado na página 18.
- [9] E. V. Boldyreva, “High-pressure diffraction studies of molecular organic solids. A personal view,” *Acta Crystallographica Section A: Foundations of Crystallography*, vol. 64, no. 1, pp. 218–231, 2008. Citado 3 vezes nas páginas 18, 19 e 20.
- [10] G. G. Zhang, D. Law, E. A. Schmitt, and Y. Qiu, “Phase transformation considerations during process development and manufacture of solid oral dosage forms,”

- Advanced Drug Delivery Reviews*, vol. 56, no. 3, pp. 371–390, 2004. Citado 3 vezes nas páginas 18, 19 e 20.
- [11] F. P. Fabbiani and C. R. Pulham, “High-pressure studies of pharmaceutical compounds and energetic materials,” *Chemical Society Reviews*, vol. 35, no. 10, pp. 932–942, 2006. Citado 3 vezes nas páginas 18, 19 e 20.
- [12] P. Bhardwaj and S. Singh, “Pressure induced structural phase transitions—A review,” *Open Chemistry*, vol. 10, no. 5, 2012. Citado 3 vezes nas páginas 18, 20 e 27.
- [13] M. A. E. Yousef and V. R. Vangala, “Pharmaceutical Cocrystals: Molecules, Crystals, Formulations, Medicines,” *Crystal Growth & Design*, vol. 19, pp. 7420–7438, dec 2019. Citado na página 18.
- [14] A. Dalpiaz, B. Pavan, and V. Ferretti, “Can pharmaceutical co-crystals provide an opportunity to modify the biological properties of drugs?,” *Drug Discovery Today*, vol. 22, pp. 1134–1138, aug 2017. Citado na página 18.
- [15] I. Miroshnyk, S. Mirza, and N. Sandler, “Pharmaceutical co-crystals - An opportunity for drug product enhancement,” *Expert Opinion on Drug Delivery*, vol. 6, no. 4, pp. 333–341, 2009. Citado na página 18.
- [16] S. L. Morissette, S. Soukasene, D. Levinson, M. J. Cima, and O. Almarsson, “Elucidation of crystal form diversity of the HIV protease inhibitor ritonavir by high-throughput crystallization,” *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 100, no. 5, pp. 2180–2184, 2003. Citado na página 19.
- [17] J. Bauer, S. Spanton, R. Henry, J. Quick, W. Dziki, W. Porter, and J. Morris, “Ritonavir: An extraordinary example of conformational polymorphism,” *Pharmaceutical Research*, vol. 18, no. 6, p. 859, 2001. Citado na página 19.
- [18] M. Mirmehrabi, S. Rohani, K. Murthy, and B. Radatus, “Characterization of tautomeric forms of ranitidine hydrochloride: thermal analysis, solid-state NMR, X-ray,” *Journal of Crystal Growth*, vol. 260, pp. 517–526, jan 2004. Citado na página 19.
- [19] C. O. P. Santos, F. F. Ferreira, J. A. Ellena, and N. L. Spezialli, “A Indústria Brasileira de Medicamentos e a Associação Brasileira de Cristalografia : uma Proposta de Colaboração Maio de 2008,” p. 14, 2008. Citado na página 19.
- [20] I. Pharmacy, “Polymorphic transformation,” vol. 11, pp. 315–332, 1985. Citado na página 19.
- [21] G. Lucazeau, “Effect of pressure and temperature on Raman spectra of solids: Anharmonicity,” *Journal of Raman Spectroscopy*, vol. 34, no. 7-8, pp. 478–496, 2003. Citado na página 20.

- [22] C. Carabatos-Nédelec and P. Becker, “Order-disorder and structural phase transitions in solid-state materials by Raman scattering analysis,” *Journal of Raman Spectroscopy*, vol. 28, pp. 663–671, sep 1997. Citado na página 20.
- [23] I. Oey, “Effects of High Pressure on Enzymes,” in *Food Engineering Series*, vol. c, pp. 391–431, 2016. Citado na página 20.
- [24] B. A. Zakharov and E. V. Boldyreva, “High pressure: A complementary tool for probing solid-state processes,” 2019. Citado na página 20.
- [25] S. J. Smith, M. M. Bishop, J. M. Montgomery, T. P. Hamilton, and Y. K. Vohra, “Polymorphism in paracetamol: Evidence of additional forms IV and v at high pressure,” *Journal of Physical Chemistry A*, vol. 118, no. 31, pp. 6068–6077, 2014. Citado na página 20.
- [26] E. V. Boldyreva, T. P. Shakhtshneider, H. Ahsbahs, H. Sowa, and H. Uchtmann, “Effect of high pressure on the polymorphs of paracetamol,” *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, vol. 68, no. 2, pp. 437–452, 2002. Citado 3 vezes nas páginas 20, 21 e 113.
- [27] S. J. Smith, J. M. Montgomery, and Y. K. Vohra, “High-pressure high-temperature phase diagram of organic crystal paracetamol,” *Journal of Physics Condensed Matter*, vol. 28, no. 3, p. 35101, 2016. Citado na página 20.
- [28] T. P. Shakhtshneider, E. V. Boldyreva, M. A. Vasilchenko, H. Ahsbahs, and H. Uchtmann, “Anisotropy of crystal structure distortion in organic molecular crystals of drugs induced by hydrostatic compression,” *Journal of Structural Chemistry*, vol. 40, no. 6, pp. 892–898, 1999. Citado 2 vezes nas páginas 20 e 21.
- [29] T. N. Drebuschak and E. V. Boldyreva, “Variable temperature (100–360 K) single-crystal X-ray diffraction study of the orthorhombic polymorph of paracetamol (p-hydroxyacetanilide),” *Zeitschrift fur Kristallographie*, vol. 219, no. 8, pp. 506–512, 2004. Citado na página 20.
- [30] E. V. Boldyreva, T. P. Shakhtshneider, M. A. Vasilchenko, H. Ahsbahs, and H. Uchtmann, “Anisotropic crystal structure distortion of the monoclinic polymorph of acetaminophen at high hydrostatic pressures,” *Acta Crystallographica Section B: Structural Science*, vol. 56, no. 2, pp. 299–309, 2000. Citado na página 20.
- [31] D. M. Sena, P. T. C. Freire, J. M. Filho, and F. E. A. Melo, “Raman spectroscopy of topiramate under high pressure conditions,” *Journal of Raman Spectroscopy*, vol. 72, no. July 2009, pp. 356–359, 2009. Citado 2 vezes nas páginas 21 e 113.

- [32] R. A. Lima, J. S. Quimbayo, D. L. Vasconcelos, C. B. Silva, J. V. Santana, G. Zanatta, V. N. Freire, and P. T. Freire, “Study of the vibrational properties of haloperidol under high-pressure,” *Vibrational Spectroscopy*, vol. 109, p. 103103, jul 2020. Citado na página 21.
- [33] F. P. Fabbiani, D. R. Allan, W. I. David, A. J. Davidson, A. R. Lennie, S. Parsons, C. R. Pulham, and J. E. Warren, “High-pressure studies of pharmaceuticals: An exploration of the behavior of piracetam,” *Crystal Growth and Design*, vol. 7, no. 6, pp. 1115–1124, 2007. Citado na página 21.
- [34] M. Otsuka, T. Matsumoto, and N. Kaneniwa, “Effects of the Mechanical Energy of Multi-tableting Compression on the Polymorphic Transformations of Chlorpropamide,” *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, vol. 41, no. 10, pp. 665–669, 1989. Citado na página 21.
- [35] M. Otsuka, T. Matsumoto, S. Higuchi, K. Otsuka, and N. Kaneniwa, “Effect of compression temperature on the consolidation mechanism of chlorpropamide polymorphs,” *Journal of Pharmaceutical Sciences*, vol. 84, no. 5, pp. 614–618, 1995. Citado na página 21.
- [36] E. V. Boldyreva, V. Dmitriev, and B. C. Hancock, “Effect of pressure up to 5.5 GPa on dry powder samples of chlorpropamide form-A,” *International Journal of Pharmaceutics*, vol. 327, no. 1-2, pp. 51–57, 2006. Citado na página 21.
- [37] L. Brunton, B. Chabner, and B. Knollman, *Goodman and Gilman’s The Pharmacological Basis of Therapeutics*. No. 9, 12th ed., 2013. Citado 2 vezes nas páginas 21 e 22.
- [38] M. A. Ondetti, B. Rubin, and D. W. Cushman, “Design of Specific Inhibitors of Angiotensin-Converting Enzyme: New Class of Orally Active Antihypertensive Agents,” *Science*, vol. 196, no. April, pp. 441–444, 1977. Citado 3 vezes nas páginas 21, 22 e 41.
- [39] H. M. Tai, C. C. Li, C. Y. Hung, and L. J. Yin, “Production of functional peptides with inhibition ability against angiotensin I-Converting enzyme using *P. pastoris* expression system,” *Journal of Food and Drug Analysis*, pp. 1–8, 2018. Citado na página 22.
- [40] A. R. Tôrres, S. Grangeiro, and W. D. Fragoso, “Vibrational spectroscopy and multivariate control charts: A new strategy for monitoring the stability of captopril in the pharmaceutical industry,” *Microchemical Journal*, vol. 133, pp. 279–285, 2017. Citado na página 22.

- [41] S.-l. Wang, S.-y. Lin, T.-f. Chen, and C.-h. Chuang, “Solid-State Trans–Cis Isomerization of Captopril Determined by Thermal Fourier Transform Infrared (FT-IR) Microspectroscopy,” *Journal of Pharmaceutical Sciences*, vol. 90, no. 8, pp. 1034–1039, 2001. Citado 8 vezes nas páginas 22, 23, 32, 51, 76, 84, 87 e 133.
- [42] V. Madison and J. Schellman, “Location of proline derivatives in conformational space. I. Conformational calculations; optical activity and NMR experiments,” *Biopolymers*, vol. 9, no. 5, pp. 511–567, 1970. Citado na página 22.
- [43] A. P. Joseph, N. Srinivasan, and A. G. De Brevern, “Cis-trans peptide variations in structurally similar proteins,” *Amino Acids*, vol. 43, no. 3, pp. 1369–1381, 2012. Citado na página 23.
- [44] H. Kadin, “Captopril,” in *Analytical profile of drug substances.*, vol. 11, pp. 79–137, 1982. Citado na página 23.
- [45] K. P. Lu, G. Finn, T. H. Lee, and L. K. Nicholson, “Prolyl cis-trans isomerization as a molecular timer,” *Nature Chemical Biology*, vol. 3, no. 10, pp. 619–629, 2007. Citado na página 23.
- [46] B. Eckert, A. Martin, J. Balbach, and F. X. Schmid, “Prolyl isomerization as a molecular timer in phage infection,” *Nature Structural and Molecular Biology*, vol. 12, no. 7, pp. 619–623, 2005. Citado na página 23.
- [47] Y. Wu and C. R. Matthews, “A cis-prolyl peptide bond isomerization dominates the folding of the alpha subunit of trp synthase, a TIM barrel protein,” *Journal of Molecular Biology*, vol. 322, no. 1, pp. 7–13, 2002. Citado na página 23.
- [48] L. Pastorino, A. Sun, P. J. Lu, Z. Z. Xiao, M. Balastik, G. Finn, G. Wulf, J. Lim, S. H. Li, X. Li, W. Xia, L. K. Nicholson, and P. L. Kun, “The prolyl isomerase Pin1 regulates amyloid precursor protein processing and amyloid- $\beta$  production,” *Nature*, vol. 440, no. 7083, pp. 528–534, 2006. Citado na página 23.
- [49] R. J. Guan, Y. Xiang, X. L. He, C. G. Wang, M. Wang, Y. Zhang, E. J. Sundberg, and D. C. Wang, “Structural mechanism governing cis and trans isomeric states and an intramolecular switch for cis/trans isomerization of a non-proline peptide bond observed in crystal structures of scorpion toxins,” *Journal of Molecular Biology*, vol. 341, no. 5, pp. 1189–1204, 2004. Citado na página 23.
- [50] P. Sarkar, C. Reichman, T. Saleh, R. B. Birge, and C. G. Kalodimos, “Proline cis-trans Isomerization Controls Autoinhibition of a Signaling Protein,” *Molecular Cell*, vol. 25, no. 3, pp. 413–426, 2007. Citado na página 23.
- [51] Pfizer, “ESQUIZOFRENIA,” 2019. Citado na página 23.

- [52] M. J. Owen, A. Sawa, and P. B. Mortensen, “Schizophrenia,” *The Lancet*, vol. 388, no. 10039, pp. 86–97, 2016. Citado na página 24.
- [53] G. Zanatta, *Análise da ligação dos Antipsicóticos Eticloprida , Haloperidol e Risperidona no Receptor Dopaminérgico D3 : Uma Abordagem por Ancoramento Molecular , Bioquímica Quântica e Dinâmica Molecular* . PhD thesis, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2014. Citado 2 vezes nas páginas 24 e 94.
- [54] G. Zanatta, G. Della Flora Nunes, E. M. Bezerra, R. F. Da Costa, A. Martins, E. W. Caetano, V. N. Freire, and C. Gottfried, “Two Binding Geometries for Risperidone in Dopamine D3 Receptors: Insights on the Fast-Off Mechanism through Docking, Quantum Biochemistry, and Molecular Dynamics Simulations,” *ACS Chemical Neuroscience*, vol. 7, no. 10, pp. 1331–1347, 2016. Citado 3 vezes nas páginas 24, 93 e 94.
- [55] E. Silvano, M. J. Millan, C. M. La Cour, Y. Han, L. Duan, S. A. Griffin, R. R. Luedtke, G. Aloisi, M. Rossi, F. Zazzeroni, J. A. Javitch, and R. Maggio, “The tetrahydroisoquinoline derivative SB269,652 is an allosteric antagonist at dopamine D3 and D2 receptors,” *Molecular Pharmacology*, vol. 78, no. 5, pp. 925–934, 2010. Citado na página 24.
- [56] M. Acid, M. Pilla, S. Perachon, E. Sautel, A. Mann, C. G. Wermuth, F. Garrido, J.-c. Schwartz, B. J. Everitt, P. Sokoloff, E. V. Dyck, A. Z. Stasiak, A. Stasiak, and S. C. West, “Binding of double-strand breaks in DNA by human Rad52 protein Selective inhibition of cocaine- seeking behaviour by a partial,” *Nature*, vol. 401, no. September, pp. 371–375, 1999. Citado na página 24.
- [57] P. Sokoloff, B. Giros, M. P. Martres, M. L. Bouthenet, and J. C. Schwartz, “Molecular cloning and characterization of a novel dopamine receptor (D3) as a target for neuroleptics,” *Nature*, vol. 347, no. 6289, pp. 146–151, 1990. Citado na página 24.
- [58] A. Sharma and S. R. Shaw, “Efficacy of Risperidone in Managing Maladaptive Behaviors for Children With Autistic Spectrum Disorder: A Meta-Analysis,” *Journal of Pediatric Health Care*, vol. 26, no. 4, pp. 291–299, 2012. Citado na página 24.
- [59] S. Shea, A. Turgay, A. Carroll, M. Schulz, H. Orlik, I. Smith, and F. Dunbar, “Risperidone in the treatment of disruptive behavioral symptoms in children with autistic and Other pervasive developmental disorders,” *Pediatrics*, vol. 114, no. 5, 2004. Citado na página 24.
- [60] P. A. Janssen, C. J. Niemegeers, F. Awouters, K. H. Schellekens, A. A. Megens, and T. F. Meert, “Pharmacology of risperidone (R 64 766), a new antipsychotic with serotonin-52 and dopamine-D2 antagonistic properties,” *The Journal of pharmacology*

- and experimental therapeutics*, vol. 244, no. 2, pp. 685–693, 1988. Citado na página 24.
- [61] L. J. Scott and S. Dhillon, “Risperidone: A review of its use in the treatment of irritability associated with autistic disorder in children and adolescents,” *Pediatric Drugs*, vol. 9, no. 5, pp. 343–354, 2007. Citado 2 vezes nas páginas 24 e 94.
- [62] D. J. Safer, “A comparison of risperidone-induced weight gain across the age span,” *Journal of Clinical Psychopharmacology*, vol. 24, no. 4, pp. 429–436, 2004. Citado na página 24.
- [63] I. Karabas, M. G. Orkoula, and C. G. Kontoyannis, “Analysis and stability of polymorphs in tablets: The case of Risperidone,” *Talanta*, vol. 71, no. 3, pp. 1382–1386, 2007. Citado na página 25.
- [64] A. Alparone, “Spectroscopic properties of neuroleptics: IR and Raman spectra of Risperidone (Risperdal) and of its mono- and di-protonated forms,” *Spectrochimica Acta - Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, vol. 81, no. 1, pp. 631–639, 2011. Citado na página 25.
- [65] A. A. El-Habeeb, F. A. Al-Saif, and M. S. Refat, “Spectroscopic and thermal investigations on the charge transfer interaction between risperidone as a schizophrenia drug with some traditional  $\pi$ -acceptors: Part 2,” *Journal of Molecular Structure*, vol. 1036, pp. 464–477, 2013. Citado na página 25.
- [66] Z. Rahman, A. S. Zidan, and M. A. Khan, “Non-destructive methods of characterization of risperidone solid lipid nanoparticles,” *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, vol. 76, no. 1, pp. 127–137, 2010. Citado na página 25.
- [67] D. Mealey, J. Zeglinski, D. Khamar, and Å. C. Rasmuson, “Influence of solvent on crystal nucleation of risperidone,” *Faraday Discussions*, vol. 179, pp. 309–328, 2015. Citado na página 25.
- [68] A. Jayaraman, “Diamond anvil cell and high-pressure physical investigations,” *Reviews of Modern Physics*, vol. 55, no. 1, pp. 65–108, 1983. Citado na página 28.
- [69] R. A. Forman, G. J. Piermarini, J. D. Barnett, and S. Block, “Pressure measurement made by the Utilization of Ruby Sharp-Line Luminescence,” *Science*, vol. 176, no. 4032, pp. 284 – 285, 1972. Citado na página 28.
- [70] A. Altomare, M. Camalli, C. Cuocci, C. Giacobozzo, A. Moliterni, and R. Rizzi, “EXPO2009: Structure solution by powder data in direct and reciprocal space,” *Journal of Applied Crystallography*, 2009. Citado na página 30.

- [71] D. J. Frisch, M. J.; Trucks, G.W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Scalmani, G.; Barone, V.; Mennucci, B.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Caricato, M.; Li, X.; Hratchian, H. P.; Izmaylov, A. F.; Bloino, J.; Zheng, G.; Sonnenber, “Gaussian 09,” 2009. Citado na página 32.
- [72] M. P. Andersson and P. Uvdal, “New scale factors for harmonic vibrational frequencies using the B3LYP density functional method with the triple- $\zeta$  basis Set 6-311+G(d,p),” *Journal of Physical Chemistry A*, vol. 109, no. 12, pp. 2937–2941, 2005. Citado na página 32.
- [73] C. W. Bauschlicher and S. R. Langhoff, “The calculation of accurate harmonic frequencies of large molecules: the polycyclic aromatic hydrocarbons, a case study,” *Spectrochimica Acta*, vol. 53, no. 5, pp. 1225–1240, 1997. Citado na página 32.
- [74] M. H. Jamróz, “Vibrational energy distribution analysis (VEDA): Scopes and limitations,” *Spectrochimica Acta - Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, vol. 114, pp. 220–230, 2013. Citado na página 32.
- [75] K. Momma and F. Izumi, “VESTA 3 for three-dimensional visualization of crystal, volumetric and morphology data,” *Journal of Applied Crystallography*, 2011. Citado na página 32.
- [76] M. Fujinaga and M. N. G. James, “SQ 14,225: 1-( D -3-mercapto-2-methylpropionyl)-L -proline ,” *Acta Crystallographica Section B Structural Crystallography and Crystal Chemistry*, vol. 36, no. 12, pp. 3196–3199, 1980. Citado na página 33.
- [77] J. Bojarska, W. Maniukiewicz, A. Fruziński, L. Sieroń, and M. Remko, “Captopril and its dimer captopril disulfide: Comparative structural and conformational studies,” *Acta Crystallographica Section C: Structural Chemistry*, vol. 71, no. 1, pp. 199–203, 2015. Citado 6 vezes nas páginas 33, 34, 46, 51, 76 e 78.
- [78] M. Suhasini, E. Sailatha, S. Gunasekaran, and G. R. Ramkumaar, “Vibrational and electronic investigations, thermodynamic parameters, HOMO and LUMO analysis on Lornoxicam by density functional theory,” *Journal of Molecular Structure*, vol. 1100, pp. 116–128, 2015. Citado 2 vezes nas páginas 39 e 41.
- [79] M. K. Priya, B. Revathi, V. Renuka, S. Sathya, and P. S. Asirvatham, “Molecular Structure, Spectroscopic (FT-IR, FT-Raman,  $^{13}\text{C}$  and  $^1\text{H}$  NMR) Analysis, HOMO-LUMO Energies, Mulliken, MEP and Thermal Properties of New Chalcone Derivative by DFT Calculation,” *Materials Today: Proceedings*, vol. 8, pp. 37–46, 2019. Citado 4 vezes nas páginas 39, 41, 42 e 43.

- [80] S. Liu and C. K. Schauer, “Origin of molecular conformational stability: Perspectives from molecular orbital interactions and density functional reactivity theory,” *The Journal of Chemical Physics*, vol. 142, p. 054107, feb 2015. Citado na página 39.
- [81] G. N. Zamarbide, M. R. Estrada, M. A. Zamora, L. L. Torday, R. D. Enriz, F. T. Vert, and I. G. Csizmadia, “An ab initio conformational study on captopril,” *Journal of Molecular Structure: THEOCHEM*, vol. 666-667, no. April 2018, pp. 599–608, 2003. Citado na página 41.
- [82] A. G. Tzakos, N. Naqvi, K. Comporozos, R. Pierattelli, V. Theodorou, A. Husain, and I. P. Gerathanassis, “The molecular basis for the selection of captopril cis and trans conformations by angiotensin I converting enzyme,” *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, vol. 16, no. 19, pp. 5084–5087, 2006. Citado na página 41.
- [83] K. Srivastava, A. Shukla, T. Karthick, S. P. Velaga, P. Tandon, K. Sinha, and M. R. Shimpi, “Molecular structure, spectroscopic signature and reactivity analyses of paracetamol hydrochloride monohydrate salt using density functional theory calculations,” *CrystEngComm*, vol. 21, no. 5, pp. 857–865, 2019. Citado 3 vezes nas páginas 41, 42 e 44.
- [84] P. Govindasamy, S. Gunasekaran, and S. Srinivasan, “Molecular geometry, conformational, vibrational spectroscopic, molecular orbital and Mulliken charge analysis of 2-acetoxybenzoic acid,” *Spectrochimica Acta - Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, vol. 130, pp. 329–336, 2014. Citado na página 42.
- [85] S. Ramalingam, M. Karabacak, S. Periandy, N. Puviarasan, and D. Tanuja, “Spectroscopic (infrared, Raman, UV and NMR) analysis, Gaussian hybrid computational investigation (MEP maps/HOMO and LUMO) on cyclohexanone oxime,” *Spectrochimica Acta - Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, vol. 96, pp. 207–220, 2012. Citado na página 42.
- [86] J. S. Murray and P. Politzer, “The electrostatic potential: An overview,” *Wiley Interdisciplinary Reviews: Computational Molecular Science*, vol. 1, no. 2, pp. 153–163, 2011. Citado na página 42.
- [87] V. Arjunan, S. Sakiladevi, T. Rani, C. V. Mythili, and S. Mohan, “FTIR, FT-Raman, FT-NMR, UV-visible and quantum chemical investigations of 2-amino-4-methylbenzothiazole,” *Spectrochimica Acta - Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, vol. 88, pp. 220–231, 2012. Citado na página 42.
- [88] D. L. Rousseau, R. P. Bauman, and S. P. S. Porto, “Normal mode determination in crystals,” *Journal of Raman Spectroscopy*, vol. 10, pp. 253–290, jan 1981. Citado 2 vezes nas páginas 43 e 97.

- [89] S. A. Lee, D. A. Pinnick, and A. Anderson, “A study of the eigenvectors of the low-frequency vibrational modes in crystalline adenosine via high pressure Raman spectroscopy,” *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, vol. 32, pp. 2051–2057, dec 2014. Citado na página 46.
- [90] C. A. Starkey, S. A. Lee, and A. Anderson, “A high pressure study of the eigenvectors of the infra-red active vibrational modes of crystalline adenosine,” *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, vol. 34, pp. 716–723, apr 2016. Citado na página 46.
- [91] S. A. Lee, D. A. Pinnick, and A. Anderson, “A study of the eigenvectors of the vibrational modes in crystalline cytidine via high-pressure Raman spectroscopy,” *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, vol. 33, no. 4, pp. 892–896, 2015. Citado na página 46.
- [92] J. Gao, H. Gu, F. Liu, X. Dong, M. Xie, and Y. Hu, “Effect of concentration and pH on the surface-enhanced Raman scattering of captopril on nano-colloidal silver surface,” *Journal of Molecular Structure*, vol. 998, no. 1-3, pp. 171–178, 2011. Citado 4 vezes nas páginas 47, 48, 50 e 51.
- [93] P. Bukovec, S. Milićev, N. Bukovec, and M. Čepon, “Vibrational spectra of captopril (SQ 14,225: 1-(D-3-mercapto-2-methylpropionyl)-L-proline) and the synthesis of the 1:1 coordination compound of captopril with Zn(II) and its characterization by vibrational spectra,” *Inorganica Chimica Acta*, vol. 137, no. 3, pp. 177–180, 1987. Citado 3 vezes nas páginas 47, 50 e 51.
- [94] W. D. Melo, P. T. Freire, J. M. Filho, F. E. Melo, J. A. Lima, and W. Paraguassu, “Raman spectroscopy of d-methionine under high pressure,” *Vibrational Spectroscopy*, vol. 72, no. July 2009, pp. 57–61, 2014. Citado 2 vezes nas páginas 47 e 61.
- [95] V. S. Minkov, S. V. Goryainov, E. V. Boldyreva, and C. H. Görbitz, “Raman study of pressure-induced phase transitions in crystals of orthorhombic and monoclinic polymorphs of L -cysteine: Dynamics of the sidechain,” *Journal of Raman Spectroscopy*, vol. 41, no. 12, pp. 1748–1758, 2010. Citado 2 vezes nas páginas 47 e 74.
- [96] J. S. Suh and J. Kim, “Three Distinct Geometries of Surface-Adsorbed Carboxylate Groups,” *Journal of Raman Spectroscopy*, vol. 29, no. 2, pp. 143–148, 1998. Citado na página 49.
- [97] A. Pawlukojć, J. Leciejewicz, A. J. Ramirez-Cuesta, and J. Nowicka-Scheibe, “L-Cysteine: Neutron spectroscopy, Raman, IR and ab initio study,” *Spectrochimica Acta - Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, vol. 61, no. 11-12, pp. 2474–2481, 2005. Citado na página 51.

- [98] J. A. Lima, P. T. C. Freire, F. E. A. Melo, V. Lemos, J. Mendes Filho, and P. S. Pizani, “High pressure Raman spectra of L-methionine crystal,” *Journal of Raman Spectroscopy*, vol. 39, pp. 1356–1363, oct 2008. Citado na página 60.
- [99] V. S. Minkov, A. S. Krylov, E. V. Boldyreva, S. V. Goryainov, S. N. Bizyaev, and A. N. Vtyurin, “Pressure-induced phase transitions in crystalline L- and DL-cysteine,” *Journal of Physical Chemistry B*, vol. 112, no. 30, pp. 8851–8854, 2008. Citado 2 vezes nas páginas 60 e 61.
- [100] C. Luz-Lima, G. P. De Sousa, J. A. Lima, F. E. Melo, J. M. Filho, A. Polian, and P. T. Freire, “High pressure Raman spectra of  $\beta$ -form of l-glutamic acid,” *Vibrational Spectroscopy*, vol. 58, pp. 181–187, 2012. Citado na página 61.
- [101] C. Murli, R. Vasanthi, and S. M. Sharma, “Raman spectroscopic investigations of dl-serine and dl-valine under pressure,” *Chemical Physics*, vol. 331, no. 1, pp. 77–84, 2006. Citado na página 64.
- [102] A. Dawson, D. R. Allan, S. A. Belmonte, S. J. Clark, W. I. David, P. A. McGregor, S. Parsons, C. R. Pulham, and L. Sawyer, “Effect of high pressure on the crystal structures of polymorphs of glycine,” *Crystal Growth and Design*, vol. 5, no. 4, pp. 1415–1427, 2005. Citado na página 65.
- [103] M. Balkanski, R. F. Wallis, and E. Haro, “Anharmonic effects in light scattering due to optical phonons in silicon,” *Physical Review B*, vol. 28, pp. 1928–1934, aug 1983. Citado na página 70.
- [104] A. J. Moreno, P. T. Freire, F. E. Melo, J. Mendes Filho, M. A. Nogueira, J. M. Almeida, M. A. Miranda, C. M. Remédios, and J. M. Sasaki, “Low-temperature Raman spectra of monohydrated L-asparagine crystals,” *Journal of Raman Spectroscopy*, vol. 35, no. 3, pp. 236–241, 2004. Citado na página 72.
- [105] F. M. Almeida, P. T. C. Freire, R. J. C. Lima, C. M. R. Remédios, J. Mendes Filho, and F. E. A. Melo, “Raman spectra of L-isoleucine crystals,” *Journal of Raman Spectroscopy*, vol. 37, pp. 1296–1301, nov 2006. Citado na página 72.
- [106] J. A. Lima, P. T. Freire, F. E. Melo, J. Mendes Filho, G. P. de Sousa, R. J. Lima, P. F. Façanha Filho, and H. N. Bordallo, “Low-temperature Raman spectra of racemate DL-Alanine crystals,” *Journal of Raman Spectroscopy*, vol. 41, no. 7, pp. 808–813, 2010. Citado na página 75.
- [107] B. A. Kolesov, V. S. Minkov, E. V. Boldyreva, and T. N. Drebushchak, “Phase transitions in the crystals of L- and DL-cysteine on cooling: Intermolecular hydrogen bonds distortions and the side-chain motions of thiol-groups. 1. L-cysteine,” *Journal*

- of *Physical Chemistry B*, vol. 112, no. 40, pp. 12827–12839, 2008. Citado na página 76.
- [108] V. S. Minkov, N. A. Tumanov, B. A. Kolesov, E. V. Boldyreva, and S. N. Bizyaev, “Phase transitions in the crystals of l- and dl-cysteine on cooling: the role of the hydrogen-bond distortions and the side-chain motions. 2. DL-cysteine,” *Journal of Physical Chemistry B*, vol. 113, no. 15, pp. 5262–5272, 2009. Citado na página 76.
- [109] I. E. Paukov, Y. A. Kovalevskaya, and E. V. Boldyreva, “Low-temperature thermodynamic properties of dl-cysteine,” *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, vol. 100, no. 1, pp. 295–301, 2010. Citado na página 76.
- [110] Y. Huang, Y. Cheng, K. Alexander, and D. Dollimore, “The thermal analysis study of the drug captopril,” *Thermochimica Acta*, vol. 367-368, no. November 1999, pp. 43–58, 2001. Citado na página 83.
- [111] O. M. Peeters, N. M. Blaton, and C. J. De Ranter, “Structure of 3-{2-[4-(6-fluoro-1,2-benzisoxazol-3-yl)piperidino]ethyl}-6,7,8,9-tetrahydro-2-methyl-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-one (risperidone),” *Acta Crystallographica Section C*, vol. 49, no. 9, pp. 1698–1700, 1993. Citado 3 vezes nas páginas 93, 94 e 97.
- [112] Y. Sun and H. H. Zhang, “4-(6-Fluoro-1,2-benzisoxazol-3-yl)-1-[2-(2-methyl-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-3-yl)ethyl]piperidinium nitrate,” *Acta Crystallographica Section E: Structure Reports Online*, vol. 65, no. 7, 2009. Citado na página 94.
- [113] K. Ravikumar, B. Sridhar, S. G. Manjunatha, and S. Thomas, “Risperidone N-oxide hydrogen peroxide methanol solvate,” *Acta Crystallographica Section E: Structure Reports Online*, vol. 61, no. 8, pp. 2515–2517, 2005. Citado na página 94.
- [114] R. Banerjee, P. M. Bhatt, N. V. Ravindra, and G. R. Desiraju, “Saccharin salts of active pharmaceutical ingredients, their crystal structures, and increased water solubilities,” *Crystal Growth and Design*, vol. 5, no. 6, pp. 2299–2309, 2005. Citado na página 94.
- [115] D. H. Wang and Y. J. Pan, “Risperidone chloride 2.5-hydrate: A new crystalline form,” *Acta Crystallographica Section E: Structure Reports Online*, vol. 62, no. 2, pp. 768–770, 2006. Citado na página 94.
- [116] R. Betz, T. Gerber, E. Hosten, A. S. Dayananda, H. S. Yathirajan, and S. Thomas, “Paliperidone: 3-{2-[4-(6-fluoro-1,2-benzoxazol-3-yl)piperidin-1-yl]ethyl}-9-hydroxy-2-methyl-1,6,7,8,9,9a-hexahydropyrido[1,2-a]pyrimidin-4-one,” *Acta Crystallographica Section E: Structure Reports Online*, vol. 67, no. 11, pp. 466–470, 2011. Citado na página 94.

- [117] D. H. Wang, M. H. Zhou, and X. R. Hu, “Crystalline form B of risperidone,” *Acta Crystallographica Section E: Structure Reports Online*, vol. 62, no. 8, pp. 3527–3528, 2006. Citado na página 94.
- [118] O. Sala, *Fundamentos da Espectroscopia Raman e no Infravermelho*. 2ª ed., 2008. Citado na página 148.
- [119] D. A. Long, *The Raman effect: A Unified Treatment of the Theory of Raman Scattering by Molecules*. 1ª ed., 2002. Citado na página 148.
- [120] P. F. Bernath, *Spectra of Atoms and Molecules*. 2ª ed., 2005. Citado na página 148.
- [121] E. J. Barreiro, C. R. Rodrigues, M. G. Albuquerque, C. M. R. de Sant’Anna, and R. B. de Alencastro, “Modelagem Molecular: Uma Ferramenta para o Planejamento Racional de Fármacos em Química Medicinal,” *Química Nova*, vol. 20, pp. 300–310, jun 1997. Citado na página 155.
- [122] C. M. R. Sant’Anna, “Molecular modeling methods in the study and design of bioactive compounds: An introduction,” *Revista Virtual de Química*, vol. 1, no. 1, pp. 49–57, 2009. Citado na página 155.
- [123] N. H. Morgon, R. Custodio, J. G. Tostes, and C. A. Taft, “Influence of polarization functions on atomic properties of bridge N and H atoms of HCN ... HCN,” *Journal of Molecular Structure: THEOCHEM*, vol. 335, no. 1-3, pp. 11–23, 1995. Citado 3 vezes nas páginas 14, 155 e 156.
- [124] V. H. Silva, P. S. C. Júnior, H. C. B. Oliveira, and A. J. Camargo, “Aproximações da Mecânica Quântica no Estudo de Propriedades Moleculares,” *Revista Processos Químicos*, vol. 3, pp. 9–16, jul 2009. Citado 3 vezes nas páginas 14, 155 e 156.
- [125] P. Hohenberg and W. Kohn, “Inhomogeneous Electron Gas,” *Physical Review*, vol. 136, pp. B864–B871, nov 1964. Citado na página 155.
- [126] W. Kohn and L. J. Sham, “Self-Consistent Equations Including Exchange and Correlation Effects,” *Physical Review*, vol. 140, pp. A1133–A1138, nov 1965. Citado na página 155.
- [127] M. A. L. Marques and S. Botti, “O que é e para serve a teoria dos funcionais da densidade?,” *Gazeta da Física*, vol. 29, no. 4, pp. 10–15, 2006. Citado na página 156.

## APÊNDICE A – TEORIA DO ESPALHAMENTO RAMAN

Após passar por um objeto, a luz pode ser espalhada com frequência igual ou diferente da luz incidente. O efeito de espalhamento de luz sem a mudança da frequência foi estudado por Rayleigh ao explicar como o espalhamento elástico da luz solar faz com que o céu seja azul. Por seu turno, o espalhamento inelástico da luz foi previsto teoricamente por Smekel em 1923 e comprovado experimentalmente por C.V. Raman em 1928 mostrando que a natureza da luz espalhada dependia da amostra em estudo [118]. A descoberta do efeito rendeu a C.V. Raman o prêmio Nobel de 1930.

Ao ser espalhada com diferentes frequências, a radiação pode carregar informações a respeito da amostra que causou o espalhamento, dando origem ao espectro da amostra. A partir do espectro podemos determinar os modos vibracionais do material e classificá-los quanto aos tipos de vibrações, sejam modos internos, que são modos referentes às vibrações de grupos moleculares isolados, ou modos externos que são modos relacionados à rede cristalina.

Ao ser espalhada, uma radiação monocromática pode apresentar um valor de frequência superior ou inferior da frequência incidente. Quando esse valor é superior, o efeito é chamado de efeito Raman anti-Stokes enquanto que o efeito Raman Stokes ocorre quando a radiação espalhada apresenta frequência menor que a radiação incidente. O nome faz referência à lei de Stokes que diz que a frequência da fluorescência da luz é sempre menor, ou quase igual, à frequência da radiação de excitação. O efeito Raman pode ser explicado por meio da mecânica clássica ou por meio da mecânica quântica com o uso da teoria da perturbação. Nas próximas seções faremos uma breve explanação a respeito das duas abordagens, porém para uma leitura mais aprofundada recomendamos as referências [119] e [120].

### A.1 Tratamento clássico

Ao interagir com o material a radiação eletromagnética, por meio do campo eletromagnético ( $\vec{E}$ ) induz um momento de dipolo ( $\vec{p}$ ) dado por:

$$\vec{p} = \alpha \vec{E} \quad (\text{A.1})$$

Uma vez que o campo eletromagnético apresenta um campo elétrico oscilante, podemos escrever  $\vec{E}$  da seguinte forma:

$$\vec{E} = \vec{E}_0 \cos(\omega t) \quad (\text{A.2})$$

e, portanto:

$$\vec{p} = \alpha \vec{E}_0 \cos(\omega t) \quad (\text{A.3})$$

onde  $\alpha$  é o tensor de polarizabilidade e  $\omega$  é a frequência da radiação incidente.

Uma vez que a radiação provoca uma variação da polarizabilidade em torno da posição de equilíbrio do sistema, podemos escrever o tensor  $\alpha$  em função das coordenadas de equilíbrio ( $q$ ), por meio de uma expansão de Taylor. Sendo assim, teremos:

$$\alpha = \alpha_0 + \frac{d\alpha}{dq}q + \dots \quad (\text{A.4})$$

e considerando um movimento harmônico, podemos dizer que  $q = q_0 \cos(\omega_n t)$ , onde  $\omega_n$  é a frequência de vibração da molécula. Assumindo termos de primeira ordem em A.4, teremos que a equação A.3 é dada por:

$$\vec{p} = \left( \alpha_0 + \frac{d\alpha}{dq}q \right) \vec{E}_0 \cos(\omega t) \quad (\text{A.5})$$

Utilizando de relações trigonométricas teremos

$$\vec{p} = \alpha_0 \vec{E}_0 \cos(\omega t) + \frac{1}{2} \frac{d\alpha}{dq} \vec{E}_0 [\cos(\omega + \omega_n) + \cos(\omega - \omega_n)] \quad (\text{A.6})$$

Na equação A.6 percebemos três termos, o primeiro é referente ao espalhamento Rayleigh, onde a radiação é espalhada sem sofrer mudanças na frequência. O segundo termo indica o espalhamento Raman anti-Stokes, enquanto que o terceiro termo é referente ao espalhamento Raman Stokes.

Outra forma de descrevermos o espalhamento Raman é utilizando não só a conservação de energia, mas também a conservação de momento. Onde um fóton incidente ( $\omega, \vec{k}$ ) interage com a rede cristalina, criando ou aniquilando um fônon ( $\omega', \vec{k}'$ ) que decai criando um fóton espalhado ( $\omega'', \vec{k}''$ ). Utilizando as leis de conservação de energia teremos, para um processo de espalhamento de primeira ordem, que:

$$\hbar\omega'' = \hbar\omega \pm \hbar\omega' \quad (\text{A.7})$$

e para a conservação de momento teremos que:

$$\hbar\vec{k}'' = \hbar\vec{k} \pm \hbar\vec{k}' \quad (\text{A.8})$$

onde o sinal + indica o processo de criação de um fônon (espalhamento anti-Stokes) e o sinal - indica aniquilação de um fônon (espalhamento Stokes).

Observando a equação A.6 percebemos que a condição para que ocorra o espalhamento Raman, é que ao menos uma componente do tensor  $\alpha$  varie com a posição  $q$  durante a vibração.

## A.2 Tratamento quântico

Nessa seção iremos usar a teoria da perturbação para encontrar uma expressão para a transição da polarizabilidade e para o momento de dipolo induzido, assim como foi feito por Placzek em 1934.

Consideremos um sistema cujo hamiltoniano seja modificado por uma perturbação, tal que:

$$H = H^0 + \lambda V \quad (\text{A.9})$$

onde  $H^0$  é o Hamiltoniano não perturbado,  $V$  é a perturbação e  $\lambda$  é um parâmetro real contínuo, introduzido para podermos contabilizar o número de vezes em que a perturbação entra nos cálculos. Ao final podemos fazer  $\lambda$  tender para 1, para retornar ao caso de perturbação com intensidade máxima.

A teoria da perturbação nos permite escrever as soluções da equação de Schrödinger como uma série de potência em  $\lambda$ . Sendo assim, teremos:

$$\Psi_n = \Psi_n^{(0)} + \lambda \Psi_n^{(1)} + \lambda^2 \Psi_n^{(2)} + \dots \quad (\text{A.10})$$

onde  $\Psi_n^{(0)}$  é a solução para a equação de Schrödinger sem a perturbação  $\lambda V$  (ou seja,  $\lambda = 0$ ),  $\Psi_n^{(1)}$  é a perturbação de primeira ordem,  $\Psi_n^{(2)}$  é a perturbação de segunda ordem, e assim por diante. Porém, todas as funções  $\Psi_n$  são dependentes do tempo, assim como o potencial  $V$ .

Substituindo A.9 e A.10 na equação de Schrödinger dependente do tempo, teremos:

$$(H^0 + \lambda V)(\Psi_n^{(0)} + \lambda \Psi_n^{(1)} + \lambda^2 \Psi_n^{(2)} + \dots) = i\hbar \frac{\partial(\Psi_n^{(0)} + \lambda \Psi_n^{(1)} + \lambda^2 \Psi_n^{(2)} + \dots)}{\partial t} \quad (\text{A.11})$$

Comparando os termos de mesma potência de  $\lambda$  e sabendo que  $H^0 \Psi_n^{(0)} = i\hbar \frac{\partial \Psi_n^{(0)}}{\partial t}$ , teremos que:

$$\lambda(H^0 \Psi_n^{(1)} + V \Psi_n^{(0)}) = i\hbar \lambda \frac{\partial \Psi_n^{(1)}}{\partial t} \quad (\text{A.12})$$

$$\lambda(H^0 \Psi_n^{(2)} + V \Psi_n^{(1)}) = i\hbar \lambda^2 \frac{\partial \Psi_n^{(2)}}{\partial t} \quad (\text{A.13})$$

$$\lambda(H^0 \Psi_n^{(3)} + V \Psi_n^{(2)}) = i\hbar \lambda^3 \frac{\partial \Psi_n^{(3)}}{\partial t} \quad (\text{A.14})$$

Perceba que  $\lambda$  era uma forma de nos manter cientes das diferentes ordens da equação, podendo assim fazer seu valor igual a 1.

Teremos uma série de equações, porém iremos tratar apenas da equação A.12, pois é ela que representa o efeito Raman, enquanto que A.13 e A.14 representam, respectivamente, espalhamento hiper-Raman e segundo hiper-Raman. A perturbação  $V$  é devido a radiação eletromagnética gerada pela fonte de excitação, de tal forma que podemos escrever essa perturbação como:

$$V = -\vec{p} \cdot \vec{E}_0 \cos(\vec{k} \cdot \vec{r} + \omega t) \quad (\text{A.15})$$

onde  $\vec{p}$  é o vetor momento de dipolo induzido,  $\vec{E}_0$  é o vetor campo elétrico e  $\vec{k}$  é o vetor de onda. Assumindo que o comprimento de onda seja longo, quando comparado ao tamanho

do átomo, podemos ignorar a variação espacial no campo ( $\vec{k} \cdot \vec{r}$ ). Portanto, se substituirmos A.15 em A.12, encontraremos a seguinte equação:

$$H^0 \Psi_n^{(1)} - \vec{p} \cdot \vec{E}_0 \cos(\omega t) \Psi_n^{(0)} = i\hbar \frac{\partial \Psi_n^{(1)}}{\partial t} \quad (\text{A.16})$$

Recordemos nesse ponto, que as funções de onda  $\Psi$  são todas dependentes do tempo e do espaço. A função de onda não perturbada carrega seu fator exponencial característico ( $e^{-i\omega_n t}$ ), de tal forma que:

$$\Psi_n^{(0)} = \Phi_n^{(0)} e^{-i\omega_n t} \quad (\text{A.17})$$

onde  $\Phi$  é independente do tempo. Portanto, ao introduzir a perturbação, podemos escrever o termo de primeira ordem da função de onda perturbada como sendo:

$$\Psi_n^{(1)} = \Phi_n^+ e^{-i(\omega_n + \omega)t} + \Phi_n^- e^{-i(\omega_n - \omega)t} \quad (\text{A.18})$$

com  $\Phi^+$  e  $\Phi^-$  independente do tempo. Usando a equação A.18 e a forma exponencial de  $\cos(\omega t)$  em A.16, teremos:

$$\begin{aligned} H^0(\Phi_n^+ e^{-i(\omega_n + \omega)t} + \Phi_n^- e^{-i(\omega_n - \omega)t}) - \hbar[(\omega_n + \omega)\Phi_n^+ e^{-i(\omega_n + \omega)t} + \\ (\omega_n - \omega)\Phi_n^- e^{-i(\omega_n - \omega)t}] = \frac{\vec{p} \cdot \vec{E}_0}{2} \Phi_n^{(0)} (e^{-i(\omega_n + \omega)t} + e^{-i(\omega_n - \omega)t}) \end{aligned} \quad (\text{A.19})$$

Comparando os termos com mesmo exponencial podemos separar a equação A.19 em duas:

$$H^0 \Phi_n^+ - \hbar(\omega_n + \omega)\Phi_n^+ = \frac{\vec{p} \cdot \vec{E}_0}{2} \Phi_n^{(0)} \quad (\text{A.20})$$

$$H^0 \Phi_n^- - \hbar(\omega_n - \omega)\Phi_n^- = \frac{\vec{p} \cdot \vec{E}_0}{2} \Phi_n^{(0)} \quad (\text{A.21})$$

Usando a relação de completeza dada por  $\sum_r |\Phi_r^{(0)}\rangle \langle \Phi_r^{(0)}| = 1$ , nas equações A.20 e A.21, teremos:

$$H^0 |\Phi_n^+\rangle - \hbar(\omega_n + \omega) |\Phi_n^+\rangle = \frac{1}{2} \sum_r |\Phi_r^{(0)}\rangle \langle \Phi_r^{(0)} | \vec{p} | \Phi_n^{(0)} \rangle \cdot \vec{E}_0 \quad (\text{A.22})$$

$$H^0 |\Phi_n^-\rangle - \hbar(\omega_n - \omega) |\Phi_n^-\rangle = \frac{1}{2} \sum_r |\Phi_r^{(0)}\rangle \langle \Phi_r^{(0)} | \vec{p} | \Phi_n^{(0)} \rangle \cdot \vec{E}_0 \quad (\text{A.23})$$

Para simplificar as equações, a partir de agora usaremos  $p_{rn}^{\vec{}}$  para representar o momento de transição do dipolo induzido, que é dado por  $\langle \Phi_r^{(0)} | \vec{p} | \Phi_n^{(0)} \rangle$ .

As funções de onda perturbadas podem ser escritas como uma combinação linear das funções não perturbadas, tal que podemos escrever  $\Phi_n^+$  e  $\Phi_n^-$  em termos da função ortonormal  $\Phi_r^0$ , portanto:

$$\Phi_n^+ = \sum_r c_r^+ \Phi_r^{(0)} \quad (\text{A.24})$$

$$\Phi_n^- = \sum_r c_r^- \Phi_r^{(0)} \quad (\text{A.25})$$

Para encontrar os valores de  $c_r^+$  e  $c_r^-$  devemos substituir as equações A.24 e A.25, respectivamente, em A.22 e A.23, encontrando:

$$c_r^+ = \frac{\vec{p}_{rn} \cdot \vec{E}_0}{2\hbar(\omega_{rn} - \omega)} \quad (\text{A.26})$$

$$c_r^- = \frac{\vec{p}_{rn} \cdot \vec{E}_0}{2\hbar(\omega_{rn} + \omega)} \quad (\text{A.27})$$

onde  $\omega_{rn} = \omega_r - \omega_n$ . Finalmente, substituindo A.24, A.25, A.26 e A.27 em A.18, encontramos:

$$|\Psi_n^{(1)}\rangle = \frac{1}{2\hbar} \sum_r |\Phi_r^{(0)}\rangle \left( \frac{\vec{p}_{rn} \cdot \vec{E}_0}{(\omega_{rn} - \omega)} e^{-i(\omega_n + \omega)t} + \frac{\vec{p}_{rn} \cdot \vec{E}_0}{(\omega_{rn} + \omega)} e^{-i(\omega_n - \omega)t} \right) \quad (\text{A.28})$$

Agora, sabendo a correção de primeira ordem para o autoestado perturbado, podemos focar em encontrar a expressão para a transição de momento de dipolo induzida. Começaremos tendo em mente que a transição de momento de dipolo induzido devido à perturbação temporal é dada por:

$$\langle \Psi_m | \vec{p} | \Psi_n \rangle \quad (\text{A.29})$$

onde  $\Psi_m$  e  $\Psi_n$  são, respectivamente, os autoestados final e inicial dependentes do tempo, que podem ser escritas usando a equação A.10. Substituindo a equação A.10 em A.29 encontraremos termos com dependências em  $\lambda$ ,  $\lambda^2$ ,  $\lambda^3$  e assim sucessivamente. Iremos nos concentrar nos termos com dependência linear em  $\lambda$ , pois são esses termos que correspondem ao espalhamento Raman, enquanto que os termos com  $\lambda^2$  representam espalhamento hiper-Raman e termos com  $\lambda^3$  correspondem ao espalhamento segundo hiper-Raman. Nesse caso, a potência em  $\lambda$  indica a dependência do campo elétrico na expressão. Sendo assim  $\lambda^2$  indica dependência quadrática em  $E$  e  $\lambda^3$  dependência cúbica. Portanto, a perturbação de primeira ordem do momento de dipolo induzido será:

$$\vec{p}_{mn}^{(1)} = \langle \Psi_m^{(0)} | \vec{p} | \Psi_n^{(1)} \rangle + \langle \Psi_m^{(1)} | \vec{p} | \Psi_n^{(0)} \rangle \quad (\text{A.30})$$

onde  $\vec{p}_{mn}^{(1)}$  representa a transição de primeira ordem do momento de dipolo induzido do estado  $n$  para o estado  $m$ . Perceba que o termo que não apresenta dependência com  $\lambda$  ( $\langle \Psi_m^{(0)} | \vec{p} | \Psi_n^{(0)} \rangle$ ) não foi mencionado, isso porque esse termo representa uma transição direta entre os auto estados  $n$  e  $m$ , sem envolver a perturbação causada pela radiação incidente.

Substituindo A.28 em A.30, encontraremos  $\vec{p}_{mn}^{(1)}$  dependendo apenas das autofunções independentes do tempo:

$$\langle \Psi_m^{(0)} | \vec{p} | \Psi_n^{(1)} \rangle = \frac{1}{2\hbar} \sum_r \langle \Phi_m | \vec{p} | \Phi_n \rangle \left( \frac{\vec{p}_{rn} \cdot \vec{E}_0}{(\omega_{rn} - \omega)} e^{-i(\omega_n - \omega_m + \omega)t} + \frac{\vec{p}_{rn} \cdot \vec{E}_0}{(\omega_{rn} + \omega)} e^{-i(\omega_n - \omega_m - \omega)t} \right) \quad (\text{A.31})$$

e

$$\langle \Psi_m^{(1)} | \vec{p} | \Psi_n^{(0)} \rangle = \frac{1}{2\hbar} \sum_r \langle \Phi_m | \vec{p} | \Phi_n \rangle \left( \frac{\vec{p}_{rn} \cdot \vec{E}_0}{(\omega_{rn} - \omega)} e^{i(\omega_m - \omega_n + \omega)t} + \frac{\vec{p}_{rn} \cdot \vec{E}_0}{(\omega_{rn} + \omega)} e^{i(\omega_m - \omega_n - \omega)t} \right) \quad (\text{A.32})$$

Substituindo A.31 e A.32 em A.30, organizando os termos com mesmo exponencial e usando  $\omega_{mn} = \omega_m - \omega_n = -\omega_{nm}$ , teremos:

$$\vec{p}_{mn}^{(1)} = \frac{e^{i(\omega_{mn} - \omega)t}}{2\hbar} \sum_r \left( \frac{\vec{p}_{mr} \cdot \vec{p}_{rn}}{(\omega_{rn} - \omega)} + \frac{\vec{p}_{rn} \cdot \vec{p}_{mr}}{(\omega_{rm} + \omega)} \right) \cdot \vec{E}_0 + \frac{e^{i(\omega_{mn} + \omega)t}}{2\hbar} \sum_r \left( \frac{\vec{p}_{mr} \cdot \vec{p}_{rn}}{(\omega_{rn} + \omega)} + \frac{\vec{p}_{rn} \cdot \vec{p}_{mr}}{(\omega_{rm} - \omega)} \right) \cdot \vec{E}_0 \quad (\text{A.33})$$

que é a expressão final para transição de primeira ordem do momento de dipolo induzido.

Na equação A.33 quando  $\omega_{mn}$  é maior que zero, ou seja, a energia do estado final é maior que a energia do estado inicial tem-se o espalhamento Raman Stokes, onde o sistema absorve energia do fóton incidente. Quando  $\omega_{mn}$  é menor que zero, ou seja, energia do estado inicial é maior que a energia do estado final, tem-se o espalhamento Raman anti-Stokes, o sistema perde energia para o fóton incidente. E quando  $\omega_{mn}$  é zero, ou seja energia dos estado final e inicial são iguais, teremos o espalhamento Rayleigh.

Para encontrar a transição de polarizabilidade será mais fácil se trabalharmos com componentes da equação A.33. Sendo assim, considerando que o campo elétrico da radiação incidente é na direção z ( $\vec{E}_0 = E_{0z}$ ) e que a transição do momento de dipolo induzido é dado por  $\vec{p}_i = \sum_{j=1}^3 \alpha_{ij} \cdot \vec{E}_j$ , teremos que a componente x do momento de dipolo induzido será:

$$(p_x)_{mn} = \langle \Psi_m | \alpha_{xz} | \Psi_n \rangle E_z \quad (\text{A.34})$$

Escrevendo  $E_z = E_{0z} \cos(\omega t)$  e usando a equação A.17, teremos:

$$(p_x)_{mn} = \frac{1}{2} \langle \Phi_m | \alpha_{xz} | \Phi_n \rangle E_{0z} (e^{i(\omega_{mn} - \omega)t} + e^{i(\omega_{mn} + \omega)t}) \quad (\text{A.35})$$

Comparando A.35 com A.33 e ignorando o termo com exponencial de  $\omega_{mn} + \omega$ , pois esse corresponde a uma transição de dois fótons, enquanto que o termo com exponencial de  $\omega_{mn} - \omega$  representa o efeito Raman, encontra-se que a expressão para a transição de polarizabilidade:

$$(\alpha_{xz})_{mn} = \frac{1}{\hbar} \sum_r \left( \frac{(p_x)_{mr} (p_z)_{nr}}{(\omega_{rn} - \omega)} + \frac{(p_x)_{rn} (p_z)_{mr}}{(\omega_{rm} + \omega)} \right) \quad (\text{A.36})$$

A consideração feita para que o campo elétrico fosse na direção z implicou em apenas um termo do tensor de polarizabilidade. Caso considerássemos o campo elétrico em

outras direções, mais duas componentes do tensor de polarizabilidade deveriam aparecer. Sendo assim, o termo geral para a transição do tensor de polarizabilidade é dado por:

$$(\alpha_{ij})_{mn} = \frac{1}{\hbar} \sum_r \left( \frac{(p_i)_{mr}(p_j)_{nr}}{(\omega_{rn} - \omega)} + \frac{(p_i)_{rn}(p_j)_{mr}}{(\omega_{rm} + \omega)} \right) \quad (\text{A.37})$$

À princípio, o estado  $|r\rangle$  pode ser um estado menos energético que os estados  $|n\rangle$  e  $|m\rangle$  ou mais energético que ambos, ou até mesmo estar posicionado entre os dois estados. Porém, iremos considerar o caso em que  $|r\rangle$  está acima de  $|n\rangle$  e  $|m\rangle$ .

Cabe agora uma rápida análise dos termos da equação A.37. Perceba que caso a energia de excitação for tal que, para um particular estado  $|r\rangle$ ,  $\omega \approx \omega_{rn}$ , teremos que a diferença  $\omega_{rn} - \omega$  tenderá para um valor muito pequeno. Sendo assim, o termo que apresentar tal denominador irá ser o termo dominante na expressão, originando o espalhamento Raman ressonante. No caso em que  $\omega < \omega_{rn}$ , para todos os estados  $|r\rangle$ , teremos  $\omega_{rn} - \omega \approx \omega_{rn}$ , sendo assim o primeiro somatório será dominante sobre o segundo, pois o segundo termo da equação A.37 apresenta uma soma  $\omega_{mr} + \omega$  no denominador, portanto, esse termo nunca será dominante na expressão. No caso em que  $\omega_{rn} - \omega \approx \omega_{rn}$ , para todo  $|r\rangle$ , teremos o espalhamento Raman convencional, onde após sofrer a perturbação a molécula passa do estado estacionário  $|n\rangle$  para um estado virtual, e então passa do estado virtual para o estado estacionário final  $|m\rangle$ . Portanto, na primeira transição ( $|n\rangle$  para estado virtual) ocorre uma absorção, enquanto que na segunda transição (estado virtual para  $|m\rangle$ ), uma emissão. O estado virtual é chamado assim por não ser um estado estacionário do sistema, portanto, não é uma solução da equação de Schrödinger independente do tempo e, portanto, não tem uma energia bem definida. No espalhamento Raman ( $\omega < \omega_{rn}$ ) a polarizabilidade é dada pela soma de todos os estados  $|r\rangle$  que ligam os estados  $|n\rangle$  e  $|m\rangle$ .

O operador transição de polarizabilidade pode ser definido como:

$$\tilde{\alpha}_{ij} = \frac{1}{\hbar} \sum_r \left( \frac{p_i|\Phi_r\rangle\langle\Phi_r|p_j}{(\omega_{rn} - \omega)} + \frac{p_j|\Phi_r\rangle\langle\Phi_r|p_i}{(\omega_{rm} + \omega)} \right) \quad (\text{A.38})$$

onde os elementos do tensor serão dados por:

$$\alpha_{ij} = \langle\Phi_m|\tilde{\alpha}_{ij}|\Phi_n\rangle = \int \Phi_m^* \tilde{\alpha}_{ij} \Phi_n d\tau \quad (\text{A.39})$$

Quanto à regra de seleção, a parte temporal nada influencia. A análise deve ser feita em cima da simetria de  $\Phi_m$ ,  $\Phi_n$  e  $\tilde{\alpha}_{ij}$ , de tal forma que ao menos um termo do tensor de polarizabilidade, dado por A.39, seja diferente de zero.

## APÊNDICE B – TEORIA DO FUNCIONAL DE DENSIDADE (DFT)

É cada vez mais comum encontramos trabalhos computacionais envolvendo modelagem molecular, frequências vibracionais, previsões de espectros fotoeletrônicos de ultravioleta, afinidade eletrônica, barreiras rotacionais de energia, momento de dipolo, hiperpolarizabilidade, etc. Tais propriedades eram frequentemente encontradas por meio de métodos *ab initio* e semi-empíricos. Métodos *ab initio* consistem na resolução da equação de Schrödinger a partir de um determinado conjunto de funções de base, tal método carrega uma grande limitação computacional, pois um aumento no sistema eletrônico produz um aumento no tempo de cálculo. Já o método semi-empírico é mais rápido, pois ao contrário do método *ab initio*, faz uso de aproximações para a escolha do Hamiltoniano que satisfaça a equação de Schrödinger, porém apresenta um resultado menos preciso. A Teoria do Funcional da Densidade (DFT) surgiu como uma alternativa aos modos mais tradicionais *ab initio* e semi-empírico para o estudo de propriedades do estado fundamental de sistemas moleculares [121–124].

A DFT foi formalizada em 1964 quando Hohenberg e Khon [125] propuseram dois teoremas para a teoria. Os dois teoremas eram baseados nas teorias de Llewellyn Thomas e Enrico Fermi em 1927, na qual era possível obter propriedades eletrônicas de um sistema a partir da função densidade eletrônica,  $\rho(r)$ , sem a necessidade da função de onda do sistema. O primeiro teorema é a prova de que todos os observáveis são unicamente determinados por  $\rho(r)$ . O segundo teorema prova que qualquer função tentativa da densidade,  $\rho_{tent}(r)$ , que satisfaça as condições de contorno,  $\int \rho_{tent}(r) dr = n$  e  $\rho_{tent}(r) \geq 0$ , leva a desigualdade,  $E_v[\rho_{tent}(r)] \geq E_0$  onde  $E_v[\rho_{tent}(r)]$  é a energia fornecida por  $\rho_{tent}(r)$  e  $E_0$  é a energia do estado fundamental com a densidade verdadeira do sistema  $\rho(r)$ .

A complementação da DFT veio em 1965 quando Khon e Sham [126] mostraram como obter a energia do estado fundamental  $E_0$  a partir de  $\rho(r)$  sem precisar da função de onda eletrônica. Eles consideraram um sistema de referência não-interagente, que fornecia um potencial externo fictício. Khon e Sham supuseram que este sistema produziria uma densidade eletrônica fictícia que seria exatamente igual à densidade eletrônica do sistema real. Os artigos apresentados por Hohenber e Khon [125] e por Khon e Sham [126] formam a base da teoria DFT.

No modelo DFT, considera-se que a energia de um conjunto de elétrons sob influência de um campo externo é um funcional único da densidade eletrônica. Esta dependência aparece em dois termos da energia eletrônica, chamada funcional de troca e funcional de correlação. Alguns funcionais foram desenvolvidos a partir da mecânica quântica fundamental e outros a partir da parametrização de funções que melhor reproduzem resultados experimentais. Atualmente, um dos modelos mais utilizados é o modelo do funcional de troca híbrido de 3 parâmetros de Becke e do funcional de correlação de

Lee-Yang-Parr (B3LYP), devido à qualidade dos seus resultados, particularmente para moléculas orgânicas.

Pelo fato da teoria DFT procurar pela função densidade as soluções são encontradas em função das 3 coordenadas cartesianas, o que requer menos tempo de cálculo e menor exigência computacional quando comparado, por exemplo, ao método Hartree-Fock (HF) que busca por equações de estado eletrônico para as soluções da equação de Schrödinger, resultando em soluções com  $3N$  variáveis, onde  $N$  é o número de átomos do sistema. A Tabela B.1 mostra um comparativo entre o método Hartree-Fock e a DFT.

Tabela B.1 – Diferença entre o método HF e DFT. A Tabela foi adaptada das referências [123, 124].

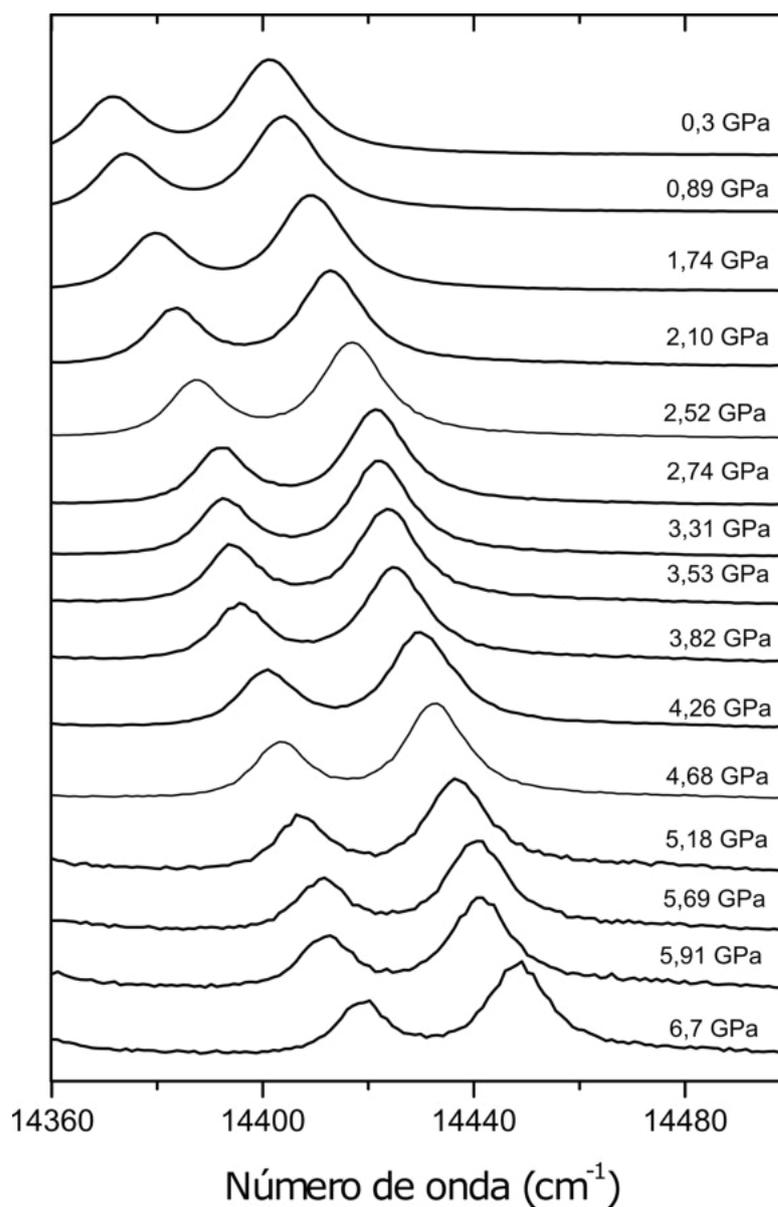
HF	DFT
$E = E[\Psi]$	$E = E[\rho]$
$E = \int \Psi^* \hat{H}_{HF} \Psi d\tau$	$E = V_{NI}[\rho] + U_{NI}[\rho] + T_{NI}[\rho] + E_{xc}[\rho]$
$\Psi =   \chi_1(1)\chi_2(2)\dots\chi_n(n)  $	$\rho(\vec{r}) = \sum_i^N  \psi_i(\vec{r}) ^2$
$\frac{\partial E}{\partial \Psi} = 0$	$\frac{\partial E}{\partial \rho} = 0$
$\left[ -\frac{1}{2}\nabla^2 + \sum_1^N (J_i(\vec{r}_1) - K_i(\vec{r}_i)) \right] \chi_i = \epsilon \chi_i$	$\left[ -\frac{1}{2}\nabla^2 + \int \frac{\rho(\vec{r}')}{ \vec{r}-\vec{r}' } d\vec{r}' + v_{xc}(\vec{r}) \right] \psi_i = \epsilon_i \psi_i$

A DFT rendeu a Walter Khon o prêmio Nobel de Química de 1998, tal laureação foi partilhada com John Pople por incluir a teoria DFT no seu programa programa de computador GAUSSIAN [127].

## APÊNDICE C – EVOLUÇÃO DA BANDA DE EMISSÃO DO RUBI

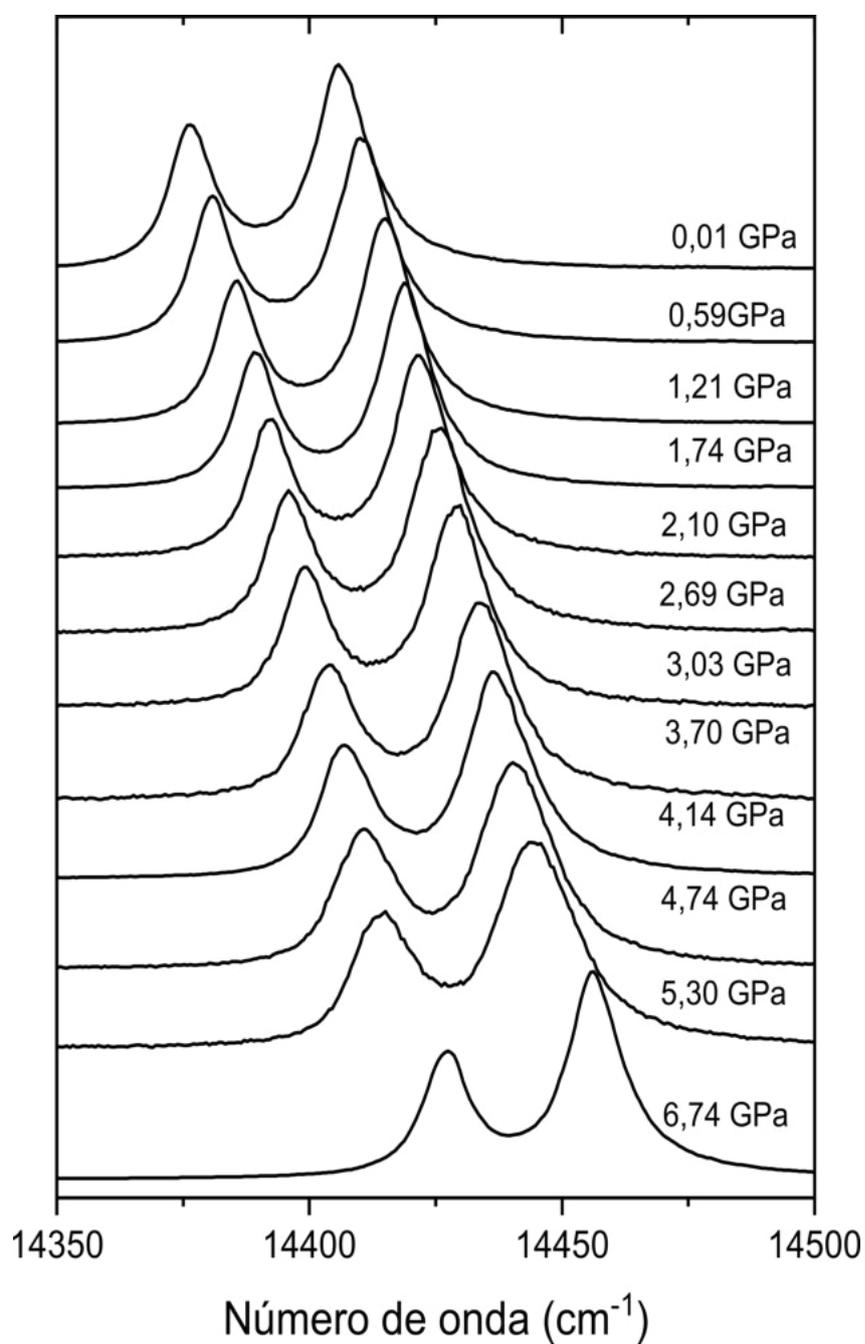
## C.1 Experimento de pressão do captopril

Figura C.1 – Evolução da banda de emissão do rubi em valores absolutos em função do aumento da pressão no experimento envolvendo o captopril.



## C.2 Experimento de pressão da risperidona

Figura C.2 – Evolução da banda de emissão do rubi em valores absolutos em função do aumento da pressão no experimento envolvendo a risperidona.



## APÊNDICE D – CLASSIFICAÇÃO DOS MODOS NORMAIS DOS CONFÓRMEROS *TRANS* E *CIS*

### D.1 Confórmero *Trans* em fase gasosa do captopril

Tabela D.1 – Assinatura dos modos normais encontrados para o confórmero *trans* na fase gasosa.

$\omega_{Ram}$	$\omega_{IR}$	$\omega_{Trans}$	Assinatura dos modos normais de vibração com PED.
	3426	3116	99% $\nu$ O1H2
3016		3011	89% $\nu$ C9H10
		3005	67% $\nu$ C21H23 - 31% $\nu$ C21H22
		2996	72% $\nu$ C24H27 - 13% $\nu$ C24H26
		2986	58% $\nu$ C12H14-33% $\nu$ C12H13
	2981	2980	39% $\nu$ C24H26 - 55% $\nu$ C24H25
2986		2965	84% $\nu$ C15H16
2965		2950	69% $\nu$ C21H22 +31% $\nu$ C21H23
		2938	57% $\nu$ C12H13 + 33% $\nu$ C12H14
2935		2932	60% $\nu$ C9H8 + 30% $\nu$ C9H11
		2931	92% $\nu$ C19H20
	2937	2920	55% $\nu$ C9H11 - 38% $\nu$ C7H8
		2912	39% $\nu$ C24H25 + 37% $\nu$ C24H26
2879	2873	2896	90% $\nu$ C15H17
2568	2566	2556	100% $\nu$ S28H29
1746	1744	1743	83% $\nu$ O3C6
1604	1676	1613	76% $\nu$ O4C18
1584	1584		
1487		1492	69% $\delta$ H17C15H16 + 13% $\delta$ H14C12H13
1473	1471	1475	39% $\delta$ H27C24H26 -21% $\delta$ H26C24H25 + 12% $\tau$ H27C24C19C21
		1471	54% $\delta$ H14C12H13 - 13% $\tau$ H17C15H16
		1469	37% $\delta$ H25C24H27 +28% $\delta$ H26C24H25 +14% $\tau$ H25C24C19C21
1449	1445	1453	86% $\delta$ H11C9H10
1422		1441	79% $\delta$ H23C21H22
		1433	31% $\nu$ N5C18 + 19% $\delta$ H2O1C6
	1377	1414	60% $\delta$ H2O1C6 - 11% $\nu$ N5C18

Tabela D.1(continuação) - Assinatura dos modos normais encontrados para o conformêro *trans* na fase gasosa

$\omega_{Ram}$	$\omega_{IR}$	$\omega_{Trans}$	Assinatura dos modos normais de vibração com PED.
1355	1361	1377	30% $\delta$ H25C24H27 + 30% $\delta$ H27C24H26 + 24% $\delta$ H26C24H25
1335	1346	1342	27% $\delta$ H8C7C6 + 22% $\tau$ H17C15N5C7
		1330	27% $\delta$ H8C7C6 + 17% $\tau$ H11C9C12C15 -13% $\tau$ H17C15N5C7
		1328	30% $\tau$ H20C19C18N5 +13% $\delta$ H20C19C24 -10% $\tau$ H23C21C19N24
1317	1314	1323	-21% $\tau$ H13C12C15N5 -16% $\delta$ H13C12C15 + 15% $\tau$ H8C7C6
1305	1299	1313	22% $\tau$ H11C9C12C15 - 18% $\tau$ H10C9C12C15 + +12% $\tau$ H14C12C15N5
1271	1271	1303	33% $\delta$ H20C19C24 - 13% $\delta$ H22C21S28
1251		1285	34% $\tau$ H8C7C6O1
1248	1247	1253	21% $\delta$ H22C21S28 +14% $\delta$ H20C19C24 - 14% $\delta$ H16C15C12
		1244	20% $\delta$ H16C15C12 - 17% $\delta$ H10C9C12
1226	1226	1218	-29% $\tau$ H25C21C19C24 - 17% $\delta$ H22C21S28
1201	1203	1210	41% $\nu$ O1C6 + 11% $\tau$ H14C12C15N5
1190	1190	1174	19% $\delta$ H14C12C15N5 -15% $\nu$ O1C6
1166	1162	1172	19% $\delta$ H16C15C12 + 10% $\tau$ H11C9C12C15
		1144	40% $\nu$ N5C15
1125	1125	1113	18% $\nu$ C21C19 +14% $\tau$ H26C24C19C21
		1113	
1095	1092	1090	-23% $\tau$ C12C15N5C7
1081	1078	1075	20% $\nu$ C24C19 + 11% $\delta$ C29S28C21+ 13% $\gamma$ C24C21C18C19
1051	1050	1043	31% $\nu$ C9C7
1038	1035	1027	25% $\nu$ C24C19 - 17% $\nu$ C21C19
1003		980	36% $\nu$ C12C15
974	972	956	11% $\nu$ C19C18 -16% $\nu$ N5C7
941		927	-35% $\delta$ H29S28C21 +14% $\tau$ H22C21C19C24
932		913	20% $\nu$ C12C15 +19% $\delta$ C7N5C15
913		907	-14% $\delta$ H10C9C12 -10% $\nu$ C6C7
904	904	896	-58% $\tau$ H2O1C6C7
873	883	874	-14% $\nu$ C21C19 -10% $\nu$ C24C19
854		860	24% $\nu$ N5C7 -15% $\tau$ H2O1C6C7
847	841	833	14% $\gamma$ O3C7O1C6 - 12% $\nu$ N5C17
799	799	794	20% $\nu$ C6C7 + 10% $\delta$ O3C6O1
787	784	779	18% $\nu$ C24C19 17% $\nu$ S28C21 +14% $\tau$ H22C21C19C24
767		744	-18% $\delta$ H29S28C21
750	751		
741		734	-47% $\gamma$ O4C19N5C18

Tabela D.1(continuação) - Assinatura dos modos normais encontrados para o conformêro *trans* na fase gasosa

$\omega_{Ram}$	$\omega_{IR}$	$\omega_{Trans}$	Assinatura dos modos normais de vibração com PED.
727	728	692	-23% $\delta$ O3C6O1 - 15% $\gamma$ O3C7O1C6 +10% $\nu$ S28C21 -10% $\nu$ N5C7
680	676	650	35% $\nu$ S28C21 +13% $\delta$ O4C18N5
663			
654	648	624	12% $\gamma$ O3C7O1C6
602	605	571	28% $\delta$ O3C6O1 -12% $\nu$ C6C7
	594	505	11% $\delta$ O4C18N5
551	549	468	23% $\delta$ O1C6C7
		420	22% $\delta$ C24C19C21 - 14% $\delta$ O1C6C7
446	449	339	12% $\delta$ O4C18N5 +12% $\gamma$ C24C21C18C19
	430	324	10% $\gamma$ C6C9N5C7
360	362	306	-30% $\delta$ O1C6C7 + 27% $\delta$ C9C7C9
	335		
322	322	266	-14% $\delta$ C24C19C21 + 12% $\gamma$ C24C21C18C19 + 10% $\delta$ C18C5C15
		246	-27% $\tau$ H29S28C21C19 + 10% $\delta$ C18C5C15
295	295	234	11% $\gamma$ C18C7C15N5 -10% $\delta$ S28C21C19
250	249	223	24% $\tau$ H25C24C19C21 +22% $\delta$ S28C21C19
		212	46% $\tau$ H29S28C21C19 -11% $\delta$ S28C21C19
203			
		191	-14% $\delta$ C6C7C9 + 13% $\tau$ H29S28C21C19
		155	-47% $\gamma$ C18C7C15N5
145			
		127	-20% $\delta$ C19C18N5+18% $\delta$ C21C19C18
119			
71			
		51	50% $\tau$ C19C18N5C7 -10% $\tau$ C6C9N5C7
		33	74% $\tau$ C21C19C18N5

D.2 Conformero *Cis* em fase gasosa do captoprilTabela D.2 – Assinatura dos modos normais encontrados para o conformero *cis* na fase gasosa.

$\omega_{Ram}$	$\omega_{IR}$	$\omega_{cis}$	Assinatura dos modos normais de vibração com PED.
	3426	3512	100% $\nu$ O1H2
3016		3006	85% $\nu$ C7H8
		3000	83% $\nu$ C9H10 - 12% $\nu$ C9H11
		2994	53% $\nu$ C24H26 - 12% $\nu$ C24H27
		2988	-51% $\nu$ C24H25-33% $\nu$ C24H27
	2981	2985	58% $\nu$ C21H22 - 31% $\nu$ C21H23
2986		2982	56% $\nu$ C12H14 -15% $\nu$ C12H13
2965		2971	60% $\nu$ C15H16 +24% $\nu$ C12H14 - 14% $\nu$ C15H17
		2940	69% $\nu$ C19H20 - 18% $\nu$ C21H22 -11% $\nu$ C21H23
2935		2931	62% $\nu$ C15H17 + 23% $\nu$ C15H16
		2930	49% $\nu$ C21H23 + 26% $\nu$ C19H20 +22% $\nu$ C21H22
	2937	2929	51% $\nu$ C9H11 - 18% $\nu$ C12H13
		2922	49% $\nu$ C12H13 + 20% $\nu$ C9H11
2879	2873	2922	33% $\nu$ C24H25 -23% $\nu$ C24H26 -21% $\nu$ C24H27
2568	2566	2561	100% $\nu$ S28H29
1746	1744	1780	87% $\nu$ O3C6
1604	1676	1691	88% $\nu$ O4C18
1584	1584		
1487		1497	67% $\delta$ H17C15H16
1473	1471	1488	55% $\delta$ H27C24H26 -19% $\delta$ H25C24H27 - 13% $\tau$ H27C24C19C21
		1474	60% $\delta$ H14C12H13 + 18% $\delta$ H11C9H10 - 13% $\delta$ H17C15H16
		1467	48% $\delta$ H26C24H25 - 23% $\delta$ H25C24H27 +14% $\tau$ H25C24C19C21
1449	1445	1465	68% $\delta$ H11C9H10 - 23% $\delta$ H14C12H13
1422		1438	85% $\delta$ H23C21H22
		1394	34% $\delta$ H25C24H27 + 30% $\delta$ H26C24H25 + % $\delta$ H27C24H26
	1377	1361	30% $\nu$ N5C18 + 10% $\delta$ H2O1C6
1355	1361	1347	27% $\tau$ H17C15N5C7 - 15% $\tau$ H16C15N5C7 - -10% $\delta$ H17C15H16
1335	1346	1337	32% $\delta$ H20C19H24 + 31% $\tau$ H20C19C18N5
		1330	14% $\delta$ H13C12C15 + 14% $\delta$ H20C19C24 + 10% $\tau$ H13C12C15N5
		1318	16% $\tau$ H13C12C15N5 +13% $\delta$ H2O1C6 +11% $\delta$ H13C12C15
1317	1314	1305	14% $\tau$ H23C21C19C24 -10% $\nu$ N5C18
1305	1299	1302	35% $\delta$ H8C7C6 +20% $\tau$ H11C9C12C15
1271	1271	1293	-18% $\delta$ H8C7C6 -15% $\tau$ H10C9C12C15 +12% $\tau$ H14C12C5N5

Tabela D.2 (continuação)- Assinatura dos modos normais encontrados para o conformêro *cis* na fase gasosa.

$\omega_{Ram}$	$\omega_{IR}$	$\omega_{cis}$	Assinatura dos modos normais de vibração com PED.
1251		1256	15% $\tau$ H23C21C19C24 + 11% $\tau$ H8C7C6O1
1248	1247	1246	20% $\tau$ H8C7C6O1 - 13% $\delta$ H22C21S28
		1231	26% $\delta$ H16C15C12 + 11% $\delta$ H10C9C12
1226	1226	1223	-22% $\delta$ H22C21S28 - 17% $\tau$ H23C21C19C24 - 11% $\tau$ H22C21C19C24
1201	1203	1181	22% $\delta$ H16C15C12 -13% $\delta$ H2O1C6
1190	1190	1170	-11% $\delta$ H2O1C6
1166	1162	1155	25% $\nu$ O1C6 +15% $\delta$ H2O1C6 -12% $\delta$ H10C9C12
		1141	20% $\nu$ N5C7 + 10% $\delta$ H13C12C15 -10% $\delta$ H16C15C12
1125	1125	1103	14% $\nu$ C21C19 +14% $\tau$ H26C24C19C21
		1113	
1095	1092	1088	12% $\nu$ C24C19
		1080	19% $\nu$ C24C19
1081	1078	1061	12% $\nu$ C24C19
1051	1050		
1038	1035	1019	27% $\nu$ C15C12 - 15% $\nu$ C9C12
1003		968	21% $\delta$ C9C12C15
974	972		
941		926	44% $\nu$ H29S28C21 -12% $\tau$ H25C24C19C21
		921	-24% $\delta$ H29S28C21 - 11% $\tau$ H27C24C19C21
932		902	35% $\nu$ C9C12 + 16% $\nu$ C12C15
913		893	22% $\nu$ C12C15 + 20% $\delta$ H10C9C12
904	904	868	-26% $\nu$ C21C19 + 11% $\nu$ C24C19
873	883	853	14% $\nu$ N5C15 + 11% $\gamma$ C6C9N5C7
854		838	10% $\gamma$ C6C9N5C7
847	841	813	27% $\nu$ C6C7 + 10% $\nu$ O1C6
799	799	787	-21% $\gamma$ O4C19N5C18 - 20% $\nu$ S28C21
787	784	745	25% $\delta$ H29S28C21 +- 18% $\gamma$ O4C19N5C18 + 11% $\tau$ H23C21C19C24
767		719	31% $\gamma$ O3C7O1C6 + 15% $\delta$ O3C6O1
750	751		
741		690	-66% $\tau$ H2O1C6C7
727	728	666	-27% $\nu$ S28C21 - 25% $\gamma$ O4C19N5C18 - 14% $\tau$ H2O1C6C7
680	676	615	23% $\delta$ O4C18N5 + 17% $\nu$ S28C21 - 11% $\nu$ C19C18
663			
654	648	595	38% $\delta$ O3C6O1 - 12% $\gamma$ O3C7O1C6

Tabela D.2 (continuação)- Assinatura dos modos normais encontrados para o conformêro *cis* na fase gasosa.

$\omega_{Ram}$	$\omega_{IR}$	$\omega_{cis}$	Assinatura dos modos normais de vibração com PED.
602	605	573	23% $\delta$ N5C15C12 -14% $\delta$ C19C18N5
	594	562	23% $\delta$ C9C12C15
551	549	472	12% $\delta$ C7N5C15 - 12% $\gamma$ C24C21C18C19
	404		-17% $\delta$ O4C18N5 + 16% $\delta$ O1C6C7 -16% $\nu$ N5C7
446	449	349	41% $\delta$ C24C19C21
	430	332	-20% $\delta$ O1C6C7 +16% $\gamma$ C6C9N5C7
360	362	284	-22% $\delta$ C9C7C9
	335		
322	322	264	-14% $\gamma$ C24C21C18C19 - 14% $\delta$ C19C18N5 + 10% $\tau$ H26C24C19C21
		254	-15% $\delta$ S28C21C19 -12% $\tau$ H27C24C19C21 - 10% $\tau$ H27C24C19C21
295	295	234	18% $\delta$ S28C21C19 + 13% $\delta$ C24C19C21-11% $\tau$ H25C24C19C21
250	249	216	65% $\tau$ H29S28C21C19 + 14% $\delta$ S28C21C19
		208	-17% $\tau$ H29S28C21C19
203		175	-14% $\delta$ C21C19C18 +12% $\delta$ C18N5C15 + 11% $\gamma$ C6C9N5C7
		149	-21% $\delta$ C18N5C15 - 18% $\delta$ C6C7C9 + 10% $\tau$ C9C12C15N5
145		125	16% $\delta$ C21C19C18 +15% $\gamma$ C6C9N5C7 +12% $\gamma$ C18C7C15N5
119		71	
		50	-40% $\tau$ C21C19C18N5 + 27% $\tau$ S28C21C19C24 +10 % $\delta$ C19C18N5
		46	24% $\tau$ C19C18N5C7 -24% $\tau$ C7N5C15C12

D.3 Conformêro *Trans* em solução aquosa do captoprilTabela D.3 – Assinatura dos modos normais encontrados para o conformêro *trans* em solução aquosa.

$\omega_{Ram}$	$\omega_{IR}$	$\omega_{Trans}$	Assinatura dos modos normais de vibração com PED.
	3426	3605	100% $\nu$ O1H2
3016		3004	58% $\nu$ C21H23 - 35% $\nu$ C21H22
		2994	64% $\nu$ C9H11 - 18% $\nu$ C9H10
		2990	62% $\nu$ C15H17 - 10% $\nu$ C9H11
		2985	67% $\nu$ C24H27 - 18% $\nu$ C24H26
	2981	2980	67% $\nu$ C12H13 - 13% $\nu$ C12H14 + 12% $\nu$ C15H17
2986		2979	53% $\nu$ C24H25 - 34% $\nu$ C24H26
2965		2950	82% $\nu$ C19H20
		2945	58% $\nu$ C21H22 - 40% $\nu$ C21H23
2935		2943	71% $\nu$ C9H10 + 19% $\nu$ C9H11
		2939	74% $\nu$ C12H14 + 16% $\nu$ C12H13
	2937	2936	70% $\nu$ C15H16 + 20% $\nu$ C7H8
		2910	38% $\nu$ C24H26 + 35% $\nu$ C24H25 - 24% $\nu$ C24H27
2879	2873	2910	78% $\nu$ C7H8 - 17% $\nu$ C15H16
2568	2566	2567	100% $\nu$ S28H29
1746	1744	1721	86% $\nu$ O3C6
1604	1676	1617	82% $\nu$ O4C18
1584	1584		
1487		1486	74% $\delta$ H17C15H16
1473	1471	1466	41% $\delta$ H14C12H13 + 35% $\delta$ H11C9H10
		1462	-38% $\delta$ H26C24H25 + 30% $\delta$ H27C24H26 + 12% $\tau$ H26C24C19C21
		1459	51% $\delta$ H25C24H27- 17% $\delta$ H27C24H26 + 11% $\tau$ H27C24C19C21
1449	1445	1457	48% $\delta$ H11C9H10 - 41% $\delta$ H14C12H13
1422		1432	85% $\delta$ H23C21H22
		1418	42% $\nu$ N5C18 - 10% $\delta$ H26C24H25
	1377	1376	44% $\delta$ H8C7C6
1355	1361	1370	-22% $\delta$ H27C24H26 + 19% $\delta$ H8C7H6 - 18% $\delta$ H25C24H27
1335	1346	1345	21% $\tau$ H17C15N5C7 + 18% $\delta$ H16C15C12 - 13% $\tau$ H16C15N5C7
	1330	1330	40% $\tau$ H20C19C18N5 + 22% $\delta$ H20C19C24
		1327	29% $\tau$ H14C12C15N5 + 22% $\delta$ H10C9C12 + 11% $\tau$ H20C19C18N5
1317	1314	1303	18% $\tau$ H20C19C18N5 + 17% $\tau$ H13C12C15N5
1305	1299	1301	38% $\delta$ H20C19C24 - 11% $\delta$ H22C21S28 + 13% $\tau$ H20C19C18N5
1271	1271	1269	-32% $\tau$ H8C7C6O1 - 15% $\tau$ H11C9C12C15 - 12% $\delta$ H2O1C6

Tabela D.3 (continuação)- Assinatura dos modos normais encontrados para o conformero *trans* em solução aquosa.

$\omega_{Ram}$	$\omega_{IR}$	$\omega_{trans}$	Assinatura dos modos normais de vibração com PED.
1251		1253	30% $\delta$ H2O1C6 + 12% $\tau$ H11C9C12C15
1248	1247	1245	34% $\delta$ H22C21S28 + 15% $\delta$ H20C19C24
		1237	24% $\delta$ H16C15C12 + 10% $\delta$ H10C9C12 - 11% $\tau$ H17C15N5C7
1226	1226	1213	-31% $\tau$ H23C21C19C24 - 24% $\delta$ H22C21S28 -10% $\tau$ H22C21C19C24
1201	1203	1187	12% $\delta$ H13C12C15
1190	1190	1167	31% $\delta$ H13C12C15 + 12% $\tau$ H11C9C12C15 + 11% $\tau$ H17C15N5C7
1166	1162	1157	-11% $\nu$ N5C15
		1133	36% $\nu$ O1C6 + 27% $\delta$ H2O1C6
1125	1125	1114	-17% $\nu$ C21C19 -15% $\tau$ H26C24C19C21
		1113	
1095	1092	1090	12% $\tau$ C9C12C15N5
1081	1078	1072	20% $\nu$ C24C19 +13% $\gamma$ C24C21C18C19
1051	1050	1037	14% $\nu$ C24C19 + 14% $\nu$ C19C18 - 10% $\nu$ C21C19
1038	1035	1024	25% $\nu$ C15C12 - 13% $\nu$ C9C12
1003		983	13% $\nu$ C15C12 - 10% $\nu$ N5C7 +10% $\tau$ H16C24C19C21
974	972	950	24% $\nu$ C6C7 - 12% $\delta$ C9C12C15 - 11% $\nu$ N5C15
941		922	-32% $\delta$ H29S28C21 + 16% $\tau$ H22C21C19C24 - 12% $\tau$ H27C24C19C21
932		908	45% $\nu$ C9C12 + 18% $\nu$ C15C12
913		903	15% $\delta$ H10C9C12 +12% $\tau$ H16C15N5C7 - 11% $\delta$ H13C12C15
904	904	874	-26% $\nu$ C21C19 + 11% $\nu$ C24C19
873	883	867	15% $\tau$ H13C12C15N5 + 11% $\delta$ H10C9C12 +10% $\delta$ N5C15C12
854		819	14% $\nu$ C21C19 + 12% $\nu$ C24C19
847	841	794	-17% $\nu$ C24C19 + 10% $\delta$ C21C19C18
799	799	775	-17% $\delta$ H29S28C21
787	784	742	-29% $\gamma$ O4C19N5C18 -14% $\delta$ H29S28C21
767		734	-18% $\gamma$ O4C19N5C18 - 18% $\gamma$ O3C7O1C6
750	751		
741	728	722	-36% $\gamma$ O3C7O1C6 + 13% $\delta$ N5C15C12
727	676	649	58% $\delta$ O3C6O1 - 10% $\gamma$ C6C9N5C7
680	648	636	42% $\nu$ S28C21 + 13% $\delta$ O4C18N5
663			
654		581	19% $\delta$ C9C12C15 + 10% $\delta$ O1C6C7
602	605	537	18% $\nu$ N5C15 + 11% $\delta$ C18N5C15 + 10% $\delta$ O4C18N5
		594	

Tabela D.3 (continuação)- Assinatura dos modos normais encontrados para o conformero *trans* em solução aquosa.

$\omega_{Ram}$	$\omega_{IR}$	$\omega_{trans}$	Assinatura dos modos normais de vibração com PED.
551	549	498	-91% $\tau$ H2O1C6C7
		434	22% $\delta$ C24C19C21 -12% $\tau$ H22C21C19C24
446	449	393	19% $\delta$ C7N5C15 + 17% $\delta$ O1C6C7 + 16% $\nu$ C6C7 - 13% $\nu$ C24H26
		430	
360	362	331	34% $\delta$ H13C12C15 + 12% $\gamma$ C6C9N5C7
		335	
322	322	308	-10% $\delta$ C18N5C15
		277	15% $\nu$ N5C15 +11% $\delta$ S28C21C19 -10% $\delta$ C6C7C9 -10% $\gamma$ C24C21C18C19
295	295	252	-14% $\delta$ C24C19C21 + 13% $\tau$ C9C12C15N5
250	249	234	15% $\delta$ S28C21C19 - 13% $\tau$ C9C12C15N5 + 12% $\delta$ C9C12C15
		232	26% $\tau$ H29S28C21C19 + 14% $\delta$ C21C19C18 +13% $\delta$ C18N5C15
		219	33% $\tau$ H29S28C21C19 -19% $\tau$ H25C24C19C21 -17% $\tau$ H27C24C19C21
		201	-19% $\delta$ C21C19C18 + 18% $\delta$ S28C21C19 - 17% $\tau$ H29S28C21C19
203			
		167	-20% $\delta$ C6C7C9 +16% $\tau$ H29S28C21C19 + 14% $\delta$ C19C18N5
		132	-40% $\gamma$ C18C7C15N5 +10% $\delta$ C18N5C15
145			
		111	29% $\gamma$ C18C7C15N5 + 13% $\delta$ C18N5C15 - 11% $\delta$ C6C7C8
119			
		78	33% $\tau$ C7N5C15C12 - 17% $\tau$ O1C6C7C9 - 12% $\tau$ C9C12C15N5
98			
		72	24% $\tau$ S28C21C19C24 - 17% $\tau$ C19C18N5C7 10% $\delta$ C21C19C18
		55	38% $\tau$ O1C6C7C9 + 19% $\tau$ S28C21C19C24 + 14% $\tau$ C19C18N5C7
71			
		42	43% $\tau$ C19C18N5C7 - 25% $\tau$ O1C6C7C9
		29	83% $\tau$ C21C19C18N5

D.4 Conformero *Cis* em solução aquosa do captoprilTabela D.4 – Assinatura dos modos normais encontrados para o conformero *cis* em solução aquosa.

$\omega_{Ram}$	$\omega_{IR}$	$\omega_{cis}$	Assinatura dos modos normais de vibração com PED.
	3426	3607	100% $\nu$ O1H2
3016	2997		-30% $\nu$ C21H22 + 29% $\nu$ C21H23 + 17% $\nu$ C24H26
	2995		25% $\nu$ C9H10 + 17% $\nu$ C9H11 + 17% $\nu$ C12H14
	2994		37% $\nu$ C24H26 - 23% $\nu$ C24H25 + 10% $\nu$ C21H22
	2990		60% $\nu$ C24H27 - 30% $\nu$ C24H25
	2981	2987	77% $\nu$ C7H8
2986	2986		38% $\nu$ C12H14 + 35% $\nu$ C9H10
2965	2971		66% $\nu$ C15H16 - 21% $\nu$ C15H17 + 12% $\nu$ C12H14
	2945		37% $\nu$ C21H22 - 32% $\nu$ C19H20 + 30% $\nu$ C21H23
2935	2940		63% $\nu$ C9H11 + 30% $\nu$ C9H10
	2938		38% $\nu$ C12H13 + 30% $\nu$ C19H20 + 12% $\nu$ C21H23
	2937	2938	-36% $\nu$ C12H13 + 33% $\nu$ C19H20 + 12% $\nu$ C21H23
		2929	71% $\nu$ C15H17 + 27% $\nu$ C15H16
2879	2873	2922	38% $\nu$ C24H25 + 31% $\nu$ C24H26 + 30% $\nu$ C24H27
2568	2566	2563	100% $\nu$ S28H29
1746	1744	1746	87% $\nu$ O3C6
1604	1676	1621	83% $\nu$ O4C18
1584	1584		
1487		1480	59% $\delta$ H17C15H16 + 17% $\delta$ H14C12H13
1473	1471	1469	58% $\delta$ H27C24H26 - 10% $\delta$ H26C24H25 - 10% $\tau$ H27C24C19C21
		1465	48% $\delta$ H14C12H13 - 23% $\delta$ H17C15H16 + 18% $\delta$ H11C9H10
		1458	63% $\delta$ H11C9H10 - 28% $\delta$ H11C9H10
1449	1445	1454	43% $\delta$ H26C24H25 - 31% $\delta$ H25C24H27 + 13% $\tau$ H25C24C19C21
1422		1431	82% $\delta$ H23C21H22
		1412	46% $\nu$ N5C18
	1377	1380	32% $\delta$ H25C24H27 + 24% $\nu$ C15C12 + 19% $\delta$ H27C24H26 - 11% $\delta$ H8C7C6
1355	1361	1364	38% $\delta$ H8C7C6 + 11% $\tau$ H8C7C6O1 + 10% $\nu$ N5C18
1335	1346	1343	23% $\tau$ H16C15N5C7 - 15% $\tau$ H16C15N5C7
	1330	1335	45% $\tau$ H20C19C18N5 + 16% $\delta$ H20C19C24
		1325	25% $\tau$ H13C12C15N5 + 24% $\delta$ H13C12C15 + 11% $\tau$ H11C9C12C15
1317	1314	1314	-40% $\delta$ H23C21H22 - 20% $\tau$ H23C21C19C24
1305	1299	1299	19% $\tau$ H11C9C12C15 + 18% $\tau$ H14C12C15N5 - 13% $\tau$ H10C9C12C15
1271	1271	1266	20% $\delta$ H20C1C6 - 10% $\tau$ H23C21C19C24

Tabela D.4 (continuação)- Assinatura dos modos normais encontrados para o conforméro *cis* em solução aquosa.

$\omega_{Ram}$	$\omega_{IR}$	$\omega_{cis}$	Assinatura dos modos normais de vibração com PED.
1251		1256	22% $\delta$ H2O1C6 + 12% $\tau$ H23C21C19C24 -12% $\delta$ H22C21S28
1248	1247	1248	20% $\tau$ H8C7C6O1 - 10% $\delta$ H2O1C6
		1226	16% $\delta$ H22C21S28 + 15% $\delta$ H16C15C12
1226	1226	1224	-21% $\delta$ H16C15C12 + 14% $\delta$ H22C21S28
1201	1203	1191	-29% $\delta$ C7N5C15 + 21% $\delta$ H16C15C12
1190	1190	1170	-17% $\delta$ H10C9C12 - 15% $\tau$ H14C12C15N5 + 13% $\tau$ H8C7C6O1
1166	1162	1157	-16% $\delta$ H14C12H13 + 12% $\delta$ H10C9C12 + 12% $\tau$ H11C9C12C15
		1139	42% $\nu$ O1C6 + 27% $\delta$ H2O1C6
1125	1125	1104	19% $\tau$ H26C24C19C21 + 14% $\nu$ C21C19
		1113	
1095	1092	1089	14% $\tau$ C9C12C15N5 - 10% $\delta$ H16C15C12
		1079	23% $\nu$ C24C19
1081	1078	1067	18% $\nu$ C24C19 - 12% $\nu$ C21C19
1051	1050		
1038	1035	1021	29% $\nu$ C15C12 - 17% $\nu$ C9C12
1003		963	25% $\delta$ C9C12C15 - 10% $\tau$ H10C9C12C15
974	972		
		927	14% $\nu$ N5C15 -11% $\nu$ C19C18
941		918	36 $\delta$ H29S28C21 - 12% $\tau$ H27C24C19C21 + 11% $\tau$ H22C21C19C24
932		904	36% $\nu$ C9C12 + 12% $\nu$ C15C12
913		896	23% $\nu$ C15C12 +19% $\delta$ H10C9C12
904	904	871	24% $\nu$ C21C19 -10% $\nu$ N5C15 + 10% $\nu$ C24C19
873	883	855	14% $\nu$ N5C15 + 11% $\gamma$ C6C9N5C7
854		838	11% $\tau$ H13C12C15N5
847	841	814	25% $\nu$ C6C7 + 11% $\nu$ O1C6 + 10% $\delta$ O3C6O1
799	799	782	21% $\gamma$ O4C19N5C18 + 20% $\nu$ S28C21 - 11% $\delta$ C24C19C21
787	784	743	26% $\delta$ H29S28C21 - 18% $\gamma$ O4C19N5C18 + 10% $\tau$ H23C21C19C24
767		725	- 36% $\gamma$ O3C7O1C6 + 10% $\delta$ O3C6O1
750	751		
741	728	675	28% $\nu$ S28C21 - 25% $\gamma$ O4C19N5C18
727	676	648	36% $\delta$ O3C6O1 +10% $\gamma$ O3C7O1C6
680	648	612	21% $\nu$ S28C21 + 21% $\delta$ O4C18N5 + 11% $\delta$ O3C6O1
663			
654		580	19% $\delta$ N5C15C12
602	605	566	-13% $\delta$ C9C12C15 + 13% $\delta$ C19C18N5
		594	

Tabela D.4 (continuação)- Assinatura dos modos normais encontrados para o conformêro *cis* em solução aquosa.

$\omega_{Ram}$	$\omega_{IR}$	$\omega_{cis}$	Assinatura dos modos normais de vibração com PED.
551	549	508	-79% $\tau$ H2O1C6C7
		453	13% $\gamma$ C24C21C18C19 - 13% $\delta$ C7N5C15
446	449	396	24% $\delta$ O1C6C7 + 15% $\delta$ O4C18N5 + 14% $\nu$ N5C7
		430	
360	362	346	22% $\delta$ C24C19C21 + 14% $\delta$ O1C6C7
		335	
322	322	336	-20% $\delta$ C24C19C21 + 11% $\delta$ O1C6C7
		270	18% $\delta$ C6C7C9 + 11% $\delta$ C18N5C15
295	295	257	13% $\nu$ C19C18 + 10% $\delta$ C19C18N5 - 10% $\gamma$ C24C21C18C19
250	249	237	25% $\delta$ S28C21C19 + 13% $\delta$ C24C19C21
		210	-22% $\tau$ H29S28C21C19 - 16% $\delta$ S28C21C19 + 11% $\delta$ C24C19C21
		197	-23% $\tau$ H27C24C19C21 - 18% $\tau$ H29S28C21C19 - 15% $\tau$ H25C24C19C21
		190	52% $\tau$ H29S28C21C19 - 10% $\tau$ H25C24C19C21
203			
		168	13% $\delta$ C24C19C21 + 11% $\delta$ C19C18N5 - 10% $\tau$ C9C12C15N5
		144	-20% $\delta$ C6C7C9 - 15% $\delta$ C18N5C15 + 14% $\tau$ C9C12C15N5
145			
		111	18% $\delta$ C24C19C21 + 17% $\gamma$ C6C9N5C7 + 14% $\gamma$ C18C7C15N5 14
119			
		80	-39% $\gamma$ C18C7C15N5 + 14% $\tau$ C7N5C15C12
98			
		71	66% $\tau$ O1C6C7C9 - 10% $\tau$ C21C19C18N5
		63	32% $\tau$ S28C21C19C24 + 21% $\tau$ C19C18N5C7
71			
		52	52% $\tau$ C21C19C18N5
		45	37% $\tau$ C19C18N5C7 + 17% $\tau$ S28C21C19C24 + 12% $\gamma$ C18C7C15N5

## APÊNDICE E – PRODUÇÃO BIBLIOGRÁFICA DURANTE O PERÍODO DE DOUTORADO

### E.1 Artigos Publicados em periódicos referentes à tese

- VASCONCELOS, D.L.M.; SILVA, C.B. ; DA SILVA FILHO, J.G. ; FAÇANHA-FILHO, P.F. ; TEIXEIRA, A.M.R. ; LIMA, J.A. ; RIBEIRO, P.R.S. ; FREIRE, P.T.C.. *Raman spectra of captopril under high pressure*. VIBRATIONAL SPECTROSCOPY, v. 102, p. 116-124, 2019.
- VASCONCELOS, D.L.M.; DE SOUSA, F.F. ; DA SILVA FILHO, J.G. ; TEIXEIRA, A.M.R. ; FAÇANHA-FILHO, P.F. ; RIBEIRO, P.R.S. ; FREIRE, P.T.C. . *Raman spectroscopy of captopril crystals under low- temperature conditions*. SPECTROCHIMICA ACTA PART A-MOLECULAR AND BIOMOLECULAR SPECTROSCOPY, v. 243, p. 118734, 2020.

### E.2 Artigos publicados durante o período de doutorado

- M' CZKA, MIROS'AW ; PTAK, MACIEJ ; VASCONCELOS, DANIEL LINHARES MILITÃO ; GIRIUNAS, LAISVYDAS ; FREIRE, PAULO TARSO CAVALCANTE ; BERTMER, MARKO ; BANYS, JURAS ; SIMENAS, MANTAS . *NMR and Raman Scattering Studies of Temperature- and Pressure-Driven Phase Transitions in  $CH_3NH_2NH_2PbCl_3$  Perovskite*. Journal of Physical Chemistry C, v. 124, p. 26999-27008, 2020.
- HOLANDA, ROCICLER O. ; DA SILVA, CRISTIANO B. ; VASCONCELOS, DANIEL L.M. ; FREIRE, PAULO T.C. . *High pressure Raman spectra and DFT calculation of glyphosate*. SPECTROCHIMICA ACTA PART A-MOLECULAR AND BIOMOLECULAR SPECTROSCOPY, v. 242, p. 118745, 2020.
- LIMA, R. A. ; QUIMBAYO, JENNYFFER S.M. ; VASCONCELOS, D. L. M. ; SILVA, CRISTIANO B. ; SANTANA, JOSIAS V. ; ZANATTA, GEANCARLO ; FREIRE, VALDER N. ; FREIRE, PAULO T.C. . *Study of the vibrational properties of haloperidol under high-pressure*. VIBRATIONAL SPECTROSCOPY, v. 109, p. 103103, 2020.
- QUIMBAYO, JENNYFFER S.M. ; LIMA, R. A. ; VASCONCELOS, D. L. M. ; FREIRE, PAULO T.C. . *Vibrational modes of nucleoside deoxyadenosine monohydrate investigated under high pressure*. VIBRATIONAL SPECTROSCOPY, v. 146, p. 103140-103140, 2020.

- DE MATOS, YEDDA M.L.S. ; VASCONCELOS, DANIEL L.M. ; BARRETO, ANTONIO C.H. ; ROCHA, JANAINA E. ; NETO, JOSÉ B. ; CAMPINA, FABIA F. ; DE A. M. GUEDES, TÁSSIA T. ; SOUSA, AMANDA K. ; TEIXEIRA, RAIMUNDO N.P. ; ALVAREZ-PIZARRO, JUAN C. ; COUTINHO, HENRIQUE D.M. ; DA SILVA, JOÃO H. . *Reduction of the phytotoxic effect of mercury chloride by rutin and evaluation of interactions by vibrational spectroscopy (Raman and FTIR)*. VIBRATIONAL SPECTROSCOPY, v. 109, p. 103084, 2020.