

UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
CENTRO DE CIÊNCIAS
DEPARTAMENTO DE FÍSICA
DOUTORADO EM FÍSICA

DINIZ MACIEL DE SENA JUNIOR

PROPRIEDADES VIBRACIONAIS E TÉRMICAS DO TOPIRAMATO CRISTALINO

FORTALEZA
2008

DINIZ MACIEL DE SENA JUNIOR

**PROPRIEDADES VIBRACIONAIS E TÉRMICAS DO
TOPIRAMATO CRISTALINO**

Tese submetida à Coordenação do Curso de Pós-Graduação em Física, da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial para obtenção do grau de Doutor em Física. Área de concentração: Física da Matéria Condensada.

Orientador:

Prof. Dr. Paulo de Tarso Cavalcante Freire

FORTALEZA
2008

FOLHA DE APROVAÇÃO

A Deus,
e à minha família.

AGRADECIMENTOS

O sucesso deste trabalho teve a participação (direta e indireta) de várias pessoas, às quais gostaria de expressar minha gratidão:

Aos Profs. André Herzog e Alexandre Magno, pelo grande incentivo e apoio ao iniciar esta jornada.

Ao Prof. Paulo de Tarso, que com sua orientação e paciência possibilitou-me trilhar os caminhos da Física. Aos Profs. Raimundo Nogueira e José Soares, pelos conselhos, ensinamentos e confiança. Aos Profs. Josué Mendes e Erivan Melo, mentores do grupo de espalhamento Raman, pelo grande apoio. Aos Profs. Antônio Gomes e Alejandro Ayala, pelas valiosas discussões e momentos de aprendizagem no laboratório. À Profa. Vólia Lemos, pelo incentivo e ensinamentos. Aos Profs. José Ramos e Anthony Donegan pela disponibilidade e eficiente manutenção da rede e dos sistemas do departamento.

Ao Prof. Fenelon Pontes, pela realização das medidas experimentais iniciais no LIEC, Instituto de Química/UFSCar. Ao Dr. Odair Ferreira e Prof. Oswaldo Alves, do LQES, Instituto de Química/UNICAMP, pela realização das medidas de análise térmica.

Aos colegas: José Wally, Wilton, Clenilton, Bartolomeu, Hermínio, José Alves, Arian, Apiano, João Cláudio, Paulo William, Ricardo Bento, Sara Braga, Joelma Monteiro, Roberval, Gilberto Saraiva, Ivana Zanella, Eduardo Bede, Daniela Maionchi, Bruno e Mairton, pela amizade, colaboração e companheirismo.

Aos funcionários da Biblioteca Setorial de Física, da Biblioteca Central da UFC, e do Departamento de Física, Amélia, Rejane, Ana Cleide, Creusa, D. Luiza, Elias, que dedicam-se diariamente para que encontremos tudo funcionando.

À Universidade Regional do Cariri, e aos colegas do Departamento de Ciências Físicas e Biológicas, estendendo ao atual Depto. de Química Biológica, pelo apoio.

Ao Prof. Pedro Vazquez, pelas discussões, sugestões e incentivo na área teórica.

Aos amigos Rodrigo Gondim, Silvia Cileni, João Kerensky, e Antônio Bezerra, pelo apoio, momentos de descontração, reflexões, e até logística enquanto estive em Fortaleza.

Aos meus pais, sogros, esposa e filho, que partilharam das dificuldades, pela paciência que tiveram, e por estarem sempre dispostos a ajudar quando necessário.

Ao Prof. Jörn Manz e seu grupo de trabalho na Universidade Livre de Berlin, e à Profa. Leticia Gonzalez e seu grupo de trabalho na Universidade Friederich-Schiller Jena, pela agradável acolhida na Alemanha e pelos ensinamentos.

Ao CENAPAD/SP (proj373) pela disponibilização de recursos computacionais. À FUNCAP e DAAD pelo apoio financeiro. Ao amigo Vagner Bianchini e à Janssen-Cilag Farmacêutica S.A., na pessoa do Sr. Hécio Lescaia, por gentilmente providenciar o material tema deste estudo.

“Não me sinto obrigado a crer que o mesmo Deus que nos agraciou com juízo, razão, e intelecto, teve a intenção de que não os usássemos.”

(Galileo Galilei)

RESUMO

O interesse científico pelos cristais moleculares resulta da facilidade de processamento destes materiais, e de sua grande versatilidade. No caso de drogas, a relação entre estrutura e atividade é de suma importância. Topiramato, um sólido branco e cristalino, é um fármaco utilizado com bastante eficiência para controlar os sintomas da epilepsia. O mecanismo de ação envolve um efeito modulatório negativo nos receptores de glutamato do subtipo AMPA/kainato e alguns tipos de canais de Na^+ e Ca^{2+} voltagem-dependentes, bem como um efeito modulatório positivo em alguns tipos de receptores GABA_A e pelo menos um tipo de canal de K^+ nos neurônios. Apesar de suas qualidades farmacológicas, a escassez de trabalhos relacionados às suas propriedades físico-químicas na literatura é evidente. Para ajudar a preencher esta lacuna, uma investigação envolvendo técnicas de espectroscopia vibracional (Raman e infravermelho), análises térmicas (TGA/DTA/DSC), e cálculos teóricos, foi realizada. Com a ajuda de cálculos empregando a teoria do funcional de densidade (DFT), a atribuição da maioria das bandas vibracionais observadas foi realizada. A observação dos espectros Raman obtidos em temperaturas acima e abaixo da ambiente, bem como sob altas pressões hidrostáticas, indicou que a estrutura cristalina ortorrômbica é mantida nas diferentes condições termodinâmicas empregadas. A análise térmica, entretanto, mostrou que, após a fusão, o material sofre decomposição em um processo que envolve três etapas, possivelmente iniciado com a perda do grupo sulfamato pela molécula. Este fato motivou um estudo teórico a fim de modelar a quebra da ligação do sulfamato de maneira controlada, utilizando um laser em lugar de calor. Isto foi realizado com simulações de dinâmica quântica, que mostraram que, através da utilização de uma combinação de pulsos ultracurtos na região do infravermelho, é possível atingir níveis próximos a 70% de dissociação em menos de 3 ps.

Palavras-chave: topiramato, infravermelho, Raman, cristal, análise térmica, dinâmica quântica

ABSTRACT

The scientific interest on molecular crystals stems from their great versatility and ease of processing. For pharmaceutically active ingredients, the structure-activity relationship is of major importance. Topiramate, a white and crystalline solid, is a powerful drug efficiently employed to control epilepsy symptoms. The mechanism of action involves a negative modulatory effect on the AMPA/kainate subtypes of glutamate receptors and some types of voltage-gated Na⁺ and Ca²⁺ channels, and a positive modulatory effect on some types of GABA_A receptors and at least one type of K⁺ channels in neurons. Despite its pharmacological attributes, the lack of publications regarding its physical-chemical properties in the literature is apparent. In order to fill this gap, a research comprising vibrational spectroscopy techniques (Raman and infrared), thermal analysis (TGA/DTA/DSC), and theoretical calculations, was carried out. With the aid of calculations employing density functional theory (DFT), most of the observed vibrational bands is assigned. Consideration of Raman spectra recorded at temperatures above and below room temperature, as well as under high hydrostatic pressures, indicated maintenance of the orthorhombic crystalline structure under the diverse thermodynamic conditions employed. Thermal analysis, however, showed that, after the melting point, the sample undergoes decomposition in a process comprising three stages, possibly initiated with loss of the sulfamate group by the molecule. This event inspired a theoretical study aimed at promoting the sulfamate group bond breakage in a controlled way by employing a laser instead of heat. This was accomplished by quantum dynamics simulations which showed that, by using a set of ultrashort pulses in the infrared region, it is possible to reach levels close to 70 % dissociation in less than 3 ps.

Keywords: topiramate, infrared, Raman, crystal, thermal analysis, quantum dynamics

SUMÁRIO

1	Introdução.....	12
2	Aspectos teóricos.....	21
2.1	Cristalização.....	21
2.2	Difratometria de raios-X.....	22
2.3	Métodos térmicos de análise.....	23
2.4	Espectroscopia vibracional.....	24
2.4.1	Infravermelho.....	25
2.4.2	Raman.....	26
2.5	Métodos teóricos.....	29
3	Parte experimental.....	35
3.1	Crescimento dos cristais.....	35
3.2	Caracterização.....	36
3.2.1	Difração de raios-X.....	36
3.2.2	FT-Raman.....	37
3.2.3	FT-IR.....	37
3.3	Medidas de espalhamento Raman.....	37
3.3.1	Obtenção dos espectros a temperatura e pressão ambientes.....	39
3.3.2	Obtenção dos espectros a baixas temperaturas e pressão ambiente.....	40
3.3.3	Obtenção dos espectros a altas temperaturas e pressão ambiente.....	40
3.3.4	Obtenção dos espectros a temperatura ambiente e altas pressões.....	41
3.4	Medidas de TGA/DTA/DSC.....	41
3.5	Tratamento computacional.....	42
3.5.1	Cálculo das frequências de vibração.....	42
3.5.2	Simulação da fotodissociação.....	43
4	Resultados e discussão.....	47
4.1	Difração de raios-X.....	47
4.2	Espectros vibracionais (FT-Raman/IR, Raman, DFT).....	51
4.3	Espalhamento Raman a baixas e altas temperaturas.....	62
4.4	Espalhamento Raman a altas pressões.....	81
4.5	Análise térmica.....	90
4.6	Investigação da fotodissociação do metilsulfamato.....	96
4.6.1	Química quântica.....	96
4.6.2	Dinâmica quântica.....	100
5.	Conclusões.....	113
	REFERÊNCIAS.....	115
	APÊNDICES.....	125

“Em ciência alguém tenta contar às pessoas, de maneira que possa ser entendido por todos, algo que nunca se soube antes. Mas na poesia é exatamente o contrário.”

(Paul Dirac)

1 INTRODUÇÃO

O interesse do ser humano pelos materiais que o cercam data da pré-história, quando se manipulava pedras e metais para confecção de utensílios. Com o desenvolvimento da ciência, muito progresso foi feito no campo do entendimento e manipulação destes e de outros materiais.

A possibilidade de compreender um “todo” a partir de observações de uma “parte” conduziu o desejo de se observar a matéria cada vez mais de perto. Novas tecnologias surgem a cada dia, elevando a “visão” humana a patamares de onde é possível distinguir átomos individuais em uma amostra.

A organização dos átomos em uma molécula pode ser estendida além de sua dimensão quando esta participa de um cristal. Entretanto, combinações de orientação diferentes podem ocorrer, e cada uma apresentará propriedades características que influenciarão o comportamento macroscópico do sistema. Neste contexto está inserida a importância do estudo dos sistemas moleculares, uma vez que a variação nas propriedades percebidas em diferentes estruturas pode contribuir para, ou até mesmo impossibilitar, a utilização de uma substância em uma determinada finalidade, seja ela física, química ou biológica.

Materiais orgânicos podem ser usados com vantagem sobre os tradicionais metálicos/iônicos devido à sua capacidade de poderem ser processados em larga escala, com baixo custo e, em geral, sob condições ambientes.¹ Várias tecnologias importantes já se beneficiaram de suas propriedades, como a de pigmentos, xerografia, memórias, e OLEDs (diodos orgânicos emissores de luz) em painéis. Ainda, muitas das funções e propriedades comumente associadas a materiais não-moleculares já podem ser encontradas nos moleculares como, por exemplo:

- Piezoelectricidade (capacidade do material de gerar eletricidade ao sofrer aplicação de pressão, ou o inverso)
- Piroelectricidade (capacidade de um cristal de desenvolver cargas elétricas opostas em faces diferentes ao variar-se uniformemente a temperatura)
- Atividade óptica não-linear e geração de harmônicos de segunda-ordem (capacidade de um cristal de dobrar a frequência da luz que passa por ele)

- Emissão de luz (propriedade associada a semicondutores nos quais elétrons e buracos produzidos por um campo elétrico combinam-se para gerar luz)
- Fotovoltagem (capacidade de converter luz em tensão elétrica)
- Condutividade elétrica (capacidade de conduzir corrente elétrica)
- Fotocondutividade (condutividade elétrica induzida por luz).

Um dos maiores desafios da química orgânica do estado sólido é prever a estrutura cristalina de um material com base na estrutura molecular da substância.² Pequenas mudanças nos substituintes, feitas na tentativa de ajustar uma determinada propriedade, podem afetar drasticamente sua organização no cristal. Assim, não se pode dizer se a mudança de uma propriedade é devida ao substituinte, ou à modificação estrutural do cristal. A introdução de novos substituintes também pode alterar a geometria e as propriedades eletrônicas da própria molécula (o que pode ainda ser amplificado pelas forças de empacotamento do cristal).

As mudanças de estado de uma substância, também denominadas transições de fase, são governadas por suas variáveis termodinâmicas, principalmente temperatura e pressão. A temperatura, reflexo da energia cinética das partículas, influencia na capacidade destas vencerem as forças de interação entre elas (iônica, van der Waals, pontes de hidrogênio, etc). A pressão tem a capacidade de comprimi-las umas contra as outras, favorecendo os estados condensados.

Transições que ocorrem no estado sólido chamam a atenção dos pesquisadores, pois geralmente são acompanhadas do surgimento, ou desaparecimento, de uma determinada propriedade física (por ex., magnetização, supercondutividade). À existência de mais de uma fase de uma substância no estado sólido é dado o nome de polimorfismo.^{3,4} Os polimorfos podem ser classificados em dois tipos: enantiotrópicos e monotrópicos.⁵ Esta classificação define sua estabilidade termodinâmica relativa e se há ou não uma temperatura de transição entre as formas. Polimorfos monotrópicos apresentam uma única forma termodinamicamente estável em todas as temperaturas abaixo do ponto de fusão. A ordem de estabilidade relativa permanece a mesma independente da temperatura.^{3,6,7} Já para os polimorfos enantiotrópicos, a estabilidade relativa é função da temperatura e da pressão. Existe então uma temperatura de transição, T_i , abaixo da qual um dos polimorfos é mais estável, enquanto acima desta o mais estável seria outro. No caso dos monotrópicos, a forma mais estável é a de maior ponto de fusão e maior entalpia de fusão. Na Figura 1 é apresentada a diferença entre os dois tipos de polimorfos descritos acima.

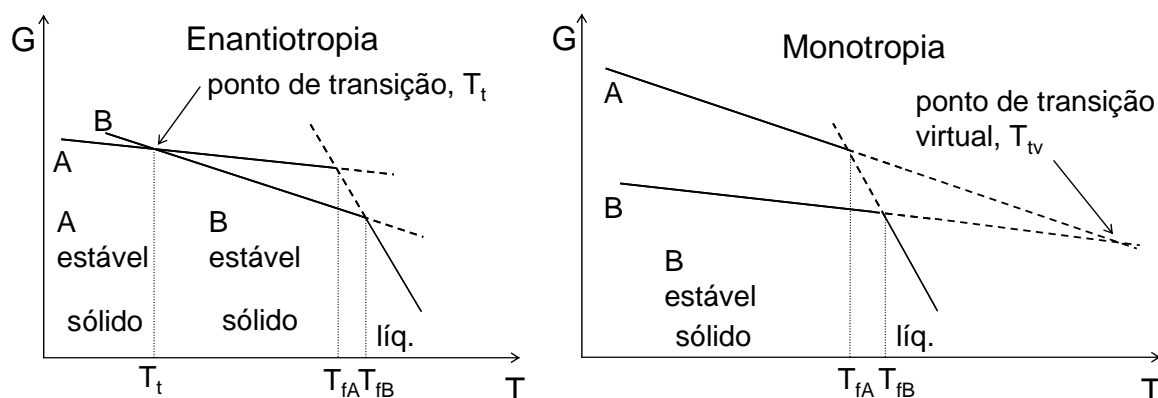


Figura 1 – Potencial químico *versus* temperatura para dois polimorfos, A e B, no caso destes serem enantiotrópicos (esquerda) ou monotrópicos (direita).

O potencial químico varia com a temperatura e com o estado físico das substâncias. Quanto menor o potencial químico, maior a estabilidade termodinâmica. Assim, transições de fase podem ser previstas observando o comportamento do potencial químico dos diversos constituintes de um sistema. Consideremos uma substância no estado líquido que pode cristalizar na forma A ou na forma B. No diagrama representando a enantiotropia pode ser visto que, com a diminuição de temperatura, ao atingir T_{fB} forma-se $B_{(s)}$, mais estável, ainda que a temperatura seja superior ao ponto de fusão da forma A. Prosseguindo com o resfriamento, quando a temperatura T_t for atingida haverá uma transição para a forma $A_{(s)}$, que agora, em virtude da nova condição termodinâmica, passa a ser a mais estável. No caso da monotropia, entretanto, a temperatura de transição entre as formas A e B é obtida fazendo-se a interseção das projeções das curvas de potencial químico de cada forma, e corresponde à substância no estado líquido, de modo que este ponto é chamado de virtual.

Existem casos em que uma substância encontra-se em uma fase A sob condições em que uma fase B seria mais estável, entretanto sem haver transição de A para B (desde que mantidas as condições termodinâmicas). Neste caso, apesar da instabilidade termodinâmica de A, a mobilidade reduzida de seus átomos/moléculas na fase sólida não permite que ocorra a transição para B. Existe um impedimento cinético, e a fase A é chamada de metaestável.⁸ Como exemplo podemos citar as formas alotrópicas do carbono: diamante e grafite. A última é mais estável, mas, nas condições normais de temperatura e pressão, impedimentos de natureza cinética evitam que a primeira se converta nesta (o que poderia ser conseguido com um aumento suficiente da pressão). A estabilidade relativa de polimorfos, prevista pela termodinâmica, é essencial para selecionar fases apropriadas para o desenvolvimento químico, entender as relações entre estrutura e estabilidade, e para a elaboração de procedimentos de cristalização. Ao mesmo tempo a termodinâmica convencional (do

equilíbrio) é inadequada como descrição, por não tratar os aspectos cinéticos e estruturais do polimorfismo.⁹

A existência de polimorfos nos dá a oportunidade de explorar as relações entre estrutura e propriedades com menos ambigüidade, pois a estrutura dos componentes moleculares são, na maioria dos casos, essencialmente invariantes (exceto em polimorfos conformacionais), o que permite o estudo das propriedades do estado sólido baseado apenas em mudanças da estrutura do cristal. Ou seja, separa-se a contribuição da estrutura molecular daquela da estrutura cristalina. Consideramos dois casos:

1. as propriedades do sólido são as mesmas para uma família de polimorfos;
2. existe uma diferença mensurável nas propriedades dos polimorfos.

No primeiro caso deduzimos propriedades que não dependem da estrutura cristalina, enquanto no segundo deduzimos as que dependem da estrutura do cristal. Exemplos do segundo caso são mais importantes, devido a sua maior importância tecnológica e por serem melhor documentados.

Como exemplo da relação polimorfismo/propriedades, podemos citar o carbono, que pode se apresentar como:

- grafite, possui uma estrutura hexagonal ou romboédrica (menos freqüente), boa condutividade elétrica, capacidade de lubrificação, e reage com metais redutores para formar materiais intercalados;
- diamante, retículo cúbico de face centrada, duro e quimicamente inerte, isolante elétrico e bom condutor térmico;
- C_{60} , retículo cúbico de face centrada, condutor elétrico, torna-se supercondutor a 33K;
- grafeno, com estrutura semelhante à do grafite, entretanto, em apenas duas dimensões (uma única folha de carbono hexagonal), e comportamento semicondutor com *gap* (separação entre os níveis eletrônicos) zero;
- nanotubos de carbono, de estrutura cilíndrica, apresenta boa condutividade térmica, alta resistência, e pode conduzir corrente como metal ou semicondutor;
- nanoespumas de grafite, formadas por redes tridimensionais de carbono semelhante ao grafite, com densidade menor que o ar, e baixa condutividade elétrica, capazes de serem atraídas por campos magnéticos, e tornarem-se magnéticas abaixo de -183°C .

Outro exemplo conhecido é o quartzo (SiO_2), que compreende pelo menos 10 polimorfos, alguns importantes tecnologicamente, como o α -quartzo, que é piezoelétrico, com

aplicação em relógios e imagens de ultrassom. Quando aquecido acima de 573 °C transforma-se em β -quartzo, com perda da propriedade piezoelétrica.

A grande maioria dos experimentos é realizada à temperatura e pressão ambiente, aproximadamente 25 °C e 100 kPa. Em geral usa-se a temperatura como variável termodinâmica, pois é muito fácil controlá-la, sendo possível varrer uma faixa que vai de milhares de Kelvin até próximo de zero Kelvin. No estudo dos polimorfos, é comum distinguir duas fases metaestáveis como a de baixa-temperatura e a de alta-temperatura. Entretanto, a variação da pressão está cada vez mais acessível e interessante, tendo em vista que em lugares pouco explorados ainda a pressão pode variar de 10^{-12} Pa (no espaço interplanetário) até 10^{26} GPa (em buracos negros).¹⁰ Para citar condições terrestres, em uma montanha a 8.850m de altitude a pressão é de 32 kPa, enquanto no mar abissal, a 11.000 m de profundidade, é de 0,112 GPa. No centro da Terra a pressão é estimada em 360 GPa, e já foi reproduzida em laboratório em uma célula de bigornas de diamante. É sabido ainda que altas pressões podem transformar certos sólidos cristalinos em amorfos,¹¹ enquanto algumas substâncias amorfas (Si, SiO₂) mudam de uma fase de baixa densidade para outra de alta densidade.

A possibilidade de variação de pressão em laboratório torna a resolução de problemas termodinâmicos mais eficiente, pois agrega um parâmetro a mais para o estudo. Seu poder de transformar estruturas é tal que toda substância, submetida a uma pressão suficientemente alta, pode ser transformada em outra fase do mesmo composto químico, ou até mesmo em outra substância.

A importância do estudo de sistemas submetidos a altas pressões está na possibilidade de se obter informações sobre: a natureza das interações entre partículas, transições de fase, reatividade e equações de estado, e formação de minerais. Estas informações, por sua vez, servem para testar teorias físicas, químicas e biológicas, e ainda para aplicações práticas no desenvolvimento de plásticos e materiais duros,^{12,13} e em síntese orgânica e inorgânica de alta eficiência.^{14,15,16,17,18}

O estudo de compostos orgânicos submetidos a pressões elevadas é particularmente interessante, pois estes são materiais relativamente maleáveis, podendo ser comprimidos facilmente. Sob pressão de 3 GPa pode-se reduzir em 20% o volume normal de um cristal orgânico. Uma redução de 50% no volume, corresponde a um encurtamento médio de 20% no comprimento das moléculas. Dois tipos de forças de interação devem ser considerados aqui: as que mantêm as moléculas juntas no sólido, como interações de van der Waals e ligações de hidrogênio, que são mais flexíveis; e, as que ligam os átomos entre si nas

moléculas, as ligações covalentes, mais rígidas (desconsiderando as ligações de hidrogênio intramoleculares). A energia necessária para separar partículas chega a ser 200 vezes maior no caso destas estarem unidas por ligações covalentes do que no caso de interações de van der Waals.¹⁹ Tendo isso em mente, é possível afirmar que uma variação de pressão afeta o empacotamento do sólido numa extensão maior do que sua estrutura molecular. Aumentando-se a pressão em um cristal orgânico, é bem provável que ocorra o colapso dos vazios em sua estrutura, e as moléculas assumam uma ordem maior, sendo que as mais flexíveis se ajustarão para adaptar-se à mudança no ambiente.²⁰ Ainda há a possibilidade de transformações moleculares específicas serem induzidas, como o tautomerismo,^{21,22} ou entre as formas iônica e molecular.^{23,24} Um alongamento da ligação C – S com o aumento da pressão foi observado na estrutura do dissulfeto de carbono, e ligações carbonílicas envolvidas em pontes de hidrogênio apresentam comportamento semelhante.²⁵ Isto sugere que é possível modificar a estrutura eletrônica de moléculas aplicando-se pressões relativamente baixas.

Dentre os cristais orgânicos conhecidos, de especial importância são os fármacos, cujo estudo do estado sólido envolve várias disciplinas científicas, e é crítico para praticamente todas as fases da indústria farmacêutica, da descoberta à comercialização.²⁶ A influência da pressão em compostos orgânicos pode ser empregada na investigação do polimorfismo em fármacos.^{27,28}

Além dos polimorfos, os fármacos sólidos podem apresentar-se como solvatos (estrutura cristalina que incorpora moléculas do solvente na rede cristalina), hidratos (mesmo que solvato, sendo a água o solvente), ou no estado amorfo. Os cristais podem ainda apresentar forma e tamanho de partícula diferentes. Tudo isto influencia outras propriedades de importância industrial: estabilidade, solubilidade (e biodisponibilidade), fluidez, densidade, e capacidade de formar tabletes, entre outras. Por exemplo, uma suspensão de cristais lamelares pode ser injetada por uma agulha fina mais facilmente que outra de cristais pontiagudos.

Como já discutido anteriormente, a estrutura de um sólido tem papel fundamental em suas propriedades e, considerando a natureza complexa do processo de fabricação de fármacos, bem como as exigências dos órgãos reguladores, é fundamental o conhecimento de como as propriedades de um fármaco podem variar com sua forma sólida. A estrutura cristalina influencia diretamente na densidade, solubilidade, higroscopicidade, reatividade e estabilidade físico-química.

Quando analisamos a simetria da célula unitária de um cristal, observamos diferentes elementos, de acordo com a face visualizada. Como consequência disto, a maioria

dos cristais de fármacos possui propriedades que variam com a direção de observação: tanto sua estrutura quanto suas propriedades são anisotrópicas. Pode haver um cristal contendo grupos carboxílicos (hidrofilicos) em uma face e fenil (hidrofóbicos) em outra. Existem ainda cristais com a mesma composição química e estrutura cristalina, mas com formas macroscópicas diferentes (hábitos). Com a mudança de hábito a relação entre estas áreas seria alterada, e conseqüentemente sua importância no comportamento químico do sólido.

O surgimento de uma nova fase sólida de um fármaco, com biodisponibilidade significativamente diferente da formulação original, pode ter conseqüências drásticas na eficiência e segurança do medicamento. Como exemplo podemos citar o caso do ritonavir, uma droga peptidomimética para o tratamento de infecções pelo HIV-1, que teve uma fase mais estável e menos solúvel (menor biodisponibilidade) descoberta, e levou à retirada da formulação do mercado.^{29,30}

A versatilidade dos cristais moleculares e a importância dos fármacos conduziram ao tema desta tese. O fármaco eleito para estudo é denominado 2,3:4,5-bis-O-metiletilideno- β -D-frutopirranose sulfamato, mais conhecido como Topiramato [número CAS 97240-79-4]. Trata-se de um sólido branco, cristalino, de fórmula molecular $C_{12}H_{21}NO_8S$ (339,36 g/mol), com atividade anticonvulsiva, largamente utilizado no tratamento da epilepsia. Seu potencial farmacêutico foi descoberto em 1987, por Maryanoff *et al.*,³¹ quando em busca de substâncias mais eficientes e com reações adversas mais amenas para este tipo de tratamento. Sua fórmula estrutural, com hidrogênios implícitos, bem como sua estrutura espacial, pode ser vista na Figura 2.

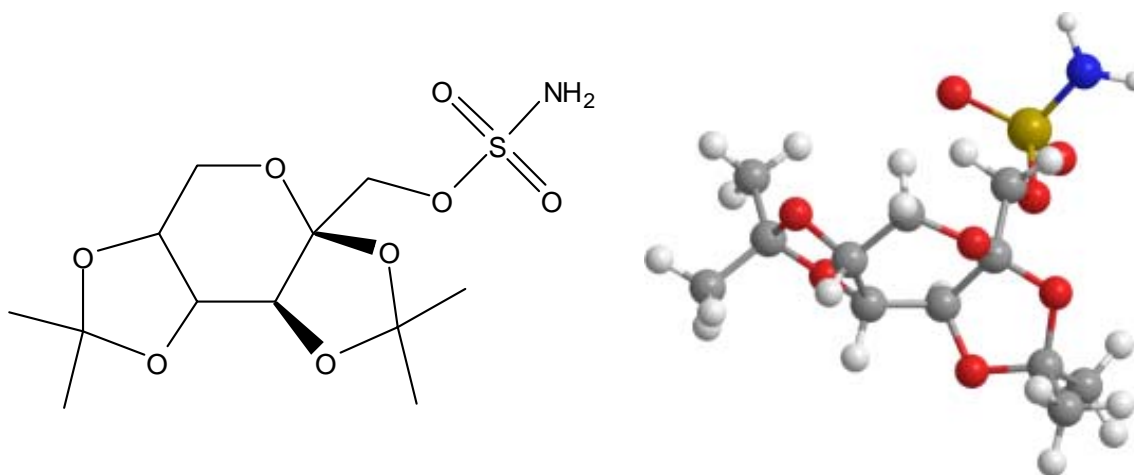


Figura 2 – Fórmula estrutural do topiramato (hidrogênios omitidos para maior clareza). Ao lado, estrutura espacial da molécula.

Quimicamente esta substância é derivada de um monossacarídeo (frutopiranosose), com um substituinte sulfamato. Os sulfamatos são importantes comercialmente devido às suas aplicações como adoçantes,^{32,33} e polímeros anti-estáticos,³⁴ ou retardantes de chama,³⁵ além de sua importância farmacêutica.^{31,36,37}

Na literatura encontram-se várias publicações dedicadas à ação farmacêutica do topiramato, mas pouco se tem publicado a respeito de suas propriedades estruturais e físico-químicas. Este trabalho teve como *objetivo* auxiliar no preenchimento desta lacuna, através do estudo das propriedades vibracionais do topiramato pelas técnicas de espectroscopias Raman e infravermelho, num amplo intervalo de temperatura e de pressão, além do estudo de propriedades térmicas através de medidas de TGA, DSC e DTA. Estudos computacionais também foram realizados com o objetivo de auxiliar na interpretação dos resultados experimentais e investigar o processo de fotodissociação de parte da molécula de topiramato.

“Conhecimento, o objeto do conhecimento e o conhecedor são os três fatores que motivam a ação; os sentidos, o trabalho e o realizador formam a base tripla da ação.”

(Friedrich Schiller)

2 ASPECTOS TEÓRICOS

Neste capítulo são descritos aspectos teóricos gerais relacionados às metodologias utilizadas na pesquisa, tais como a cristalização, a difração de raios-X, a espectroscopia vibracional, a análise térmica e os métodos computacionais de química quântica.

2.1 Cristalização

Cristais são sólidos que apresentam organização tridimensional periódica de longo alcance. Uma das maneiras de se obter cristais envolve o modelo de nucleação e crescimento,³⁸ onde uma abrupta variação na composição do sistema inicial ocorre em uma região limitada (núcleo), como na deposição de um gás, precipitação a partir de uma reação em solução, ou solidificação de um soluto em solução. Outra maneira, que contrasta com a primeira, ocorre quando a variação na composição do sistema ocorre de forma contínua por toda sua extensão, em um processo conhecido como decomposição spinodal.³⁹ Este último caso é comum para ligas metálicas, onde seu acompanhamento é feito através de microscopia eletrônica.

Cristais moleculares são crescidos preferencialmente a partir de uma solução. A cristalização ocorre quando há uma supersaturação na mesma, o que pode ser conseguido através de evaporação lenta do solvente, ou diminuição da temperatura. Em ambos os casos, atinge-se uma situação em que o soluto não consegue permanecer na solução e solidifica. Partículas de sujeira, imperfeições nas paredes do recipiente ou perturbações do meio levam à nucleação (surgimento do primeiro cristal). Para que o cristal cresça de forma mais organizada, estes fatores devem ser evitados, filtrando a solução antes de colocar para cristalizar; cobrindo o frasco com um filme plástico perfurado (para permitir a evaporação controlada do solvente); ou tampando-o. Este deve ser mantido em uma sala com a temperatura constante, sem necessidade de abrigá-lo da luz (a fim de possibilitar seu acompanhamento).

No caso da cristalização por abaixamento da temperatura, a variação deve ser gradual, caso contrário ocorrerá nucleação múltipla, dificultando o crescimento (tendo em vista que este é interrompido quando um cristal atinge outro). O contato do cristal com as paredes do recipiente também impede que a face correspondente receba novas moléculas, sendo comum usar um cristal em fase inicial como semente, suspenso por um fio fino dentro da solução. Ao atingirem um tamanho adequado, os cristais são retirados da solução e secos com papel de filtro ou um lenço absorvente, de modo a preservar suas faces.

2.2 Difractometria de raios-X

Os raios-X foram descobertos por Wilhelm Röntgen em 1895, e estão na região do espectro eletromagnético com comprimento de onda em torno de 100 pm. Eles podem ser produzidos através do bombardeamento de um metal com elétrons de alta energia. Quando estes se chocam com o metal são desacelerados, dando origem a uma radiação contínua denominada *Bremsstrahlung* (do alemão, *Bremse* – freio, e *Strahlung* – raio), e sobreposta a esta se observam alguns picos de alta intensidade. O choque de elétrons pode arrancar elétrons das camadas internas do metal (K por exemplo) e outro elétron de uma camada superior (L por exemplo) decai para a primeira emitindo o excesso de energia como um fóton de raios-X. Se o metal bombardeado for o cobre, uma dessas linhas de emissão tem comprimento de onda de 154 pm e é conhecida como a linha Cu K α . Outro metal de uso comum é o Molibdênio, que emite uma linha de 71pm.

Max von Laue, em 1912, supôs que os raios-X sofreriam difração ao atravessar um cristal, pois seu comprimento de onda é comparável à separação dos planos cristalinos. Assim, eles constituem uma ferramenta poderosa para a caracterização estrutural de materiais (moleculares ou iônicos).

Seu emprego para estudar estruturas de moléculas biológicas, como ácidos nucléicos e proteínas, serviu de base para os trabalhos que renderam a Sir Aaron Klug o prêmio Nobel de Química em 1982.⁴⁰ Entre outros sistemas, ele estudou também a estrutura do vírus mosaico do tabaco.^{41,42}

As análises baseiam-se nas leis de interferência ondulatória e óptica geométrica, que culminam na lei de Bragg: $n\lambda = 2 d \sin \theta$,⁴³ onde λ é o comprimento de onda da

radiação, d a distância entre os planos de reflexão, θ o ângulo de incidência relativo ao plano e n um inteiro (caso contrário ocorrerá interferência destrutiva na radiação refletida).

Os difratogramas obtidos experimentalmente locam intensidade da radiação refletida por 2θ , uma vez que, em geral, o feixe de raios-X é fixo e o detector gira em relação a ele. O termo empregado para esta configuração é “geometria $\theta - 2\theta$ ”, como pode ser visualizado na Figura 3.

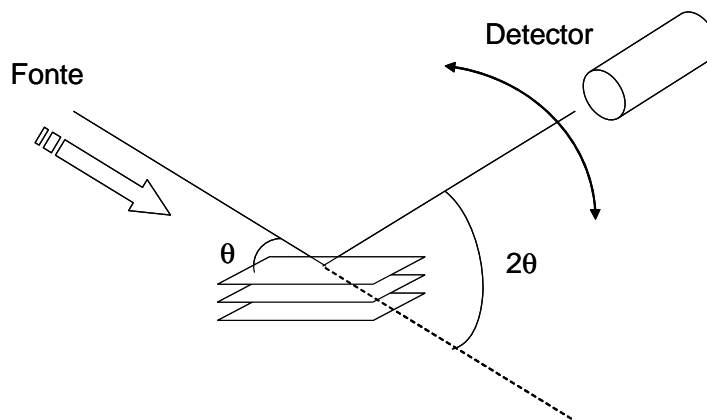


Figura 3 – Ilustração da geometria de detecção do experimento de difração de raios-X.

2.3 Métodos térmicos de análise

Através de análise térmica, propriedades físicas de uma amostra são medidas em função da temperatura enquanto esta é submetida a uma rampa de aquecimento/resfriamento previamente estabelecida.

Uma vantagem deste tipo de método é a possibilidade de utilização de uma pequena quantidade de amostra (em torno de 10 mg ou mesmo menos). A instrumentação consiste basicamente de: um porta-amostra, sensores (para medir uma determinada propriedade, além da temperatura), uma unidade de controle responsável pelo programa de variação da temperatura, e um microcomputador para coletar e processar os dados obtidos. As amostras são colocadas em recipientes fechados de alumínio (caso a temperatura não exceda 600°C e a amostra não reaja com o mesmo) ou platina, chamados de panelas. O receptáculo da amostra pode ser submetido a um fluxo de gás inerte (nitrogênio ou argônio), de modo a purgar gases corrosivos que eventualmente sejam liberados nos processos, ou oxigênio, para promover a oxidação da amostra.

As propriedades físicas observadas compreendem perda de massa, ponto de fusão e calores de transição. Dependendo das características do experimento, o método recebe a denominação conforme descrito a seguir.

DTA (*differential thermal analysis* – análise térmica diferencial): a diferença de temperatura entre a amostra e um material de referência inerte é medida enquanto ambos são submetidos às mesmas condições de aquecimento. Esta é locada contra a temperatura ou o tempo, originando picos que correspondem a um fluxo de calor da (processo exotérmico), ou para (processo endotérmico) a amostra, proveniente de mudanças físicas e/ou químicas da amostra, e não da referência. Muito semelhante ao método DSC (descrito a seguir), este método não consegue estimar entalpias com precisão.

DSC (*differential scanning calorimetry* – calorimetria exploratória diferencial): esta técnica baseia-se na diferença de energia necessária para manter a amostra e a referência na mesma temperatura, quando submetidas ao mesmo programa de aquecimento. Pode ser usada para medir calor de fusão ou de transição, capacidade calorífica, condutividade térmica, calor de reação e temperatura de transição vítrea. Semelhante à DTA, os termogramas apresentam picos correspondentes a eventos endotérmicos ou exotérmicos, cuja área é proporcional ao calor transferido no processo.

TGA (*thermogravimetric analysis* – análise termogravimétrica): este tipo de análise registra a variação de massa da amostra, quando esta é submetida ao programa de aquecimento, contra a temperatura ou tempo. Uma microbalança localizada dentro do forno serve de suporte à amostra. Eventos comuns observados nesta técnica são perda de água de hidratação ou decomposição. Geralmente é utilizada em conjunto com DSC ou DTA, complementando os resultados assim obtidos.

2.4 Espectroscopia vibracional

As energias correspondentes às vibrações moleculares encontram-se na região do infravermelho do espectro eletromagnético. Consideramos aqui duas técnicas capazes de detectar estas vibrações, que são complementares e serão comentadas em separado.

2.4.1 Infravermelho

A espectroscopia na região do infravermelho faz uso da parte do espectro eletromagnético compreendida entre as regiões do visível e de microondas. A unidade comumente usada para a posição das bandas de absorção nesta região, dadas em número de onda ($\bar{\nu}$), é o centímetro inverso (cm^{-1}), que é proporcional à energia de vibração. A radiação entre 10.000 e 100 cm^{-1} é absorvida e convertida em vibração molecular. Geralmente a região de 4000 – 400 cm^{-1} é usada para identificar modos de vibração de moléculas orgânicas. Também têm sido estudadas as regiões do infravermelho próximo (14.290 – 4000 cm^{-1} , próximo do visível), e distante (700 – 4 cm^{-1}). É importante não confundir número de onda com frequência. O primeiro (em cm^{-1}) é igual a $10^7/\lambda$ (λ é o comprimento de onda em nm) enquanto a última (em Hz) é igual a c/λ (c é a velocidade da luz, $3 \times 10^8 \text{ m/s}$).

As intensidades das bandas espectrais são expressas como transmitância (T), razão entre a energia da radiação transmitida (I) e a incidente (I_0), geralmente em porcentagem ($I/I_0 \times 100$), ou absorbância (A), igual a $\log(1/T)$.

São observadas no infravermelho as vibrações que levam a uma alteração rítmica no momento de dipolo. O campo elétrico alternado, decorrente da distribuição de carga devida à vibração, acopla a vibração molecular com o campo magnético oscilante da radiação incidente, resultando em absorção.

O número de bandas esperado em um espectro de absorção no infravermelho é igual ao número de graus de liberdade do sistema ($3n$, onde n é o número de átomos), descontados os graus devidos à translação (3) e rotação (3 para moléculas não lineares, e 2 para as lineares). Entretanto, fatores como vibrações fracas, sobrepostas ou degeneradas resultam na observação de um número de bandas menor do que o calculado.

A versatilidade da espectroscopia no infravermelho decorre do fato de determinados grupos de átomos (CH_3 , NH_2 , $\text{C}=\text{O}$, etc) absorverem sempre na mesma região espectral, independentemente da estrutura da molécula (salvo alguns deslocamentos devido a tensões, ligações de hidrogênio, ou ressonância).

As amostras podem estar nos estados sólido, líquido ou gasoso. No caso de sólidos, a amostra é macerada e suspensa em óleo de moagem (Nujol® ou Fluorolube®) para ser espalhada como um filme em placas de sal, ou misturada com KBr para ser prensada e formar um disco transparente que é colocado no porta-amostra.

Líquidos podem ser medidos puros ou em solução, em porta-amostra próprio (cubeta) ou espalhados e prensados entre placas de sal. No caso de solução deve-se tomar o cuidado de escolher um solvente que não interfira no espectro da amostra e nem dissolva as placas de sal. Gases também têm células especiais, que por óptica de múltiplas reflexões podem atingir passos ópticos de até 40m (o que melhora a absorção).

2.4.2 Raman

Os estudos de efeitos de espalhamento de radiação remontam ao início do século XX, quando um artigo intitulado “Molecular Scattering of Radiation” chamou a atenção do físico indiano Chandrasekhara Venkata Raman,⁴⁴ conhecido popularmente como C. V. Raman. Alguns anos depois, em sua viagem para a Europa pelo mar Mediterrâneo, Raman observou que a opalescência azul do mar não se tratava do reflexo do azul do céu (explicado por Lord Rayleigh como fruto do espalhamento da luz do sol pelos gases da atmosfera),⁴⁵ e sim de um fenômeno distinto, atribuído ao espalhamento da luz pelas moléculas de água.⁴⁶

Para uma dada substância, a diferença de frequência entre as linhas Raman e a linha de excitação é constante e independe da frequência da luz incidente.⁴⁷ Neste aspecto o efeito Raman é distinto da fluorescência, na qual a frequência, e não seu deslocamento, independe da linha de excitação.

Os deslocamentos de frequência observados correspondem às frequências de oscilação das ligações químicas da molécula, que por sua vez dependem da geometria e da constante de força da ligação. Eles correspondem às frequências de absorção da molécula na região do infravermelho.

A espectroscopia Raman tem muitas semelhanças com a do infra-vermelho, e é complementar a esta. Os níveis de energia explorados pelas duas técnicas são os mesmos, mas as transições observadas são diferentes. O aparato experimental consiste basicamente de uma fonte de radiação intensa e monocromática (um *laser*), um compartimento para a amostra (podendo estar equipado com um microscópio para melhor posicionamento da mesma, ou ainda, com acessórios para variar a temperatura e pressão), um monocromador para separar a radiação espalhada, e um detector (atualmente usa-se um dispositivo baseado em

semicondutores, o CCD – *charge-coupled device*, dispositivo de carga-acoplada, que deve ser resfriado com nitrogênio líquido para garantir uma boa relação sinal-ruído).

O aparato usado por Raman na época consistia de um espelho para defletir a luz do sol, uma lente condensadora, um par de filtros de vidro complementares, um frasco contendo benzeno e um espectroscópio de bolso, de custo extremamente baixo. O desenvolvimento de lasers na década de 60, e seu primeiro uso bem sucedido como fonte de excitação por Porto e Wood em 1961,⁴⁸ revolucionaram por completo a prática da espectroscopia Raman.

O mecanismo dos espalhamentos Rayleigh e Raman pode ser entendido em termos das transições ilustradas na Figura 4. Para sistemas com um *gap* eletrônico grande, como é comum para moléculas, a radiação incidente não é suficiente para promover uma excitação eletrônica, nem tampouco corresponde à diferença de energia entre dois níveis vibracionais. Assim, ao interagir com a radiação, a molécula é promovida a um estado virtual, de energia igual à do fóton (A). Este processo não é quantizado, podendo o estado inicial ser o primeiro estado vibracional excitado (B), por exemplo, de modo que os estados virtuais formam um contínuo (eles também variam conforme o comprimento de onda da radiação incidente).⁴⁹ Como não foi possível atingir um outro estado, a molécula decai devolvendo a radiação recebida com o mesmo comprimento de onda (C, ou em menor escala, D), caracterizando o espalhamento Rayleigh. Entretanto, pode ser que o fóton absorvido no estado fundamental decaia para o primeiro vibracional, com uma diferença de energia igual à dos níveis vibracionais, resultando em espalhamento de radiação de menor comprimento de onda (E, Raman, linha Stokes). Ou ainda, um decaimento proveniente da excitação de um estado vibracional excitado decai para o estado vibracional fundamental, e a energia do fóton espalhado é acrescida da diferença de energia vibracional (F, Raman, linha anti-Stokes). É fácil perceber que os decaimentos anti-Stokes ocorrem em proporção muito menor que os Stokes, entretanto, no caso de amostras fluorescentes, a observação das linhas anti-Stokes é mais útil, por sofrer menor interferência deste fenômeno.⁴⁹

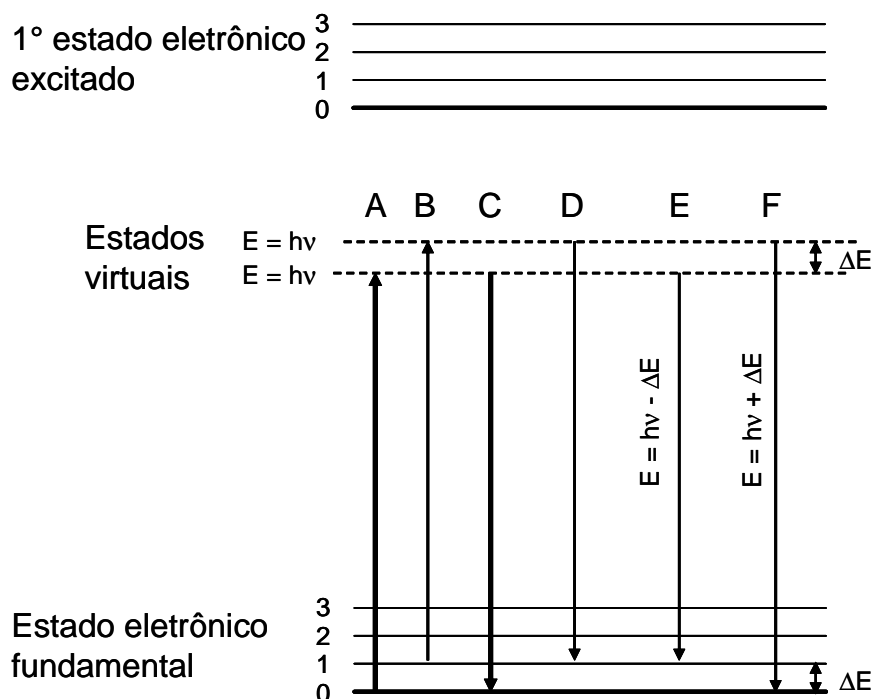


Figura 4 – Diagrama ilustrativo dos níveis de energia envolvidos nos espalhamentos Rayleigh e Raman. (A e B) absorção de energia, (C e D) espalhamento Rayleigh, (E) espalhamento Raman – Stokes, e (F) espalhamento Raman – anti-Stokes.

Esta técnica tem aplicações nas mais diversas áreas do conhecimento: os químicos a utilizam para identificar e até quantificar espécies em solução; os físicos a usam para estudar as propriedades da matéria em altas pressões e temperaturas; os criminalistas têm nela uma ferramenta versátil para analisar vestígios de cenas de crime ou a falsificação de obras de arte, entre muitas outras aplicações. O uso com fibras-ópticas ainda permite explorar locais de difícil acesso.

Na espectroscopia Raman os níveis de energia dos materiais são explorados através da análise da radiação espalhada. Apenas 1 em 10^7 dos fótons que atingem o material interagem com o mesmo, deixando parte de sua energia antes de ser espalhado, daí a necessidade de uma fonte intensa de radiação. Como os deslocamentos observados são pequenos, a monocromia da radiação incidente deve ser enfatizada para que se possa observá-los. Uma vantagem desta técnica em relação à espectroscopia no infravermelho é que a radiação utilizada pode estar totalmente na região do visível, evitando a necessidade de se usar material óptico transparente ao infravermelho. Pode-se inclusive obter espectros de substâncias em solução aquosa, uma vez que a água absorve bastante no infravermelho, mas não no visível. O laser de argônio utilizado neste trabalho emite em 514,5nm (ou seja, 19.436 cm^{-1}); em um experimento típico seriam observados picos até em 15.436 cm^{-1} (valor absoluto), ou 647,8nm, que está na região visível do espectro eletromagnético.

Basicamente, o requisito necessário para se observar um sinal na espectroscopia Raman é que a vibração correspondente promova uma variação na polarizabilidade (um tensor que determina a magnitude de distorção da nuvem eletrônica da molécula devida à presença de um campo elétrico). Assim, nesta técnica é possível observar vibrações de moléculas diatômicas homonucleares, o que não acontece no infravermelho.

De acordo com a teoria de grupo, um modo normal de vibração será ativo no espectro Raman se sua simetria for a mesma de uma forma quadrática (x^2 , xy , etc). Se a molécula possuir centro de inversão não poderá ser ativa no Raman e infravermelho simultaneamente. Porto *et al.* facilitaram a análise dos modos normais de vibração de cristais em termos da teoria de grupo através de várias tabelas de correlação para os 32 grupos pontuais possíveis.⁵⁰

2.5 Métodos teóricos

Os métodos de química computacional geram informações complementares aos dados experimentais sobre estrutura, propriedades e reações de substâncias, fazendo uso de computadores/supercomputadores.

Em geral eles se baseiam na solução da equação de Schrödinger para átomos e moléculas. As possibilidades variam de cálculos de distribuição eletrônica e de carga, geometria molecular no estado fundamental e excitado, superfícies de energia potencial, constantes de velocidade para reações elementares, e detalhes da dinâmica de colisões moleculares. As técnicas de química computacional são úteis para a determinação de propriedades inacessíveis experimentalmente e para auxiliar na interpretação de dados experimentais.

Segundo a teoria da Mecânica Quântica, as propriedades de um sistema estão contidas em uma função de onda que o descreve completamente. A equação de Schrödinger corresponde a aplicar o operador Hamiltoniano (que fornece a energia mecânica de um sistema) à função de onda, sendo esta uma auto-função deste operador, cujo auto-valor é a energia. A forma geral da equação de Schrödinger é dada a seguir (a), sendo que para sistemas que evoluem no tempo usa-se a equação dependente do tempo (b):

a) $H\psi = E\psi$;

$$b) H\psi = i\hbar \frac{\partial \psi}{\partial t},$$

onde ψ é a função de onda, $\hbar = h/2\pi$ (h é a constante de Planck e vale $6,63 \times 10^{-34}$ J·s), t o tempo, E a energia, e H o operador Hamiltoniano, dado pela expressão:

$$-\frac{\hbar^2}{2m} \nabla^2 + V$$

O primeiro termo corresponde à energia cinética das partículas e V é a energia potencial. O símbolo $\nabla^2 = \frac{\partial^2}{\partial x^2} + \frac{\partial^2}{\partial y^2} + \frac{\partial^2}{\partial z^2}$ é o operador Laplaciano, dado aqui em coordenadas cartesianas.

Para realizar os cálculos desejados faz-se uso de pacotes (programas) disponíveis gratuitamente (como o G.A.M.E.S.S. – General Atomic and Molecular Electronic Structure System)⁵¹ ou comerciais (como o Gaussian). Estes *softwares* podem ser usados em supercomputadores com vários processadores ou até em um computador pessoal, usando os sistemas Windows ou Linux (e suas variantes). Em geral cada pacote contém várias bases (conjunto de funções matemáticas – orbitais atômicos – que combinadas linearmente dão origem aos orbitais moleculares) e rotinas para realização de diversos tipos de cálculo com métodos diferentes. Em termos físicos as funções de base descrevem a distribuição eletrônica ao redor de um átomo ou molécula.

Os tipos de funções mais comuns são as de Slater (STO) e as gaussianas (GTF). Por possuírem propriedades que facilitam o cálculo para sistemas com muitos átomos (o produto de duas gaussianas em dois centros resulta em outra num terceiro centro), as gaussianas são preferidas. Em coordenadas cartesianas elas são expressas como:

$$g_{ijk} = N x^i y^j z^k e^{-\alpha r^2},$$

onde i , j , e k são inteiros positivos, α é o expoente do orbital, x , y , e z são as coordenadas cartesianas do núcleo considerado, e N uma constante de normalização.

A substituição de um STO por outros dois (ou três) com diferentes expoentes de orbital (neste caso, ζ) dá origem às bases conhecidas como duplo (triplo)-zeta, DZ (TZ). Existem também bases que usam dois ou mais STOs para descrever as camadas de valência e apenas um para as camadas internas, conhecidas como *split-valence* (por ex., duplo (triplo)-zeta de valência, V(T)DZ).

Também é possível substituir uma função de Slater (mais precisa) por gaussianas contraídas, isto é, a combinação de algumas gaussianas primitivas com os mesmos expoentes

i , j , e k mas diferentes α . Tomando como exemplo a base 6-31G(d,p), tem-se que os orbitais internos são descritos por uma gaussiana contraída de seis primitivas, e as camadas de valência são descritas por duas contrações, uma com três primitivas e a outra com uma. Os termos entre parêntese significam que foram adicionadas funções de polarização, para garantir maior flexibilidade de forma à função de onda, incluindo orbitais d para átomos que não o hidrogênio (poderia ser usado um asterisco, 6-31G*), e p para os hidrogênios (adiciona-se um asterisco a mais, 6-31G**).

Alguns destes cálculos são conhecidos como *de primeiros princípios (ab initio)* por não se basearem em dados experimentais, exceto os valores de constantes fundamentais, como a constante de Planck, o raio de Bohr, a massa do elétron, o número de Avogadro, a velocidade da luz no vácuo, entre outras. Cálculos *ab initio* de estrutura eletrônica molecular apresentam 4 fontes de erro,⁵² sendo que, na ausência de átomos pesados, as principais são (a) e (b):

- a) negligência, ou tratamento incompleto, da correlação eletrônica;
- b) as bases utilizadas, por sua natureza, não são completas;
- c) efeitos relativísticos;
- d) desvios da aproximação de Born-Oppenheimer (desprezível no estado fundamental).

O método Hartree-Fock de campo auto-consistente (HF-SCF) constitui a base para o uso de orbitais atômicos e moleculares em sistemas de muitos elétrons. A função de onda para o átomo de hidrogênio é conhecida com exatidão, e para o hélio e o lítio foram calculadas funções de onda bastante precisas. Para átomos com mais elétrons o método HF é usado para calcular uma função de onda *aproximada* que servirá para encontrar uma boa função de onda.

Entretanto, cálculos HF superestimam a energia de repulsão eletrônica, considerando termos entre um elétron e uma nuvem formada pelos demais, ou seja, não considera a correlação eletrônica adequadamente. Um tratamento melhor pode ser realizado basicamente de três maneiras: usando as distâncias intereletrônicas de forma explícita como variáveis na equação de Schrödinger; usando teoria de perturbação; incluindo configurações eletrônicas além do estado fundamental na função de onda.⁵³ A primeira torna-se impraticável senão para sistemas bem pequenos. O método de Møller–Plesset faz uso da teoria de perturbação, em várias ordens (MPn, onde n representa a ordem). Já a inclusão de outras configurações eletrônicas na função de onda forma a base dos métodos de interação de configuração (*configuration interaction*, CI).

Para uma molécula com muitos elétrons a função de onda contém mais informação que o necessário, e peca pela falta de significado físico. A teoria do funcional de densidade (DFT) surgiu na busca por funções com menos variáveis que a função de onda e que pudessem ser usadas para calcular a energia e outras propriedades.

Moléculas com um estado fundamental não degenerado têm a energia deste estado, função de onda e todas as outras propriedades eletrônicas moleculares, unicamente determinadas pela densidade de probabilidade eletrônica do estado fundamental $\rho_0(x,y,z)$, uma função de apenas três variáveis.⁵⁴ Diz-se então que a energia eletrônica do estado fundamental (E_0) é um funcional de ρ_0 .

O método para calcular E_0 a partir de ρ_0 , e encontrar ρ_0 antes de se encontrar a função de onda veio logo em seguida, e é denominado método Kohn-Sham (KS).⁵⁵ A princípio este método pode fornecer resultados exatos, mas como suas equações contêm um funcional desconhecido que deve ser aproximado, a formulação KS da DFT produz resultados aproximados.

Algumas aproximações comuns são a de densidade local (Local-Density Approximation – LDA), de densidade-spin local (Local-Spin-Density Approximation – LSDA) e as que utilizam funcionais híbridos e corrigidos por gradiente, como a de gradiente generalizado (generalized-gradient approximation – GGA).

A primeira (LDA) é adequada ao modelo de gás de elétrons uniforme, onde ρ varia muito lentamente com a posição. A segunda (LSDA) funciona melhor para moléculas de camada aberta (elétrons desemparelhados) e geometrias moleculares próximas da dissociação. Por fim, a terceira (GGA) leva em consideração a variação da densidade eletrônica com a posição.

O funcional utilizado neste trabalho é do tipo híbrido, que mistura funcionais LSDA com expressões corrigidas por gradiente. Trata-se do B3LYP, ou Becke3 (funcional de Becke de três parâmetros),^{56,57} LYP (funcional de correlação de Lee-Yang-Parr),⁵⁸ logo, utilizando a aproximação GGA.

Existem ainda métodos semiempíricos, onde se usam valores experimentais para orientar os cálculos, e os de mecânica molecular, que tratam os sistemas classicamente, considerando as ligações como molas em termos de constantes de força para os estiramentos e deformações, entre outros parâmetros.

Entre as propriedades mencionadas, passíveis de serem calculadas, estão as relacionadas aos modos vibracionais, de onde se obtêm as frequências de vibração de

moléculas ou cristais. Inicialmente é preciso descrever o sistema de interesse em coordenadas adequadas e realizar um cálculo de minimização de energia para encontrar a geometria mais estável. A partir desta geometria pode-se fazer um cálculo das constantes de força das ligações, e então encontrar as frequências de vibração no infravermelho, com suas respectivas intensidades. Adicionalmente, partindo da matriz das constantes de força, pode-se também calcular as atividades Raman das vibrações. A qualidade dos resultados obtidos dependerá das bases utilizadas para o cálculo, sendo que há um compromisso entre o tamanho da base e o custo computacional (memória, tempo) do cálculo.

Outros programas podem ser utilizados para visualizar graficamente os modos de vibração calculados, o que auxilia bastante no momento de atribuir as bandas observadas experimentalmente. Deve-se, entretanto, tomar o cuidado de ajustar o espectro calculado com o experimental através de um fator de escala de frequências obtido após casar as frequências “conhecidas” com as calculadas.

Ainda, é possível estudar os efeitos de interação do laser com o sistema. Em um campo conhecido como femtoquímica, a observação de vibrações moleculares, bem como a formação e quebra de ligações, pode ser feita em tempo real (na escala de 10^{-15} s).^{59,60,61} Pulsos de laser emitindo na região do infravermelho, nesta escala de tempo, podem ser especialmente adaptados (com campo e frequência específicos) para preparar uma ligação em qualquer estado vibracional, incluindo aqueles próximos do limite de dissociação.^{62,63} Quebras seletivas de ligação em sistemas simétricos, bem como assimétricos, já foram realizadas teoricamente com sucesso pela combinação de pulsos na região do infravermelho e ultravioleta.^{64,65}

“O fracasso é a chave para o sucesso; cada erro nos ensina alguma coisa.”

(Morihei Ueshiba)

3 PARTE EXPERIMENTAL

Neste capítulo é feita uma descrição dos procedimentos experimentais utilizados nesta Tese bem como é fornecida uma descrição dos equipamentos com os quais as várias medidas experimentais foram efetivadas. Adicionalmente, uma breve discussão de como foram realizados os cálculos das frequências de vibração e os cálculos de dinâmica quântica é fornecida.

3.1 Crescimento dos cristais

Topiramato, com grau de pureza de 99,7 %, foi gentilmente cedido pela Janssen-Cilag Farmacêutica S.A. (lote 05W0237) e usado sem tratamento adicional.

Cristais de topiramato foram obtidos através do método de evaporação lenta do solvente. A solubilidade do topiramato em água à 25 °C é de 9,8 mg/mL. Dissolvendo-se 200 mg de topiramato em 20 mL de água destilada, à temperatura ambiente (28 °C), tem-se uma solução saturada com corpo de fundo, o qual é dissolvido mediante leve aquecimento. A solução resultante é filtrada para um outro béquer de 50 mL, para evitar pontos de nucleação. Coberto com filme plástico perfurado, o béquer é deixado sobre uma mesa antivibração, a uma temperatura de 20 °C. Com a diminuição da temperatura e a evaporação do solvente, gradativamente a solubilidade diminui, desestabilizando a solução, e dando início à nucleação. Eventualmente podem se formar mais de um núcleo, dificultando o crescimento de um único cristal, mas gerando sementes que podem ser utilizadas em cristalizações posteriores. Neste caso, a semente é adicionada a uma solução saturada, e a deposição de sólido pela diminuição da solubilidade promove seu crescimento.

Para o caso específico do topiramato, o material de investigação desta Tese, os cristais foram obtidos com relativa facilidade, tomando-se apenas o cuidado de retirá-los da solução caso a ocorrência de múltiplas nucleações restringissem o espaço de crescimento. Em geral os cristais apresentaram a forma de paralelepípedo, mas foi possível observar alguns com tendência a hexagonal, sendo bastante transparentes. Na Figura 5 é apresentada uma foto

de um dos frascos utilizados durante o crescimento de uma semente, e ao lado um monocristal, crescido em aproximadamente duas semanas, sobre uma régua.

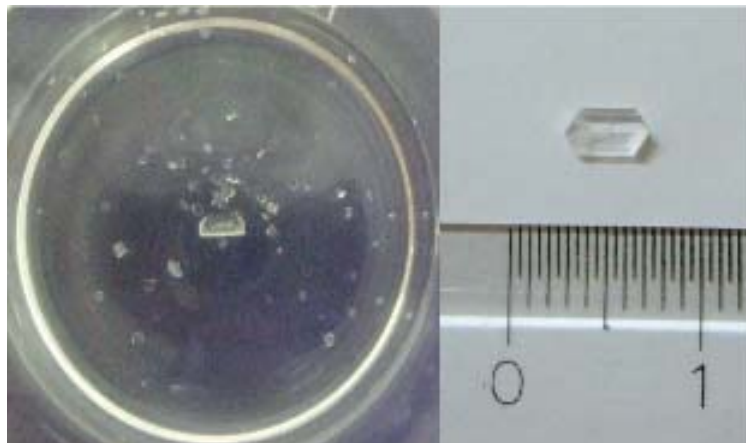


Figura 5 – Cristais de topiramato em crescimento (esquerda), e cristal selecionado sobre uma escala em cm (direita).

3.2 Caracterização

As amostras utilizadas neste trabalho foram caracterizadas por difratometria de raios-X e espectroscopias vibracionais infravermelho/Raman por transformada de Fourier (FT-IR/FT-Raman), conforme apresentado a seguir.

3.2.1 Difração de raios-X

O difratograma de raios-X do topiramato foi coletado em um difratômetro Rigaku D/MAX 2500, utilizando geometria $\theta - 2\theta$, fonte de ânodo rotatório, radiação $\text{Cu-K}\alpha$ ($1,542\text{\AA}$) e detector de cintilação. Um cristal foi macerado diretamente sobre o porta-amostra, e os dados de difração cobrindo a região $5^\circ < 2\theta < 75^\circ$ foram registrados em um microcomputador.

3.3.2 FT-Raman

O espectro de espalhamento Raman por transformada de Fourier (FT-Raman) do topiramato foi obtido em um espectrômetro Bruker, modelo RFS 100/S, tendo como fonte de excitação um laser de Nd:YAG emitindo em 1064 nm, com 150 mW de potência de saída. A resolução espectral foi ajustada em 4 cm^{-1} , e a relação sinal/ruído foi otimizada fazendo-se 60 varreduras na faixa de número de onda de 70 cm^{-1} a 4000 cm^{-1} .

3.2.3 FT-IR

O espectro de infravermelho por transformada de Fourier (FT-IR) foi obtido em um espectrômetro Bruker, modelo EQUINOX 55, utilizando resolução espectral de 4 cm^{-1} . Pastilhas de KBr foram preparadas com a amostra em pó, e sem, para servir de “branco”. A relação sinal/ruído foi otimizada fazendo-se 60 varreduras na faixa de número de onda de 3500 cm^{-1} a 400 cm^{-1} .

3.3 Medidas de espalhamento Raman

Os espectros Raman foram obtidos em um espectrômetro Jobin-Yvon T64000, utilizando um laser de argônio (Coherent, Inc.) emitindo em 514,5 nm como fonte de excitação. Sempre que o laser era ligado, fazia-se uma calibração do equipamento utilizando uma pastilha de silício e verificando a banda vibracional centrada em 521 cm^{-1} . Um diagrama ilustrando a disposição dos equipamentos é apresentado na Figura 6.

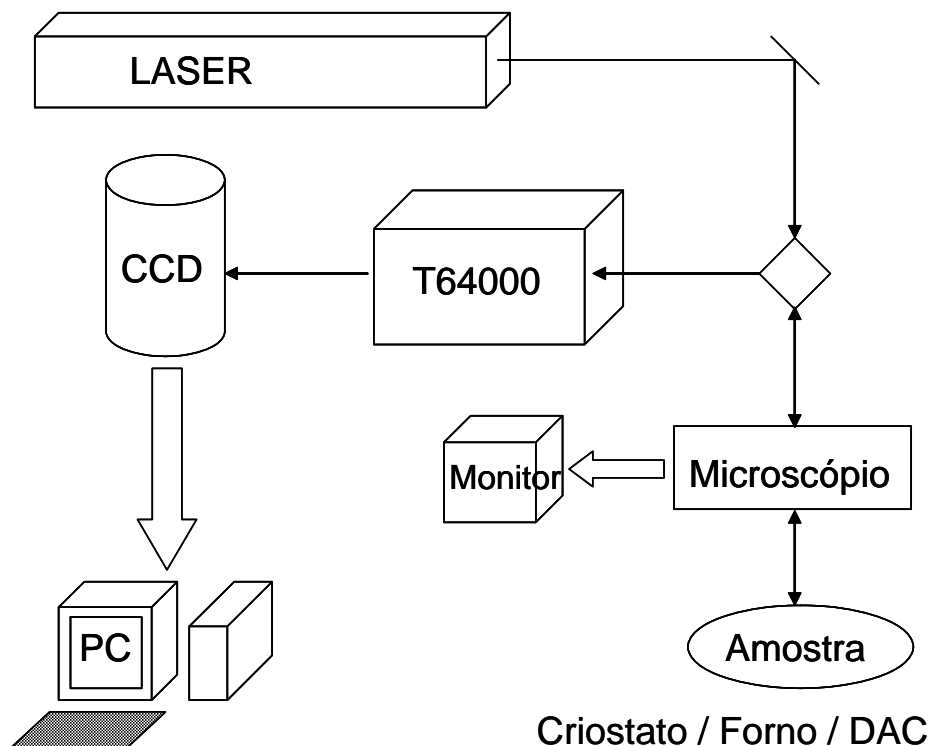


Figura 6 – Diagrama esquemático com a disposição dos equipamentos utilizados para espectroscopia Raman.

Para promover a diminuição da temperatura da amostra foi utilizado um criostato marca APD, modelo DE-202A, acoplado a um controlador de temperatura Lakeshore 330.

Para a obtenção dos espectros a altas pressões foi utilizada uma cela de bigornas de diamantes (DAC, *diamond anvil cell*), ilustrada na Figura 7. Esta possui uma base onde se encontra um diamante ao fundo de um cilindro, e este recebe um pistão que segura o segundo diamante alinhado com o primeiro. Entre eles é posicionada uma gaxeta de aço, contendo um furo alinhado com os diamantes, no qual é colocada a amostra juntamente com um pequeno grão de rubi. Devido ao fato da amostra ser solúvel na mistura metanol/etanol 4:1, usualmente usada como meio hidrostático, óleo mineral (Nujol®) foi utilizado para transmitir a pressão. A pressão é aplicada mediante o aperto de um parafuso que impulsiona uma alavanca e desloca o pistão contra a base.

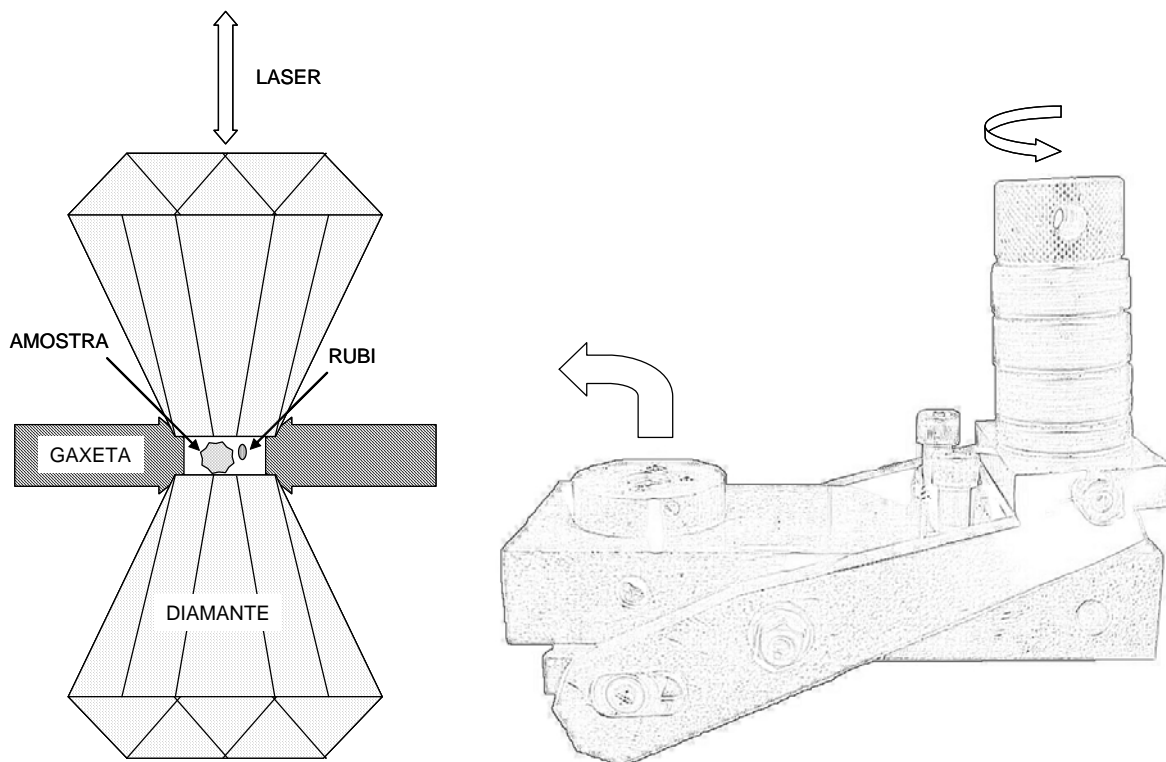


Figura 7 – Ilustração da célula de pressão utilizada nos experimentos.

3.3.1 Obtenção dos espectros a temperatura e pressão ambientes

A amostra, em pó, foi posicionada sobre uma lâmina de vidro na mesa do microscópio. O laser, com uma potência de saída de 200 mW, atinge a superfície da amostra focalizado por uma lente com fator de aumento de 100x, e a radiação retroespalhada é direcionada para o sistema de detecção por um conjunto de espelhos. A relação sinal/ruído foi otimizada fazendo-se 10 varreduras de 30 s por região, compreendendo as seguintes faixas de números de onda:

- a) 50 – 670 cm^{-1}
- b) 670 – 1200 cm^{-1}
- c) 1200 – 1500 cm^{-1}
- d) 2650 – 3100 cm^{-1}
- e) 3060 – 3430 cm^{-1}

Para evitar que o laser queimasse a amostra, o ponto de foco (*spot*) foi mudado a cada região considerada.

3.3.2 Obtenção dos espectros a baixas temperaturas e pressão ambiente

Os espectros de espalhamento Raman a baixas temperaturas foram obtidos mediante uma adaptação no equipamento, de modo a posicionar o criostato sob o microscópio. O laser teve a potência de saída ajustada para 300 mW, foi focalizado através de uma lente com fator de aumento de 20x, e a relação sinal/ruído foi otimizada fazendo-se 8 varreduras de 40 s por região, e para cada temperatura, compreendendo as seguintes faixas de números de onda:

- a) 50 – 700 cm^{-1}
- b) 670 – 1280 cm^{-1}
- c) 1250 – 1700 cm^{-1}
- d) 2500 – 2970 cm^{-1}
- e) 2950 – 3390 cm^{-1}
- f) 3365 – 3500 cm^{-1}

As temperaturas consideradas, em Kelvin, foram: 266, 237, 208, 174, 145, 111, 83, 52 e 16. Após cada temperatura ser atingida, aguardava-se alguns minutos e reajustava-se o foco antes de se iniciar uma nova aquisição.

3.3.3 Obtenção dos espectros a altas temperaturas e pressão ambiente

Espectros Raman foram obtidos nas seguintes temperaturas, em K: 309, 318, 333, 353 e 373, atingidas por meio de um forno adaptado sob o microscópio. O laser, operando com 200 mW de potência de saída, foi focalizado com uma lente de fator de aumento de 20x, e 5 acumulações de 40 s foram realizadas por região em cada temperatura para otimizar a relação sinal ruído.

3.3.4 Obtenção dos espectros a temperatura ambiente e altas pressões

Novamente foi utilizada a lente com fator de aumento de 20x, e a potência do laser foi ajustada para 500 mW na saída, correspondendo a 6,8 mW no foco. Após cada aperto, aguardava-se cerca de 10 minutos, fazia-se uma medida do espectro do rubi, com a janela espectral centrada em 5040 cm^{-1} , tempo de acumulação de 5s e 5 repetições. Então iniciava-se a aquisição do espectro da amostra, otimizando a relação sinal/ruído pela realização de 5 acumulações de 200 s por região.

Devido ao intenso sinal do diamante em 1332 cm^{-1} , e à baixa intensidade do sinal na região acima de 3000 cm^{-1} , foram considerados apenas os seguintes intervalos espectrais:

- a) $50 - 670\text{ cm}^{-1}$
- b) $670 - 1200\text{ cm}^{-1}$
- d) $2600 - 3110\text{ cm}^{-1}$

3.4 Medidas de TGA/DTA/DSC

As curvas de análise termogravimétrica (TGA) e análise térmica diferencial (DTA) foram obtidas em um equipamento TA Instruments, modelo SDT Q600. 5,986 mg de topiramato foram colocados em uma panela de platina, que permaneceu aberta e foi aquecida inicialmente de 22 a $990\text{ }^{\circ}\text{C}$, com rampa de aquecimento de $10\text{ }^{\circ}\text{C}/\text{min}$, sob fluxo de nitrogênio de $100\text{ mL}/\text{min}$ (atmosfera não oxidativa). Posteriormente, em um novo experimento, explorou-se a faixa de temperatura de 19 a $350\text{ }^{\circ}\text{C}$, com rampa de aquecimento de $2\text{ }^{\circ}\text{C}/\text{min}$ e 1,692 mg de topiramato, nas mesmas condições não oxidativas.

A calorimetria exploratória diferencial (DSC) foi realizada em um equipamento TA Instruments, modelo Q10, com 4,500 mg de amostra em panela de alumínio aberta, sob fluxo de $100\text{ mL}/\text{min}$ de nitrogênio em diferentes condições:

- a) aquecimento de 20 a $135\text{ }^{\circ}\text{C}$;
 - b) resfriamento de 135 a $80\text{ }^{\circ}\text{C}$;
 - c) re-aquecimento de 80 a $135\text{ }^{\circ}\text{C}$;
- sempre com variação de $5\text{ }^{\circ}\text{C}/\text{min}$.

3.5 Tratamento computacional

Com o intuito de complementar os dados experimentais, bem como auxiliar em sua interpretação, cálculos e simulações relacionados ao topiramato foram realizados, como descrito a seguir.

3.5.1 Cálculo das freqüências de vibração

As freqüências de vibração da molécula de topiramato foram calculadas usando a teoria do funcional de densidade (DFT), implementada no pacote *Gaussian*.⁶⁶ Em geral, este método fornece uma melhor concordância dos valores calculados com os experimentais, além de apresentar boa precisão nos resultados de intensidades Raman.⁶⁷ No arquivo de entrada foi indicada a geometria da molécula no cristal, que foi ajustada para um mínimo de energia, para então passar ao cálculo de freqüências, utilizando o funcional de troca de 3 parâmetros de Becke (B3),^{56,57} em conjunto com o funcional de correlação de Lee-Yang-Parr (LYP),⁵⁸ e empregando a base 6-31G(d,p).

As freqüências obtidas teoricamente foram ajustadas às experimentais, e um fator de escala (λ , número pelo qual as freqüências calculadas são multiplicadas) apropriado foi calculado segundo procedimento empregado na literatura, que consiste em minimizar os resíduos (Δ) por um procedimento de mínimos quadrados:⁶⁸

$$\Delta = \sum_i (\lambda \omega_i^{\text{teórico}} - \tilde{\nu}_i^{\text{exp}})^2$$
, onde $\omega_i^{\text{teórico}}$ e $\tilde{\nu}_i^{\text{exp}}$ são as i -ésimas freqüências (em cm^{-1}), teórica e experimental, respectivamente.

O fator de escala é então calculado como:

$$\lambda = \sum_i \omega_i^{\text{teórico}} \tilde{\nu}_i^{\text{exp}} / \sum_i (\omega_i^{\text{teórico}})^2$$
, o qual, após otimizado, entra no cálculo dos resíduos minimizados para cada modo:

$$\Delta_{\min} = (\lambda \omega_i^{\text{teórico}} - \tilde{\nu}_i^{\text{exp}})^2$$

Esta otimização se dá pelo reajuste da combinação das frequências calculadas e experimentais, repetidamente, até que o erro seja mínimo. Deve-se, entretanto, verificar se frequências reconhecidamente incompatíveis não estão sendo combinadas (como pode ocorrer se apenas os valores numéricos forem considerados).

Por fim, o erro quadrático médio (rms) é calculado pela relação:

$$rms = \sqrt{\sum_1^n \Delta_{\min} / n}, \text{ onde } n \text{ corresponde ao número de modos.}$$

3.5.2 Simulação da fotodissociação

Para os cálculos de dinâmica quântica a molécula de topiramato foi seccionada entre o anel pirano e o grupo metileno externo, e a este foi adicionado um hidrogênio para satisfazer a valência do carbono. A molécula resultante, apresentada na Figura 8, foi chamada de metilsulfamato, e teve sua geometria otimizada ao nível de teoria MP2,⁶⁹ com a base 6-31G(d,p). O ângulo diedro C-O-S-N, inicialmente calculado como 179,9886°, foi forçado a 180 ° a fim de tirar proveito da simetria C_s .

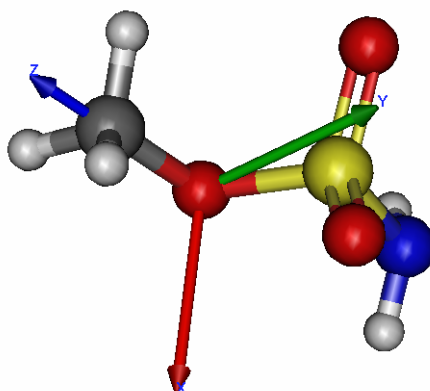


Figura 8 – Modelo da molécula de metilsulfamato, com os eixos cartesianos indicados.

A geometria foi orientada de modo a ter o oxigênio na origem e o grupo metil no eixo Z positivo, tal que os átomos H-C-O-S-N encontram-se no plano YZ. A curva de energia potencial da ligação C-O foi calculada utilizando o programa MOLPRO.⁷⁰ Empregando o método de espaço ativo completo (CAS),⁷¹ com a base VDZ, os orbitais que compõem o espaço ativo foram identificados. Este é um método multiconfiguracional, capaz de descrever di-radicaís pela otimização dos coeficientes dos orbitais na função de onda, além dos

coeficientes de interação de configuração (CI). Em seguida foram realizados cálculos de interação de configuração multireferenciada (MRCI, *multireference configuration interaction*), utilizando estes orbitais e a mesma base, de onde se extraíram valores de energia (com correções de Davidson) para comprimentos de ligação C-O de 50 a 0,8 Å.⁷² Foi tomado o cuidado de utilizar a função de onda resultante de um cálculo naquele imediatamente subsequente (desta forma garante-se que os orbitais desejados sejam utilizados). Também foram extraídos os valores dos momentos de dipolo correspondentes. O valor da energia de dissociação indicado nesta curva foi comparado a cálculos de energia dos fragmentos metil e sulfamato a nível de teoria MP2, bem como a valores experimentais semelhantes.

Os níveis vibracionais, até o limite de dissociação da ligação, foram calculados resolvendo-se a equação de Schrödinger nuclear independente do tempo,⁷³ tendo como potencial a curva obtida anteriormente, e considerando a massa reduzida entre os grupos metil e sulfamato, de 12,997 unidades de massa atômica. O programa utilizado para tal faz uso do método do Hamiltoniano em Grade de Fourier,^{74,75} cujos princípios são descritos no Apêndice B. Os tamanhos de grade utilizados variavam em número de pontos de 2⁶ (64) a 2¹¹ (2048), e abrangiam a curva de potencial entre 0,8 e 8,0 Å.

Os valores dos momentos de dipolo de transição entre os níveis vibracionais foram calculados e utilizados para calcular o componente referente à interação do laser com a molécula na equação de Schrödinger dependente do tempo, segundo a aproximação semiclássica:

$$H_0|\psi_n\rangle = E_n|\psi_n\rangle$$

$$H_0 = T + V(r), \quad T = \frac{p^2}{2m}$$

$$\mu_{fi} = \langle \psi_f | \mu(r) | \psi_i \rangle$$

$$i\hbar \frac{\partial}{\partial t} |\Psi(r,t)\rangle = [H_0(r) - \mu(r) \cdot E(t)] |\Psi(r,t)\rangle,$$

onde H_0 é o Hamiltoniano independente do tempo, composto pelos termos de energia cinética (T) e potencial (V). A energia cinética é função do momento (p) e massa reduzida do sistema (m). Cada nível vibracional (n) corresponde a um autovetor (função de onda) ψ_n com energia E_n . O campo elétrico do laser é representado por $E(t)$, e acopla ao dipolo μ , calculado para as combinações de níveis inicial (i) e final (f). $\Psi(r,t)$ é o pacote de onda decorrente da interação com o laser.

O laser utilizado foi gerado analiticamente como uma função cosseno em um envelope seno ao quadrado, com campo máximo E_0 , duração (τ) de 500 fs, e frequência ω . Pulsos subseqüentes foram adicionados com uma faixa de sobreposição aos anteriores.

$$E(t) = E_0 \cdot \sin^2\left(\frac{\pi \cdot t}{\tau}\right) \cdot \cos(\omega \cdot t)$$

Considerando processos de vários fótons, a frequência do laser (numericamente igual à energia em unidades atômicas) é calculada pela relação a seguir, onde f e i referem-se aos estados final e inicial:

$$\omega_{fi} = \frac{\omega_f - \omega_i}{f - i}$$

O nível mais populado ao fim de um pulso era escolhido como inicial para a busca do pulso seguinte. A frequência e o campo dos pulsos são ajustados de modo a atingir uma distribuição o mais estreita possível ao redor do nível mais alto possível.

A população dos níveis vibracionais ($P_i(t)$) após cada interação com o laser é calculada pela sobreposição de cada autovetor com o pacote de onda resultante.

$$P_i(t) = \left| \langle \psi_i(r) | \Psi(r, t) \rangle \right|^2 .$$

“Uma vez eliminado o impossível, o que quer que reste, por mais improvável que seja, deve ser a verdade.”

(Sherlock Holmes, por Sir Arthur Conan Doyle)

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Neste capítulo são apresentados e discutidos os resultados das pesquisas sobre o topiramato. São apresentadas as análises de difração de raios-X, espectroscopias Raman, FT-IR, FT-Raman, DFT, análises térmicas e dinâmica quântica, bem como as conclusões oriundas da avaliação destes vários métodos.

4.1 Difração de raios-X

Os cristais de topiramato pertencem ao sistema cristalino ortorrômbico, grupo espacial $P2_12_12_1$, e seus parâmetros de célula são: $a = 7,2497(4) \text{ \AA}$, $b = 11,0007(6) \text{ \AA}$, $c = 19,6291(12) \text{ \AA}$, $\beta = 90^\circ$, e $Z = 4$.⁷⁶ Com estes dados foi possível calcular (ver Apêndice A) os planos responsáveis pelas reflexões mais importantes do difratograma apresentado na Figura 9, corroborando a obtenção de cristais com estrutura cristalina ortorrômbica.

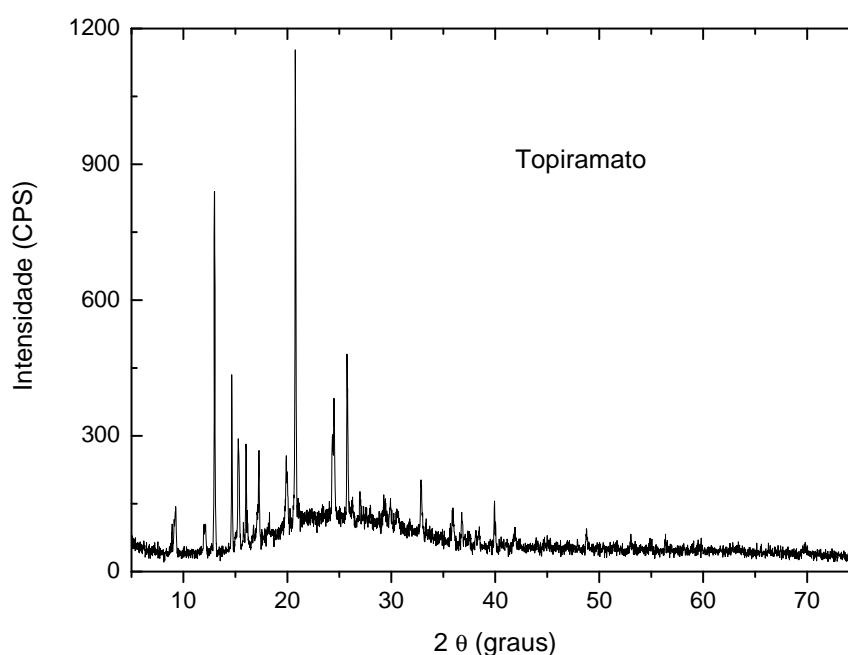


Figura 9 – Difratograma de raios-X do topiramato (crystal macerado)

Utilizando o programa Mercury® e dispondo do arquivo CIF (*Crystallographic Information File*, formato comumente utilizado para troca de informações em cristalografia, disponível em bases de dados da área)* referente à estrutura do topiramato, é possível calcular o difratograma previsto para o pó, apresentado na Figura 10.

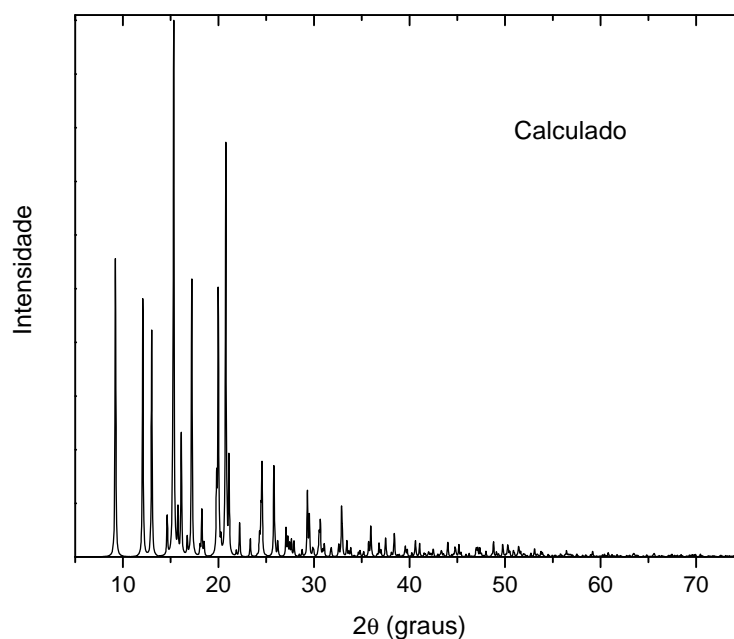


Figura 10 – Difratograma calculado para o topiramato em pó, utilizando o programa Mercury®.

O desvio na linha base observado no difratograma experimental ao redor de 25° pode ser atribuído ao fato da amostra ter sido macerada sobre o suporte, o que possivelmente levou alguns cristais a passarem ao estado amorfo; a algum efeito de orientação preferencial resultante da maceração; ou ainda, ao substrato utilizado para fixação.

Os picos observados no difratograma foram comparados por inspeção com os valores calculados e estão listados na Tabela 1 a seguir:

* Um exemplo é a Cambridge Crystallographic Data Centre, que também disponibiliza programas afins no endereço: www.ccdc.cam.ac.uk

Tabela 1 – Planos de difração associados aos picos do difratograma de raios-X do topiramato.

2 θ	I _{rel} / %	<i>hkl</i>	2 θ	I _{rel} / %	<i>hkl</i>	2 θ	I _{rel} / %	<i>hkl</i>
8,87	2		40,57	2	2 2 6	58,48	1	
9,20	13	0 1 1	40,74	1	3 2 0	58,98	1	0 7 1
12,05	9	0 1 2	41,10	3		59,52	2	3 2 9
13,01	76	1 0 1	41,73	0		59,84	1	2 4 9
14,66	30	1 1 0	41,87	6	3 2 2	60,46	1	1 7 1
15,30	28	1 1 1	42,29	2	2 4 2	60,76	1	3 4 7
16,04	19	0 2 0	42,45	1	1 3 7	61,15	1	
17,24	19	1 1 2	42,86	1		61,65	1	
19,93	28	1 1 3	43,31	1	1 0 9	61,91	1	
20,78	100	1 2 1	44,00	2	3 0 5, 2 2 7	62,22	1	2 5 8
23,39	3	1 1 4	44,71	2	0 2 9	62,53	1	
24,45	33	1 2 3	45,01	2		62,86	2	1 0 13
25,38	2		45,30	2	2 4 4	63,38	2	2 3 11
25,77	38	1 0 5	45,92	1	3 3 2	63,79	1	0 7 5
26,25	5	2 0 2	46,17	1		64,44	1	5 0 1
27,00	7	1 1 5	46,93	2	1 5 4	64,84	1	2 7 1
27,59	2	1 3 1	47,44	1		65,22	1	1 7 5
27,94	3	0 2 5	47,94	2	2 3 7	65,55	2	2 5 9
28,80	1	1 3 2	48,80	6	3 3 4, 1 1 10	66,32	2	4 2 8
29,34	7	2 1 3	49,33	1	2 5 2, 0 2 10	66,96	1	
29,91	6	2 2 1, 1 0 6	49,76	2	3 2 6	67,20	1	
30,60	5	1 2 5	50,40	2	3 3 5	67,48	1	5 2 2
31,08	1	1 1 6	50,91	1		67,82	1	
31,77	2	2 1 4	51,39	2	1 6 0	68,12	1	1 0 14
32,50	1		51,75	2	0 6 3	68,55	1	3 6 5
32,89	14	0 4 1	52,16	1		69,50	1	
33,39	1	0 3 5	53,06	5	2 0 10	69,83	3	1 7 7
33,90	1	0 4 2	53,48	1		70,40	1	
34,82	1	2 2 4	53,80	1		70,85	1	
35,92	8	0 2 7	54,06	1	2 5 5	71,22	2	0 8 4
36,80	8	0 3 6	54,53	1	1 3 10	71,77	1	3 2 12
37,11	1		54,93	3	1 6 4	72,37	1	3 7 2
37,50	3	3 0 1	55,09	1		73,10	1	2 5 11
38,14	3	3 1 0	56,36	2		73,56	1	1 0 15
38,43	4	3 1 1	56,51	2		74,03	1	3 0 13
38,99	1	1 3 6	56,91	1	0 1 12	74,70	1	3 3 12
39,50	2	2 3 4	57,48	1	4 3 2			
39,95	11		58,13	1	2 6 3			

Com o mesmo programa pode-se também construir a célula unitária, apresentada na Figura 11 com as 4 moléculas participantes. Um fato interessante de ser notado é com relação à orientação das moléculas. Considerando a molécula central da célula unitária, pode-se imaginar uma linha atravessando-a paralelamente ao eixo *c*, de modo que o grupo

sulfamato fica à esquerda e os anéis à direita. Esta orientação é mantida para moléculas em uma mesma linha, e invertida (sulfamato à direita e anéis à esquerda) nas linhas adjacentes.

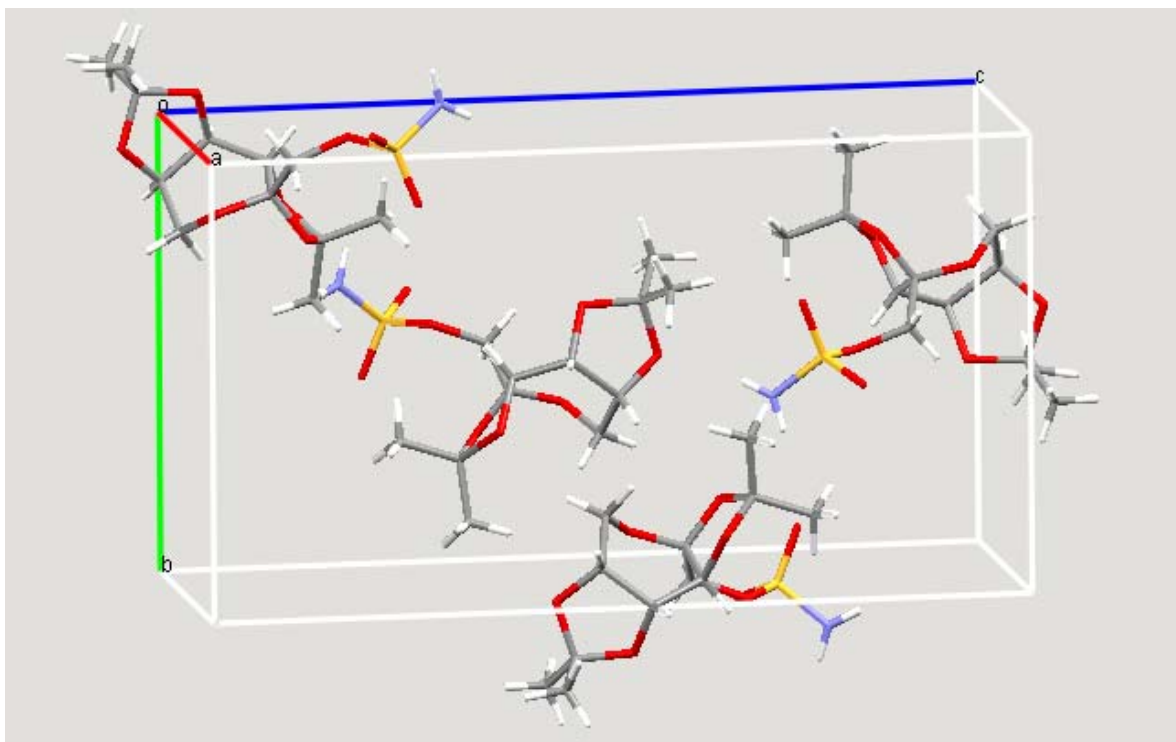


Figura 11 – Célula unitária do topiramato.

Uma dessas linhas é reproduzida na Figura 12, onde se pode perceber ainda que as ligações de hidrogênio formadas pela molécula, do tipo N-H \cdots O, são assimétricas, isto é, apenas um dos hidrogênios do grupo amino está envolvido em ligação de hidrogênio. O segundo hidrogênio interage com um oxigênio do grupo sulfamato de outra linha através de forças de van der Waals (não mostradas para maior clareza).

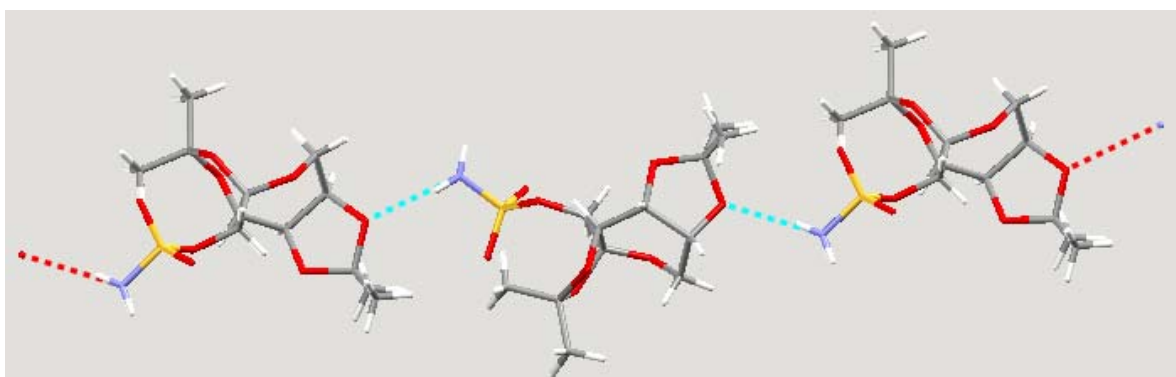


Figura 12 – Moléculas de topiramato dispostas como na célula unitária, com ligações de hidrogênio mostradas pelas linhas tracejadas.

4.2 Espectros vibracionais (FT-Raman/IR, Raman, DFT)

No estudo de espectroscopia vibracional por espalhamento Raman foram obtidos espectros usando a técnica FT-Raman, à temperatura e pressão ambiente, de amostras de topiramato em três condições: monocristal, cristal macerado e em pó. Os respectivos espectros podem ser vistos na Figura 13.

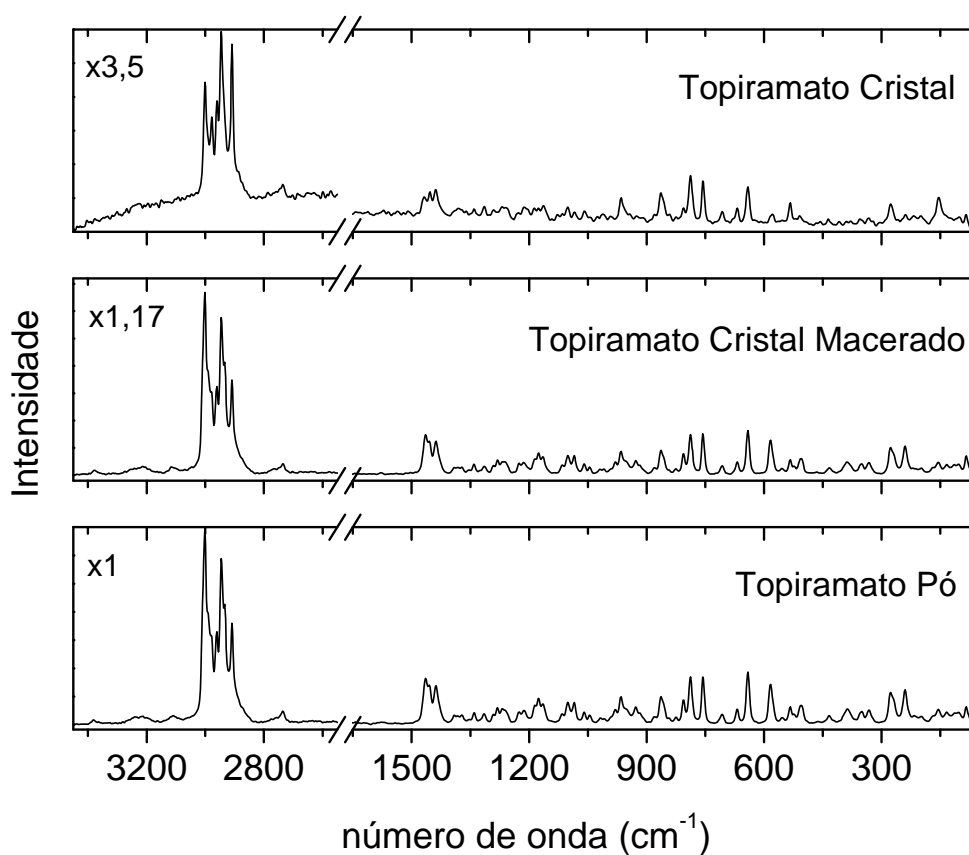


Figura 13 – Espectros FT-Raman do topiramato cristal, cristal macerado e pó.

Algumas mudanças podem ser observadas entre o espectro do monocristal e os outros dois, sendo estes últimos essencialmente idênticos, confirmando a cristalinidade do topiramato mesmo em pó. Devido ao sinal mais intenso, o espectro do pó foi escolhido para identificar os picos através do programa PeakFit®. Para isso o espectro é seccionado em partes, e cada uma passa por um ajuste de linha base, para então, utilizando o método de minimização de resíduos, ajustar cada pico a uma função Lorentziana, extraindo os parâmetros amplitude, área e largura à meia altura do pico.

Para comparação, nas Figuras 14 e 15 são apresentados os espectros Raman, após ajuste da linha base, e infravermelho (FT-IR), compreendendo as regiões de baixas e altas frequências, respectivamente. Entre 1650 e 2600 cm^{-1} não são vistos modos ativos nos espectros vibracionais.

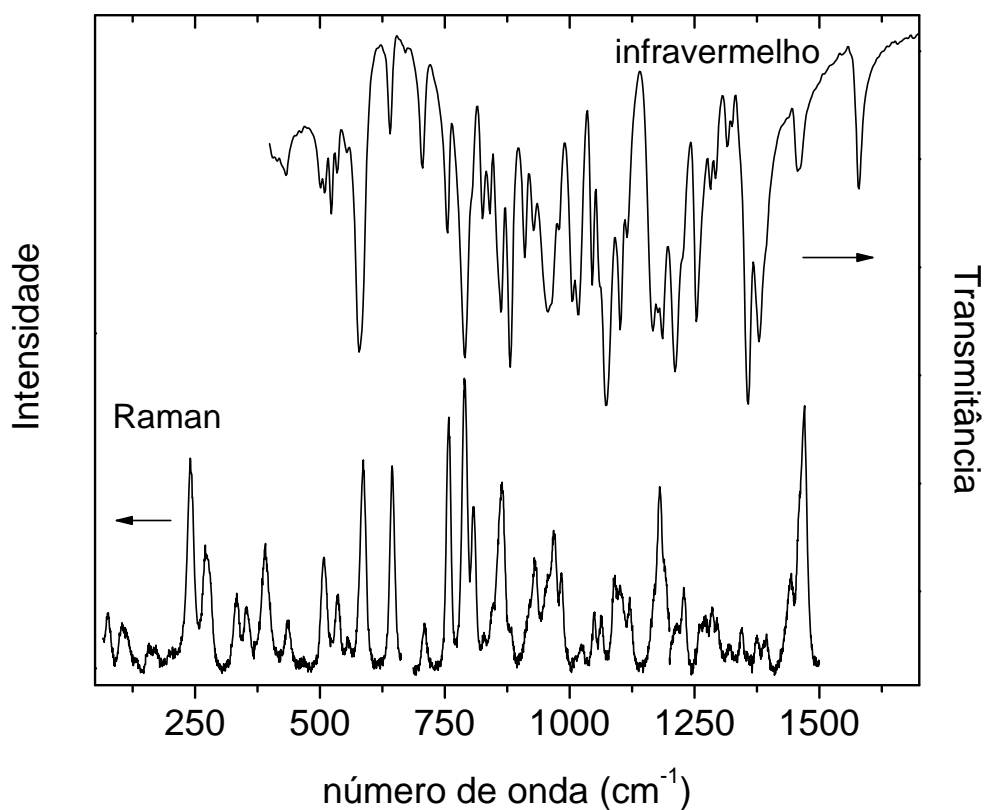


Figura 14 – Espectro Raman do topiramato (pó, abaixo), comparado ao espectro de infravermelho (pó em pastilha de KBr, acima). Região de baixa energia.

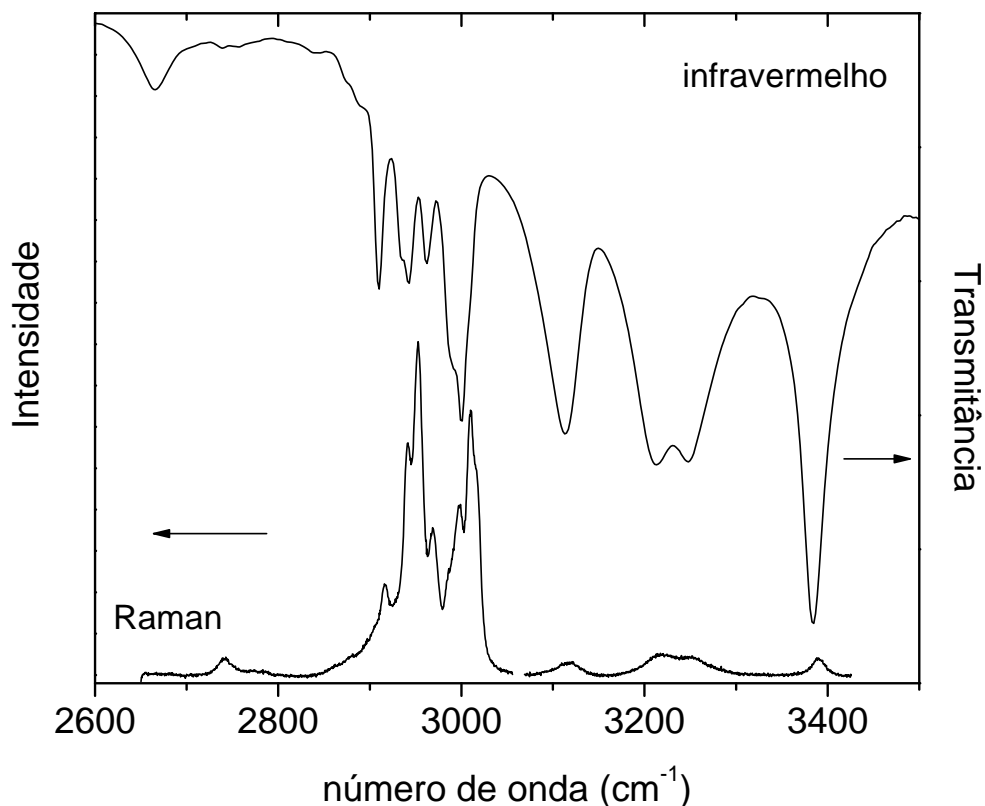


Figura 15 – Espectro Raman do topiramato (pó, abaixo), comparado ao espectro de infravermelho (pó em pastilha de KBr, acima). Região de alta energia.

O espectro Raman teórico foi obtido a partir do arquivo de saída, após ajuste de cada frequência a uma função Lorentziana com 10 cm^{-1} de largura à meia altura. Uma comparação, por região espectral, com o espectro Raman é apresentada nas Figuras 16, 17 e 18. O fator de escala calculado para toda a região espectral foi de 0,9618. Considerando as regiões de baixa e alta energia em separado, os respectivos valores foram 0,9872 e 0,9503. Isso mostra que os valores calculados estão em ótima concordância com o experimental para a região de menor energia, divergindo um pouco mais no caso da outra região. Assim, os espectros foram comparados graficamente, sem a aplicação do fator de escala. Deve-se ressaltar, entretanto, que a geometria considerada para o cálculo das frequências, por considerar uma molécula isolada, difere da observada experimentalmente essencialmente na conformação do grupo sulfamato, que é livre para girar.

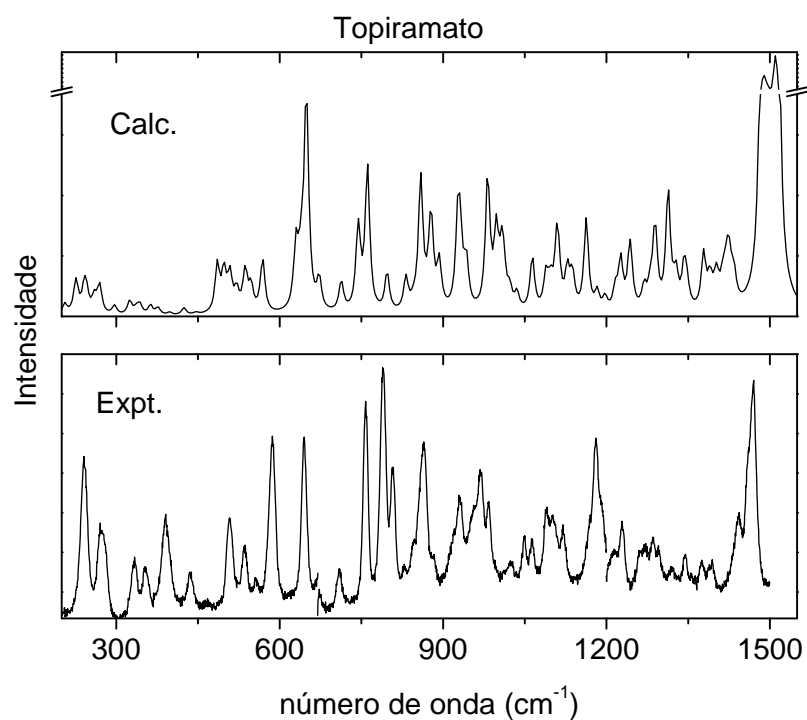


Figura 16 – Comparativo entre espectro Raman do topiramato, experimental (abaixo) e calculado (acima), para a região de 200 a 1550 cm^{-1} . Uma quebra no eixo vertical do espectro calculado foi adicionada para maior clareza.

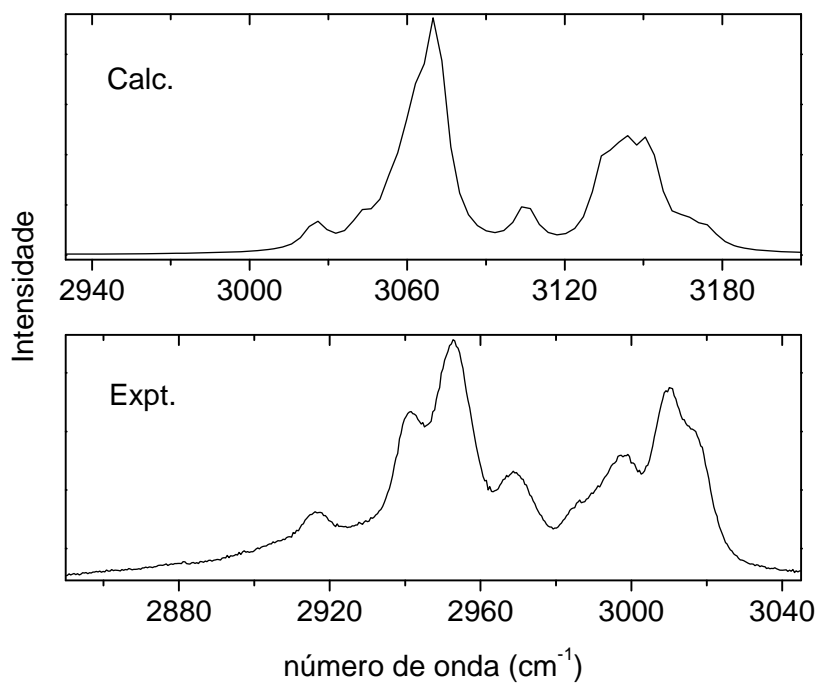


Figura 17 – Comparativo entre espectro Raman do topiramato, experimental (abaixo) e calculado (acima), região de 2850 a 3045 cm^{-1} .

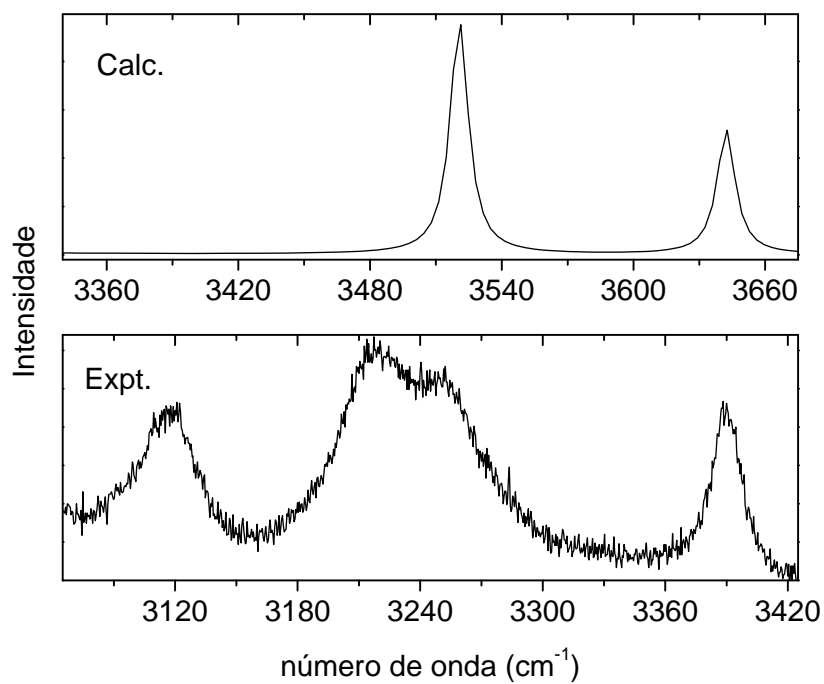


Figura 18 – Comparativo entre espectro Raman do topiramato, experimental (abaixo) e calculado (acima), região de 3065 a 3425 cm⁻¹.

Em seguida são apresentados os gráficos comparativos entre os espectros de infravermelho experimental (FT-IR) e calculado (DFT), também por regiões (Figuras 19 e 20).

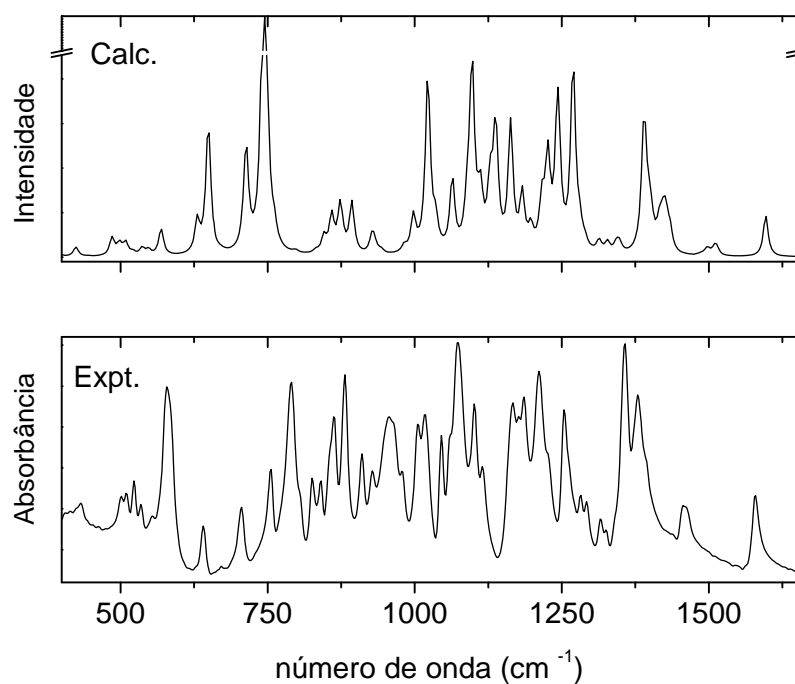


Figura 19 – Comparativo entre espectro infravermelho do topiramato, experimental (abaixo) e calculado (acima), para a região de 400 a 1650 cm^{-1} . Uma quebra no eixo vertical do espectro calculado foi adicionada para maior clareza.

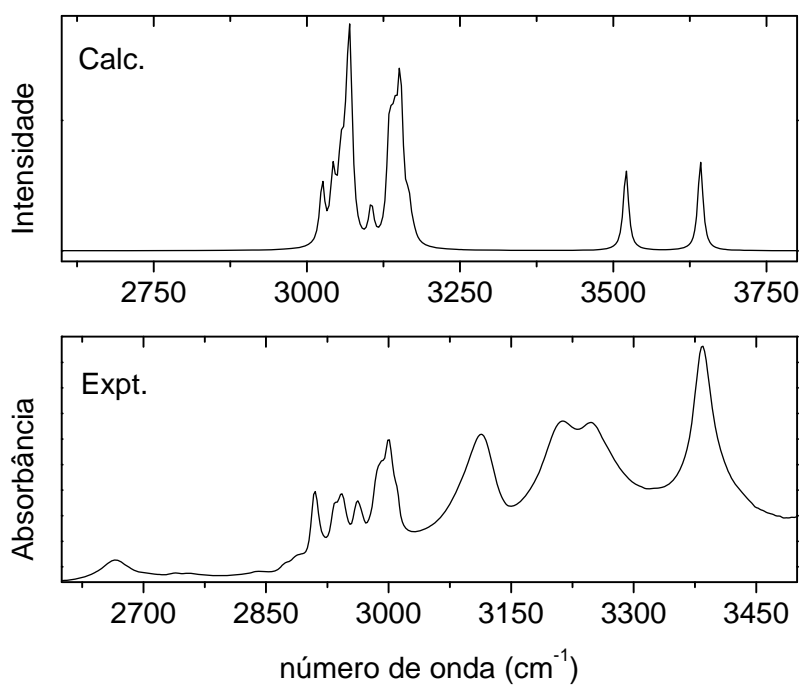


Figura 20 – Comparativo entre espectro infravermelho do topiramato, experimental (abaixo) e calculado (acima), região de 2600 a 3500 cm^{-1} .

As quatro moléculas de topiramato presentes na célula unitária ocupam sítios de simetria C_1 e dão origem a 510 modos ópticos, todos ativos no Raman, e 381 ativos no infravermelho, que são decompostos nas representações irredutíveis do grupo D_2 como $129A + 127(B_1 + B_2 + B_3)$. A tabela de caracteres correspondente é apresentada na Tabela 2.

Tabela 2 – Tabela de caracteres do grupo pontual D_2 e regras de seleção para o grupo espacial do topiramato.

D_2	E	C_2^z	C_2^y	C_2^x	IR	Raman
A	1	1	1	1		$\alpha_{xx}, \alpha_{yy}, \alpha_{zz}$
B_1	1	1	-1	-1	T_z, R_z	α_{xy}^z
B_2	1	-1	1	-1	T_y, R_y	α_{xz}^y
B_3	1	-1	-1	1	T_x, R_x	α_{yz}^x
χ_T	3	-1	-1	-1		

As atribuições das principais frequências vibracionais da molécula de topiramato foram realizadas por analogia com a literatura pertinente e considerando cálculos teóricos baseados na DFT. Na Tabela 3 encontram-se as correspondências entre FT-Raman e FT-IR. As intensidades relativas dos espectros vibracionais, entre parênteses, tomaram como referência (100%) o pico de maior intensidade.

Tabela 3 – Atribuições das frequências vibracionais do topiramato.

$\bar{\nu}_{FT-Raman}$ (cm^{-1})	$\bar{\nu}_{FT-IR}$ (cm^{-1})	Atribuição	$\bar{\nu}_{FT-Raman}$ (cm^{-1})	$\bar{\nu}_{FT-IR}$ (cm^{-1})	Atribuição
84 (009)		modos da rede	1045 (004)	1045 (049)	$\nu_s \text{SO}_3$
102 (004)		modos da rede	1059 (005)	1059 (023)	$\nu \text{C-O}$ (anéis)
114 (004)		modos da rede		1074 (100)	$\nu \text{C-O}$ (anéis)
134 (005)		modos da rede	1085 (010)		$\nu \text{C-O}$ (anéis)
155 (007)		modos da rede	1097 (003)		$\nu \text{C-O}$ (anéis)
169 (002)		modos da rede	1102 (009)	1102 (060)	$\nu \text{C-O}$ (anéis)
198 (003)			1116 (004)	1116 (034)	tw NH_2
215 (002)			1164 (007)	1165 (055)	$\nu_s \text{SO}_3$
240 (018)		$\tau \text{C-C}$	1176 (011)	1175 (034)	$\nu \text{CCC, CCO}$
269 (010)		$\tau \text{C-C}$	1186 (006)	1185 (055)	$\nu_s \text{SO}_3$
278 (014)		$\tau \text{C-C}$	1213 (005)	1211 (084)	tw CH_2 , (+ δCH)
332 (007)		$\tau \text{N-S}$	1226 (004)	1228 (026)	tw CH_2 , (+ δCH)
352 (005)		$\rho_s \text{SO}_3$	1259 (005)	1254 (057)	$\nu_{as} \text{SO}_3$
386 (007)		$\rho_{as} \text{SO}_3$	1268 (006)	1263 (035)	tw CH_2 , (+ δCH)
394 (002)			1281 (007)	1282 (024)	tw CH_2 , (+ δCH)
434 (004)	431 (010)	δCCC	1291 (003)	1293 (022)	tw CH_2 , (+ δCH)
463 (001)			1315 (004)	1316 (017)	$\delta \text{C-H}$ em fase
	501 (019)			1325 (007)	
506 (010)	510 (018)	$\delta_s \text{SO}_3$	1340 (005)		$\delta \text{C-H}$ fora de fase
523 (002)	523 (030)		1354 (001)	1357 (092)	ωCH_2
533 (008)	535 (017)	$\delta \text{C-C-O}$	1371 (003)	1379 (052)	$\delta_s \text{CH}_3$ (dimetil)
554 (002)	554 (012)	$\delta_s \text{SO}_3$	1382 (003)		
580 (011)	577 (074)		1391 (003)	1393 (036)	$\delta_s \text{CH}_3$ (dimetil)
585 (017)	586 (050)	$\delta_{as} \text{SO}_3$	1431 (005)		$\delta_{as} \text{CH}_3$
641 (030)	641 (029)	$\delta \text{O-C-O}$ (anel de 5)	1438 (017)		$\delta_{as} \text{CH}_3$
669 (008)	673 (004)	$\delta \text{C-O-C}$ (anel de 5)	1455 (015)	1458 (029)	$\delta_s \text{CH}_2$ (exo)
708 (005)	705 (047)	$\delta \text{C-C-O}$	1465 (021)		$\delta_s \text{CH}_2$ (endo)
756 (027)	754 (044)	breathing (anel de 6)	1581 (001)	1579 (044)	$\delta_s \text{NH}_2$
788 (026)	790 (089)	breathing (anel de 5)		2666 (010)	harmônico
806 (011)	805 (009)	$\nu \text{N-S}$	2736 (006)	2739 (001)	harmônico
825 (001)	826 (036)	modos dos anéis	2888 (008)	2844 (001)	harmônico
842 (001)	839 (031)	modos dos anéis	2909 (045)	2910 (032)	$\nu \text{C-H}$
856 (007)	855 (036)	modos dos anéis	2933 (043)	2934 (017)	$\nu_s \text{CH}_3$ em fase
864 (013)	863 (054)	modos dos anéis	2945 (075)	2943 (023)	$\nu_s \text{CH}_3$ em fase
881 (002)	881 (085)	modos dos anéis	2962 (032)	2962 (019)	$\nu_s \text{CH}_2$ (exo)
910 (001)	910 (044)		2979 (028)		$\nu_{as} \text{CH}_2$ (endo)
917 (003)			2989 (028)	2987 (025)	$\nu_{as} \text{CH}_3$
928 (007)	928 (028)	ρCH_2 (exo)	3003 (100)	3001 (043)	$\nu_{as} \text{CH}_3$ em fase
952 (006)	951 (056)	ρCH_2 (endo)	3110 (003)	3115 (036)	2 x $\delta_s \text{NH}_2$
966 (012)	965 (041)	ρCH_3	3210 (003)	3206 (030)	$\nu_s \text{NH}_2$
980 (005)	979 (023)	ρCH_3	3243 (003)	3251 (039)	$\nu_s \text{NH}_2$
1008 (001)	1005 (053)		3380 (002)	3385 (065)	$\nu_{as} \text{NH}_2$
1018 (002)	1018 (062)	$\nu \text{C-O}$ (exo)			

Para facilitar a classificação, a molécula pode ser dividida em alguns grupos característicos: um grupo amino (NH_2), ligado a um sulfito (SO_3), que por sua vez liga-se a um dos dois grupos metileno (CH_2), denominados *exocíclico* (externo ao anel) e *endocíclico*

(participante do anel de 6 membros – pirano). Existem ainda dois grupos CH no pirano, compartilhados por um anel de 5 membros, e um terceiro, compartilhado pelo outro anel de 5 membros. Por fim, dois grupos dimetil geminados ($\text{CH}_3\text{-C-CH}_3$), um em cada anel de 5 membros.

Resultados dos cálculos de DFT indicam que após a região dos modos da rede, os primeiros picos estão relacionados à torção C-C dos grupos metil, em 240, 269, e 278 cm^{-1} , com considerável contribuição de torção N-S no primeiro pico. Entretanto, sugere-se que este modo seja atribuído ao pico em 332 cm^{-1} , mais próximo de 300 cm^{-1} como atribuído a outros sulfamatos,^{77,78,79} e levando em consideração os efeitos de ligação de hidrogênio. Os picos em 352 e 386 cm^{-1} foram atribuídos ao modo *rock* simétrico e assimétrico do grupo SO_3 , respectivamente, também como em outros sulfamatos. As deformações angulares deste grupo são vistas em 506 e 554 cm^{-1} (simétrica), e 585 cm^{-1} (assimétrica). Em 641, 669 e 708 cm^{-1} são observadas deformações angulares O-C-O, C-O-C e C-C-O. Modos de respiração (*breathing*) dos anéis foram atribuídos aos picos em 756 (anel de 6 membros) e 788 cm^{-1} (anel de 5 membros), segundo os cálculos de DFT.

Na geometria otimizada o comprimento de ligação N-S (1,668 Å) é próximo daquele no sulfamato de potássio (1,666 Å),⁸⁰ mas a frequência de estiramento calculada foi de 859 cm^{-1} , valor quase 60 cm^{-1} maior. No caso do cristal o comprimento da ligação vale 1,576 Å, assim este modo foi atribuído ao pico em 806 cm^{-1} . O grupo de bandas 825, 842, 856, 864 e 881 cm^{-1} é associado a deformações dos anéis devidas a estiramentos acoplados da estrutura e deformações angulares. Os modos *rock* dos grupos metileno são atribuídos separadamente, para o grupo exocíclico ao pico em 928 cm^{-1} e para o endocíclico em uma frequência um pouco maior, 952 cm^{-1} , devido a efeitos estéricos do anel. Os picos em 966 e 980 cm^{-1} foram atribuídos ao *rock* dos grupos CH_3 .

O pico fraco em 1018 cm^{-1} no espectro Raman, e forte com a mesma frequência no infravermelho, foi atribuído ao estiramento da ligação C-O que liga o grupo sulfamato ao anel, e está em ótima concordância com o valor calculado de 1022 cm^{-1} .

Como observado para outros sulfamatos, o grupo SO_3 dá origem a três vibrações simétricas de estiramento e uma assimétrica. Isto se deve a uma quebra de degenerescência pela simetria do cristal. Uma vibração de cada tipo foi observada nos cálculos, a simétrica em 1164 cm^{-1} e a outra em 1390 cm^{-1} , mostrando-se acoplada a outras vibrações. A primeira foi atribuída ao pico em 1164 cm^{-1} , em conjunto com 1045 e 1186 cm^{-1} , e a última ao pico em 1259 cm^{-1} , em melhor concordância com a literatura. A frequência calculada em 1183 cm^{-1} envolve estiramentos CCC e CCO, e foi relacionada ao pico em 1176 cm^{-1} .

Cálculos de DFT apontam o grupo de bandas de 1059 a 1097 cm^{-1} como devidas a estiramentos C-O dos anéis. O pico em 1102 cm^{-1} aparece como deformação angular assimétrica (*twist*) do grupo NH_2 , entretanto este modo foi atribuído ao pico em 1116 cm^{-1} , mais próximo dos valores da literatura, e considerando os efeitos de ligação de hidrogênio. O pico em 1102 cm^{-1} foi atribuído também a estiramento C-O.

O próximo grupo de bandas, de 1213 a 1291 cm^{-1} , com exceção do pico em 1259 cm^{-1} , consiste de modos atribuídos a *twist* dos grupos CH_2 , em geral acoplados a dobramentos de CH, sendo que, aqueles relativos ao grupo metileno exocíclico têm energia maior que os devidos ao grupo endocíclico.^{81,82}

Deformações angulares dos grupos CH foram atribuídas aos picos em 1315 (em fase) e 1340 cm^{-1} (fora de fase, ausente no infravermelho). Em 1354 cm^{-1} observa-se um pico muito fraco no espectro Raman, muito intenso no infravermelho (em 1357 cm^{-1}), atribuído à deformação angular simétrica fora do plano (*wag*) de CH_2 .⁸¹

As deformações angulares simétricas fora do plano dos grupos CH_3 (guarda-chuva, dimetil geminados) foram atribuídas aos picos em 1371 e 1391 cm^{-1} .⁸³ As vibrações correspondentes assimétricas são observadas em 1431 e 1438 cm^{-1} , seguidas da deformação angular simétrica (*scissor*) dos grupos metileno em 1455 (exocíclico) e 1465 cm^{-1} (endocíclico), como na frutopirranose.^{81,82} Por último na região de baixa frequência está o modo *scissor* do grupo NH_2 , em 1581 cm^{-1} , um dos valores mais altos, comparado a outros sulfamatos.

Na região de alta frequência (acima de 2700 cm^{-1}) são observados os modos de estiramentos CH e NH. Como ocorre com outros materiais contendo grupos CH_2 e CH_3 , nesta região são observados os picos mais intensos dos espectros Raman.⁸⁴ Os estiramentos do grupo NH_2 são os de maior energia, o modo assimétrico é observado em 3380 cm^{-1} no Raman, e 3385 cm^{-1} no infravermelho. Este valor está apenas 30 cm^{-1} abaixo do observado para o estiramento livre (3410 cm^{-1}),⁸⁵ refletindo a existência de ligação de hidrogênio fraca. O modo simétrico aparece como um dublete em 3243 e 3210 cm^{-1} no espectro Raman, 3251 e 3206 cm^{-1} no infravermelho. Sugere-se que isso seja devido ao fato de que, no cristal, as moléculas de topiramato estejam ligadas em cadeias lineares por ligações de hidrogênio assimétricas (apenas um dos hidrogênios do grupo amina participa), alternadas em sentidos opostos. Assim, o modo simétrico sofre forças de interação assimétricas. O acoplamento com outras moléculas na célula unitária, como observado no caso do sulfamato de lítio,⁷⁸ pode não ter a mesma influência aqui, uma vez que o modo assimétrico apresenta um único pico. O

pico observado em 3110 cm^{-1} foi atribuído a uma sobreposição do modo *scissor* do grupo NH_2 (ressonância de Fermi),⁸³ como visto também em outros sulfamatos.^{77,86,87}

O pico em 2979 cm^{-1} (ausente no infravermelho) foi atribuído a estiramento assimétrico do grupo CH_2 (endocíclico). No caso da molécula de frutose (β -D-frutopirranose, na forma cristalina), dois picos são observados, o mais energético é atribuído ao metileno do anel (endo), e o outro ao metileno externo ao anel (exo).^{82,88} Entretanto, no caso do topiramato, cálculos de frequências (DFT) mostram o contrário, e deve-se ao fato de aqui haver um grupo sulfamato (mais eletronegativo) ligado ao metileno externo, no lugar de uma hidroxila. Os estiramentos assimétricos dos grupos CH_3 são vistos em 3003 (em fase) e 2989 cm^{-1} (fora de fase). O pico em 2962 cm^{-1} é atribuído ao estiramento simétrico do CH_2 (exo), valor 18 cm^{-1} maior que no caso da frutopirranose,⁸⁸ novamente devido ao grupo sulfamato, e suportado pelos cálculos teóricos. Os cálculos também indicam que os estiramentos simétricos de CH_3 são vistos em 2962 e 2945 cm^{-1} , sendo que o primeiro apresenta-se acoplado ao mesmo tipo de vibração de ambos os grupos metileno. Os estiramentos CH são observados em 2909 cm^{-1} .

O pico em 2736 cm^{-1} está na região esperada para aldeídos. Como a molécula de topiramato deriva de um açúcar, pode-se supor que tal grupo fosse formado por uma abertura parcial do anel, provocada pela umidade. Entretanto, este pico também foi observado nos experimentos Raman realizados com o monocristal, onde o efeito da umidade torna-se desprezível. Sugere-se então que sua origem seja devida a uma sobreposição da banda em 1371 cm^{-1} . Analogamente, os picos em 2666 (apenas no infravermelho) e 2888 cm^{-1} (2844 cm^{-1} no infravermelho), também foram atribuídos a sobreposição de bandas.

Os picos abaixo de 200 cm^{-1} foram atribuídos aos modos da rede, embora não se tenha dado maior tratamento a eles.

4.3 Espalhamento Raman a baixas e altas temperaturas

Nesta seção apresentamos os espectros Raman de policristais de topiramato para temperaturas variando entre 16 e 373 K. Este estudo teve como objetivo a observação do comportamento das bandas Raman com a variação da temperatura bem como a procura de indícios de mudanças estruturais, tão importantes quando se trata de substâncias utilizadas como drogas. Para maior clareza, os espectros Raman a serem apresentados foram divididos por região espectral e por região de temperatura (abaixo e acima da ambiente), e são apresentados nas Figuras 21 a 38. Para temperaturas inferiores à ambiente houve detrimento da qualidade do sinal devido às oscilações inerentes ao funcionamento do criostato. Esta limitação não se faz presente nos experimentos realizados a altas temperaturas. Ainda, os espectros referentes às temperaturas de 237 e 208 K estão com a linha base e intensidades diferentes dos demais devido a dificuldades encontradas na focalização. Em geral, a diminuição da temperatura, resultado de um menor grau de agitação das moléculas, melhora a resolução espectral e demanda uma maior energia para que as vibrações aconteçam, deslocando os números de onda para valores maiores.

Analogamente, o aumento de temperatura apresenta efeitos contrários. Ligações de menor energia, como as de hidrogênio, devem enfraquecer ainda mais, refletindo em mudanças significativas nos modos de vibração que as envolve. Entretanto, o grupo mais sensível a estas variações, NH_2 , não apresenta bandas intensas no espectro Raman, e foi acompanhado apenas nas medidas realizadas acima da temperatura ambiente.

Na primeira região espectral, que compreende os modos da rede, observa-se apenas a melhora esperada na resolução dos picos com a diminuição da temperatura (Figura 21), acompanhada de uma redução de intensidade, e a supressão de um pico em torno de 65 cm^{-1} (indicado por uma seta). Entretanto, este pico não é bem definido, devido ao fato de estar logo no início da janela espectral. Com o aumento de temperatura (Figura 22), o número de bandas permanece inalterado e não é observada nenhuma descontinuidade brusca nos números de onda, conforme será visto adiante. De uma forma geral, portanto, esta região não apresenta indícios de modificações estruturais significativas do cristal de topiramato entre as temperaturas consideradas.

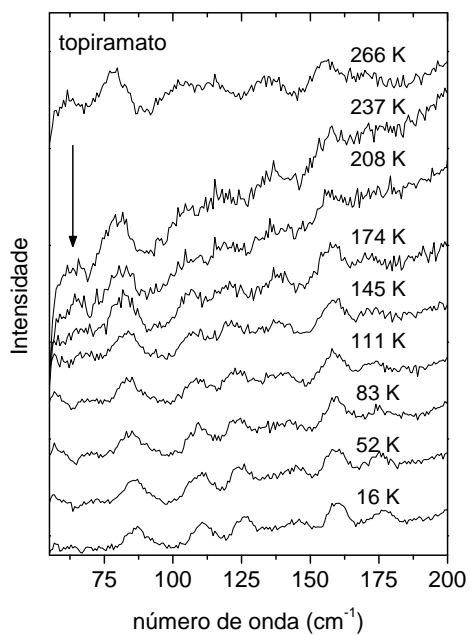


Figura 21 – Espectros Raman do topiramato em baixas temperaturas na região entre 55 e 200 cm^{-1} .

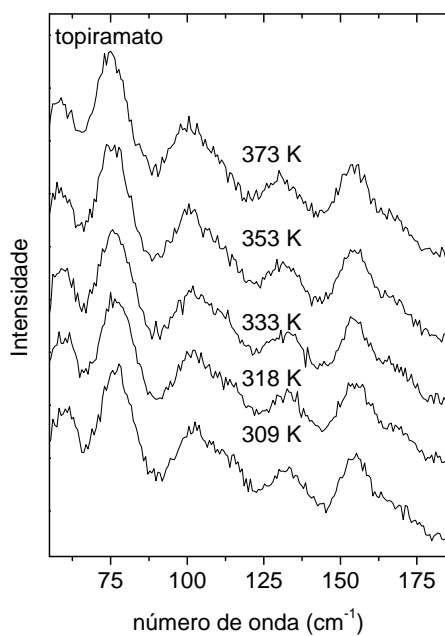


Figura 22 – Espectros Raman do topiramato em altas temperaturas, na região de 55 a 185 cm^{-1} (modos da rede).

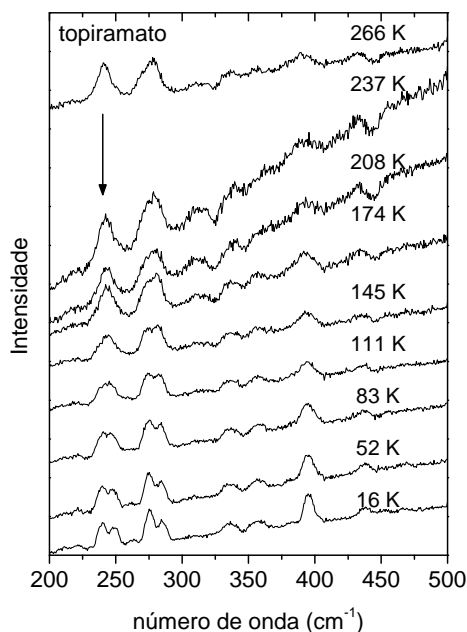


Figura 23 – Espectros Raman do topiramato em baixas temperaturas na região entre 200 e 500 cm^{-1} .

Nesta segunda região espectral, além do aumento de definição dos picos (Figura 23), observa-se o desdobramento do pico em 241 cm^{-1} (indicado por uma seta), que foi classificado como uma torção C-C. Este desdobramento resulta de uma provável quebra de degenerescência com a diminuição da temperatura. Em 270 e 279 cm^{-1} já haviam sido identificados dois picos, cuja separação torna-se mais clara com a diminuição da temperatura. Próximo a 325 e 450 cm^{-1} são observados “picos negativos”, atribuídos a algum artefato experimental não identificado. Entre 300 e 325 cm^{-1} não existem modos ativos, mas em 436 cm^{-1} o pico aparece corretamente.

A Figura 24 apresenta os espectros Raman do topiramato para altas temperaturas no intervalo entre 185 e 485 cm^{-1} . Destaca-se que o pico mais intenso é aquele que para temperaturas inferiores a 145 K aparece como duas bandas (em torno de 240 cm^{-1}). Nestas novas condições ele aparece como uma única banda com uma forma bastante simétrica. A banda em $\sim 275 \text{ cm}^{-1}$, que também apresentava-se a baixas temperaturas como duas bandas, agora também apresenta-se como um pico único, embora esteja assimétrico até $T = 373 \text{ K}$.

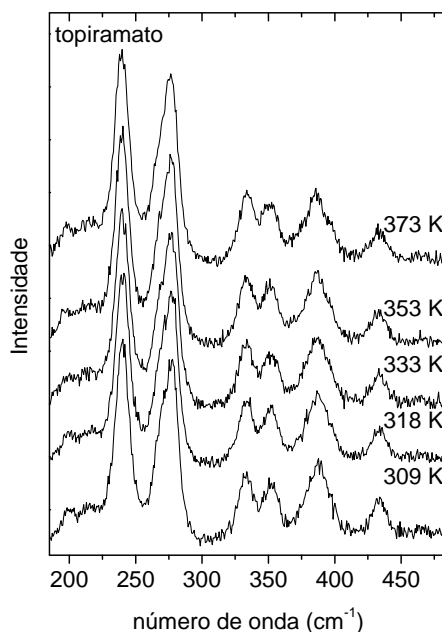


Figura 24 – Espectros Raman do topiramato em altas temperaturas, na região de 185 a 485 cm⁻¹.

A Figura 25 apresenta os espectros Raman do topiramato na região de 500 a 695 cm⁻¹. Nesta região espectral observa-se como fato mais relevante o desdobramento do pico em 586 cm⁻¹ (indicado por uma seta), que foi identificado como uma vibração do tipo *bending* assimétrico do grupo SO₃. De fato, mesmo a temperaturas mais altas observa-se já uma certa assimetria neste pico, o que pode indicar que mesmo a temperaturas superiores já sejam dois picos. Com o aumento de temperatura não são observadas grandes variações nem nos números de onda das bandas, nem em suas larguras de linha a meia altura (Figura 26).

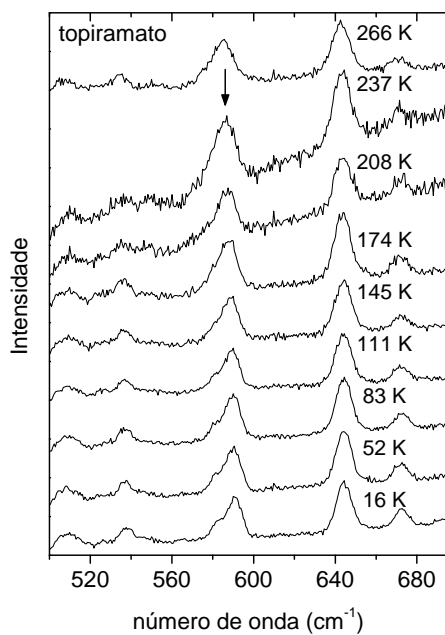


Figura 25 – Espectros Raman do topiramato em baixas temperaturas na região entre 500 e 695 cm⁻¹.

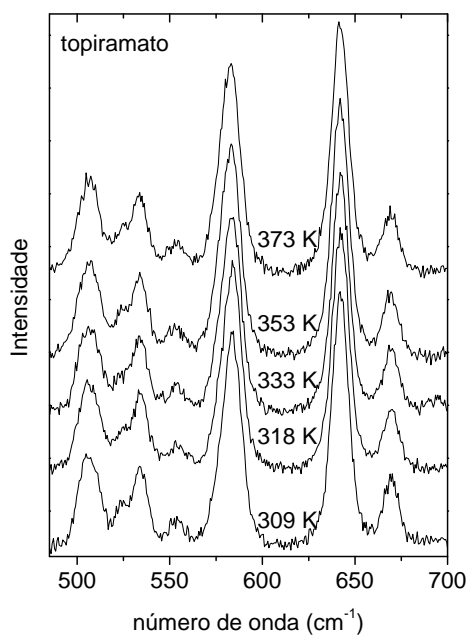


Figura 26 – Espectros Raman do topiramato em altas temperaturas, na região de 485 a 700 cm⁻¹.

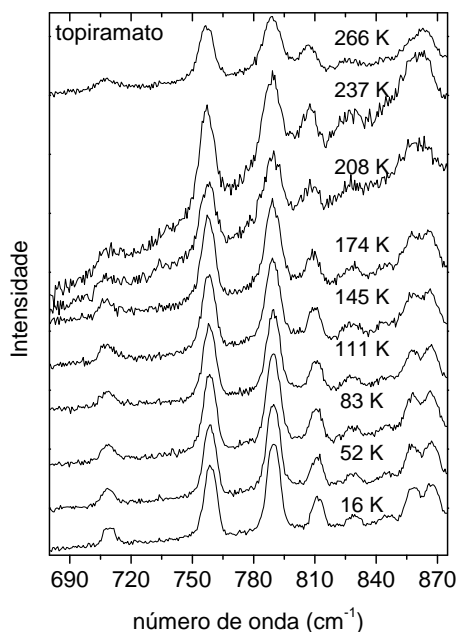


Figura 27 – Espectros Raman do topiramato em baixas temperaturas na região entre 680 e 875 cm⁻¹.

A região espectral 680 – 875 cm⁻¹ é apresentada na Figura 27. Aqui os picos que sofrem desdobramento estão localizados em 709 cm⁻¹, atribuído à deformação angular C-C-O, e 863 cm⁻¹, relacionado a um modo de vibração envolvendo os anéis da molécula. Para temperaturas acima da ambiente, todas as bandas observadas a 309 K se repetem até 373 K, como pode ser visto na Figura 28.

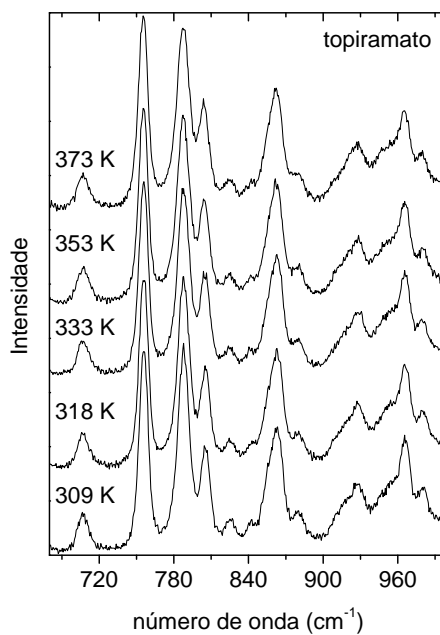


Figura 28 – Espectros Raman do topiramato em altas temperaturas, na região de 680 a 1000 cm⁻¹.

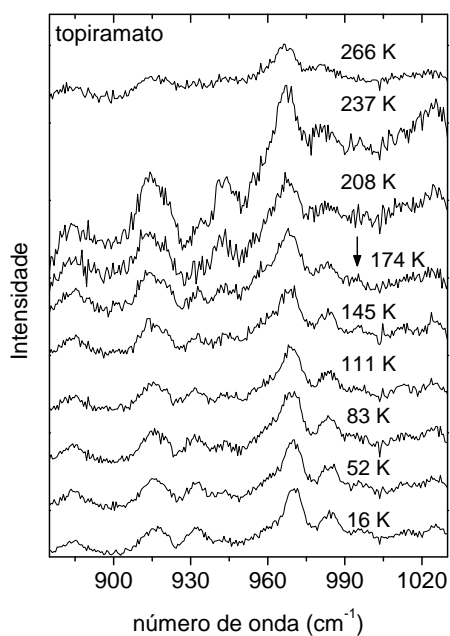


Figura 29 – Espectros Raman do topiramato em baixas temperaturas na região entre 875 e 1030 cm⁻¹.

As Figuras 29 e 30 apresentam os espectros Raman do topiramato a baixas temperaturas na região 875 – 1270 cm⁻¹. Observa-se um pico que aparece em 995 cm⁻¹ a 174

K (indicado por uma seta), pico este que já deve estar presente a mais altos valores de temperaturas, mas não revelado nos espectros devido à sua baixa intensidade. Uma maior definição dos picos a baixas temperaturas permite entender, por exemplo, que no intervalo $1160 - 1200 \text{ cm}^{-1}$ a banda larga é constituída na verdade por três picos.

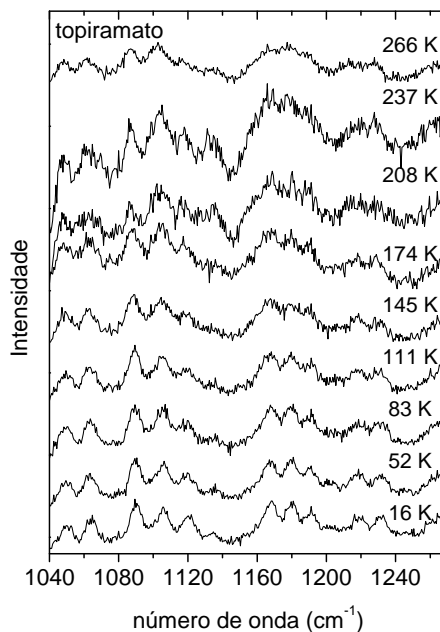


Figura 30 – Espectros Raman do topiramato em baixas temperaturas na região entre 1040 e 1270 cm^{-1} .

Nos espectros obtidos acima da temperatura ambiente também não são observadas grandes variações nos números de onda ou larguras de linha das bandas Raman. Mesmo as intensidades relativas não sofrem variações dignas de nota, como pode ser visto na Figura 31.

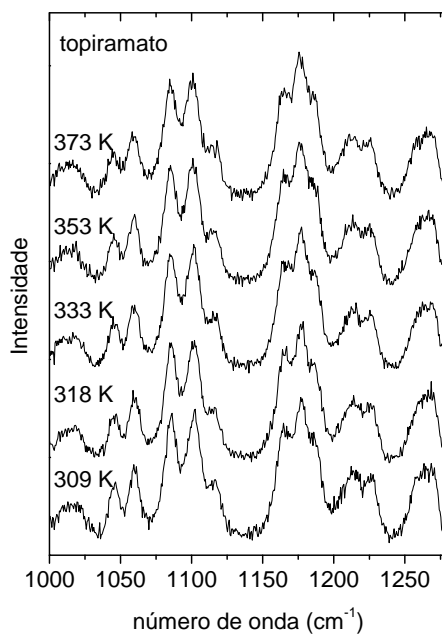


Figura 31 – Espectros Raman do topiramato em altas temperaturas, na região de 1000 a 1280 cm⁻¹.

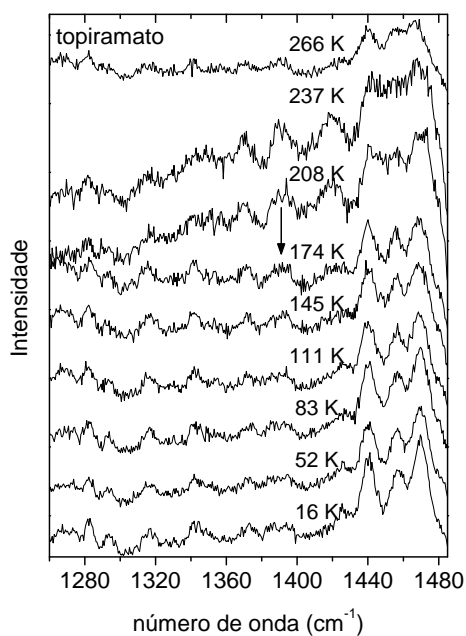


Figura 32 – Espectros Raman do topiramato em baixas temperaturas na região entre 1260 e 1485 cm⁻¹.

A Figura 32 apresenta espectros Raman do topiramato na região entre 1260 e 1485 cm⁻¹ para baixas temperaturas. Nesta região, que abrange as deformações angulares C-

H, o único pico que desdobrou com o resfriamento da amostra foi o de 1390 cm^{-1} (indicado por uma seta). Este é atribuído à deformação angular simétrica dos grupos CH_3 (guarda-chuva), bem como o pico em 1370 cm^{-1} , que neste caso não apresentou o mesmo comportamento. Os espectros correspondentes para altas temperaturas apresentam-se bastante estáveis no que diz respeito às variações nos números de onda (Figura 33).

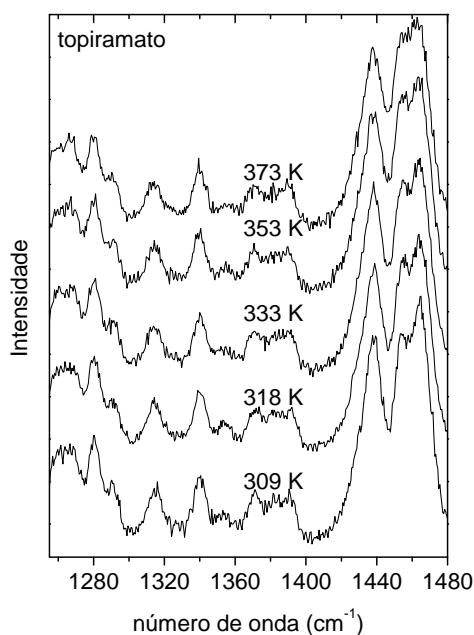


Figura 33 – Espectros Raman do topiramato em altas temperaturas, na região de 1255 a 1480 cm^{-1} .

Os espectros Raman do topiramato a baixas temperaturas para parte da região dos estiramentos CH são apresentados na Figura 34. Diminuindo a temperatura, verifica-se o deslocamento dos picos para números de onda maiores, como é esperado em outras regiões espectrais.

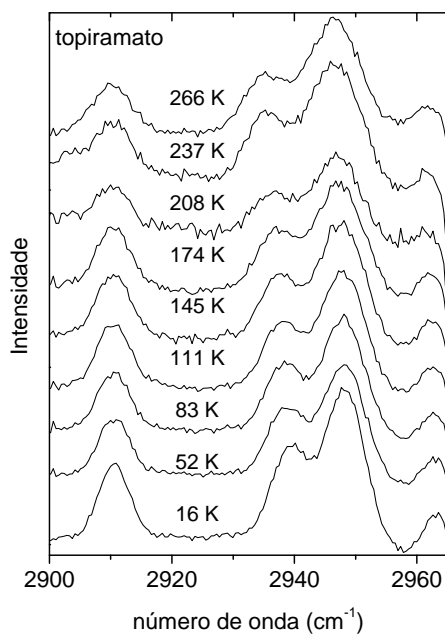


Figura 34 – Espectros Raman do topiramato em baixas temperaturas na região entre 2900 e 2965 cm^{-1} .

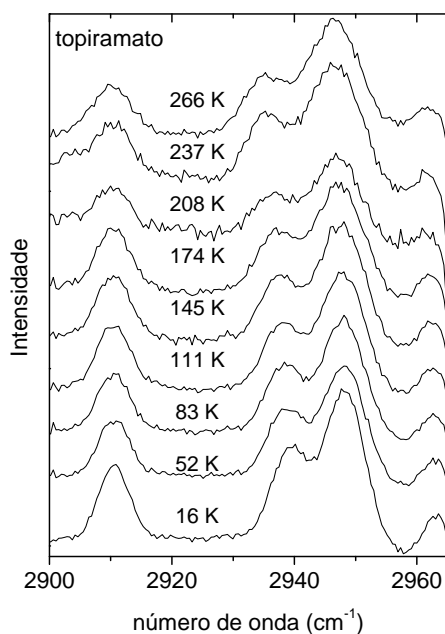


Figura 35 – Espectros Raman do topiramato em baixas temperaturas na região entre 2955 e 3020 cm^{-1} .

Na última região considerada, entre 2955 e 3020 cm^{-1} (Figura 35), ocorre o desdobramento dos picos em 2961 e 3002 cm^{-1} . O primeiro foi atribuído ao estiramento simétrico do grupo metileno exocíclico, e seu desdobramento deve revelar, portanto, a

vibração do grupo endocíclico correspondente. O segundo foi atribuído ao estiramento assimétrico C-H dos grupos metil. O pico de 3009 cm^{-1} , inicialmente visto como um ombro, desloca-se o suficiente para aparecer como um pico independente. Este último não foi visto no FT-Raman, e foi atribuído ao estiramento assimétrico do grupo metileno exocíclico.

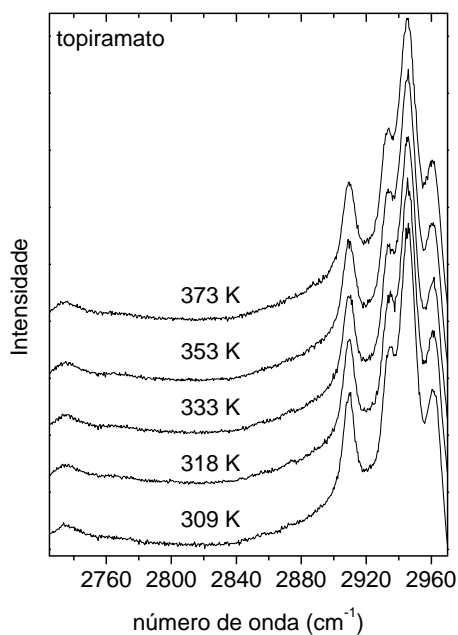


Figura 36 – Espectros Raman do topiramato em altas temperaturas, na região de 2725 a 2970 cm^{-1} .

Os espectros Raman do topiramato compreendendo a região que vai de 2725 a 3020 cm^{-1} são apresentados nas Figuras 36 e 37. Como ocorrido para as outras regiões espectrais, as bandas observadas permanecem praticamente inalteradas com o aumento da temperatura.

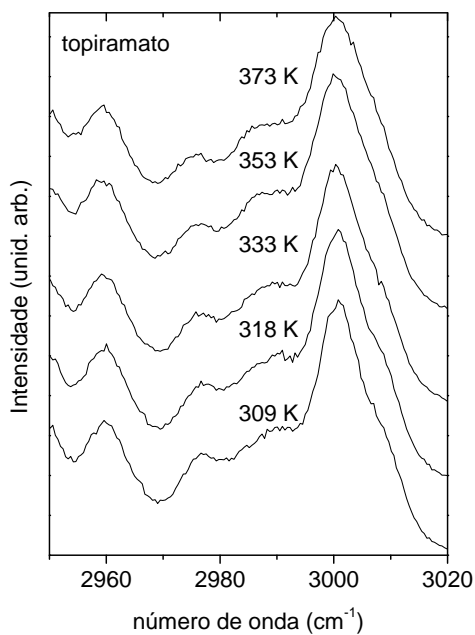


Figura 37 – Espectros Raman do topiramato em altas temperaturas, na região de 2950 a 3020 cm⁻¹.

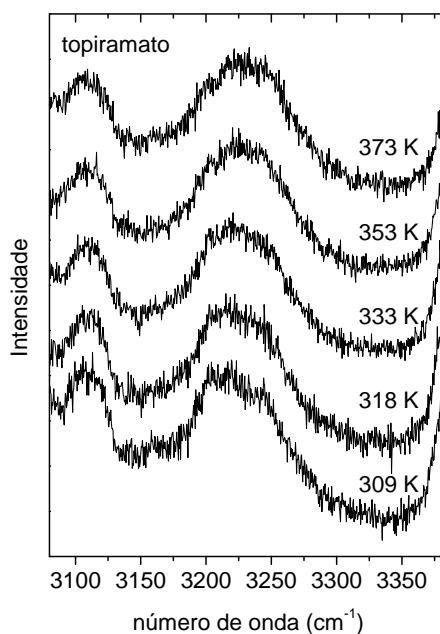


Figura 38 – Espectros Raman do topiramato em altas temperaturas, na região de 3080 a 3385 cm⁻¹.

A Figura 38 apresenta os espectros Raman do topiramato na região espectral entre 3080 e 3385 cm⁻¹ para temperaturas acima da ambiente. Nesta região todos os picos referem-se ao grupo NH₂. O primeiro deve-se a uma ressonância da deformação angular simétrica no

plano, que tem uma intensidade muito baixa no Raman, e como sofre pouca variação com a temperatura presume-se que este modo não seja afetado significativamente pelo aquecimento. Em seguida vem um dublete atribuído ao estiramento simétrico, que com o aumento da temperatura tende a tornar-se um singlete. O último pico, correspondendo ao estiramento assimétrico, embora apareça cortado pela janela espectral, também não sugere nenhum indício de mudança significativa.

É interessante destacar que, embora o intervalo de temperatura empregado para aquecimento não seja muito grande, estudos anteriores realizados no cristal de L-asparagina monohidratada mostraram que uma variação de 60 graus é suficiente para imprimir aos espectros mudanças substanciais (por exemplo, entre 303 e 363 K).⁸⁹ Isto pode ser atribuído ao fato de que na asparagina as ligações de hidrogênio são bastante efetivas, assumindo um papel considerável na estrutura cristalina. Por outro lado, este tipo de ligação é de energia menor que as ligações covalentes, que seguram os átomos em cada molécula; assim, o efeito da temperatura sobre ele torna-se mais pronunciado. Como no topiramato as ligações de hidrogênio já são fracas, presume-se que elas não tenham uma grande contribuição na estabilidade da estrutura do cristal e, portanto, não foram observadas mudanças significativas nos espectros sob variação de temperatura. Estes resultados, portanto, constituem um dado complementar às medidas térmicas que serão apresentadas mais adiante, que foram realizadas exclusivamente para temperaturas acima da ambiente.

As variações de intensidades relativas observadas podem ser atribuídas a mudanças conformacionais das moléculas de topiramato na célula unitária. Embora estas mudanças conformacionais, que são equivalentes a mudanças de poço de potencial para a molécula, possam ser observadas nos espectros Raman, elas não envolvem necessariamente mudança de estrutura. Nas discussões sobre os espectros Raman do topiramato a baixas temperaturas pode-se inferir, principalmente pela ausência de mudança sensível na região dos modos de baixa energia, que mesmo que estejam ocorrendo mudanças conformacionais, elas devem ser sutis de modo que não implicam em transição de fase.

No topiramato foi observado que, para baixas temperaturas, o cristal pode ser considerado harmônico. Isto significa que o efeito da temperatura sobre as ligações de hidrogênio não é muito relevante. Como mudanças de simetria da célula unitária em estruturas com ligações de hidrogênio são produzidas por mudanças nestas ligações – grandes variações de tamanho ou de ângulo, ou até ruptura – as pequenas variações aqui observadas corroboram, em parte, a estabilidade da estrutura ortorrômbica do cristal de topiramato entre 16 e 300 K. Isto contrasta com o observado em certos sistemas orgânicos onde a ligação de

hidrogênio desempenha papel importante, como os aminoácidos, por exemplo. Nestes casos, como na taurina⁹⁰ e na asparagina monohidratada,⁹¹ o comportamento do número de onda de algumas vibrações afasta-se bastante da linearidade, exatamente por causa da contribuição das ligações de hidrogênio intermoleculares.

A seguir, nas Figuras 39 a 44, podem ser vistos os gráficos dos números de onda dos picos com o aumento de temperatura. Novamente percebe-se que de uma forma geral, os modos são bastante duros, implicando na estabilidade da estrutura ortorrômbica a altas temperaturas. A temperatura na qual o material começa a passar para a fase líquida ainda é superior em cerca de 20 K da temperatura máxima empregada neste experimento, o que justifica a preservação de todas as bandas do topiramato até 373 K.

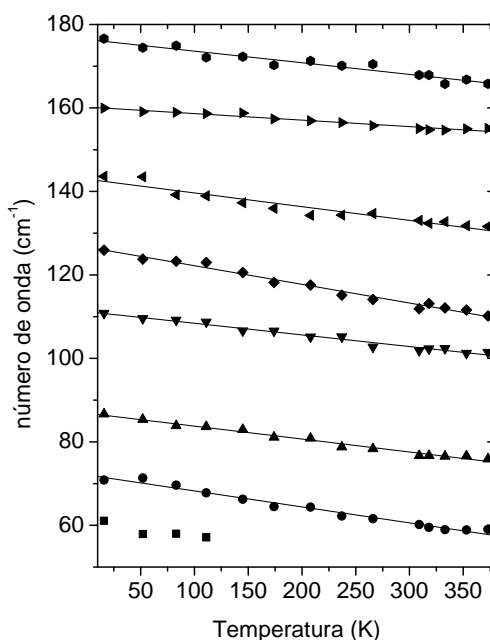


Figura 39 – Deslocamento dos picos Raman do topiramato com a temperatura. Região de 50 a 180 cm^{-1} (modos da rede).

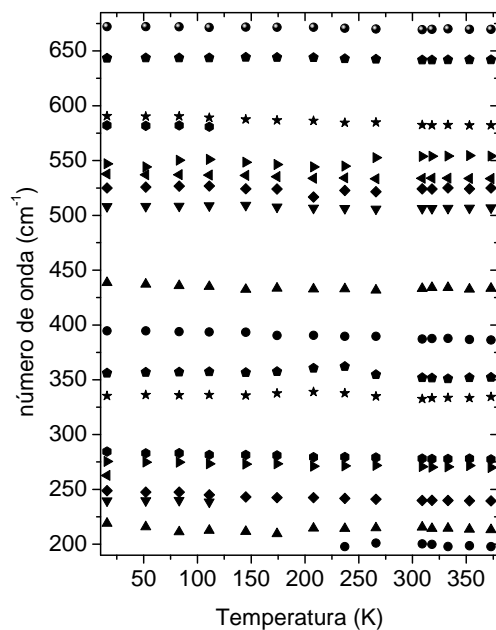


Figura 40 – Deslocamento dos picos Raman do topiramato com a temperatura. Região de 190 a 685 cm^{-1} .

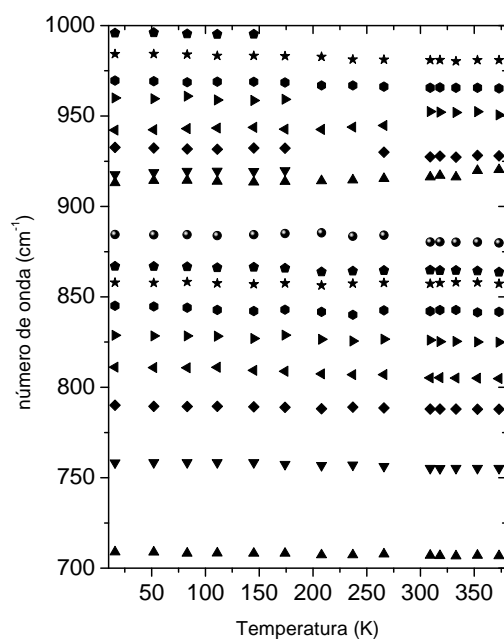


Figura 41 – Deslocamento dos picos Raman do topiramato com a temperatura. Região de 700 a 1000 cm^{-1} .

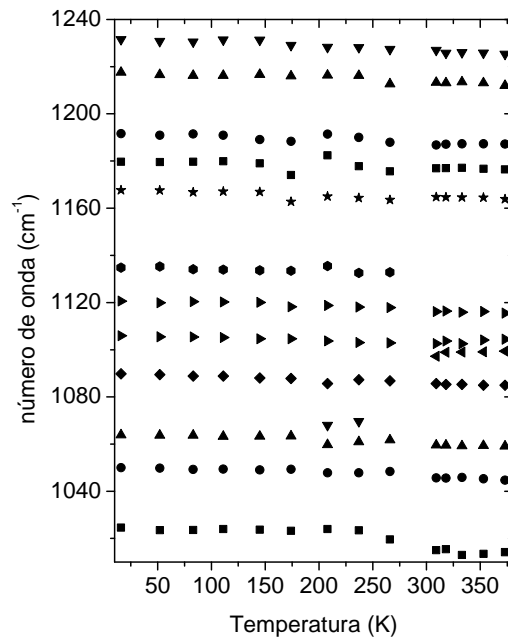


Figura 42 – Deslocamento dos picos Raman do topiramato com a temperatura. Região de 1010 a 1240 cm⁻¹.

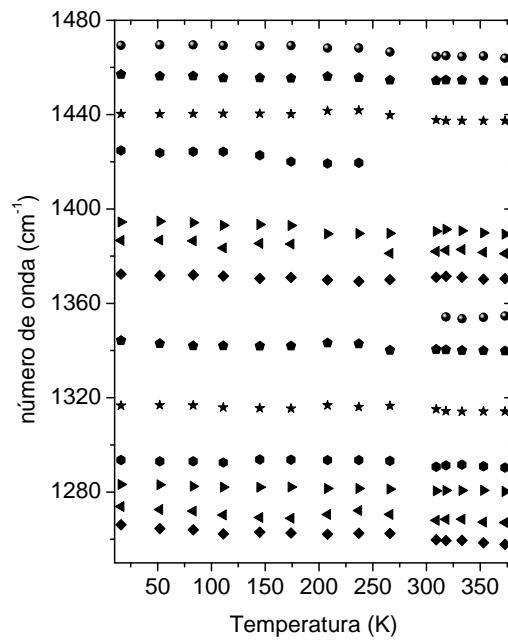


Figura 43 – Deslocamento dos picos Raman do topiramato com a temperatura. Região de 1250 a 1480 cm⁻¹.

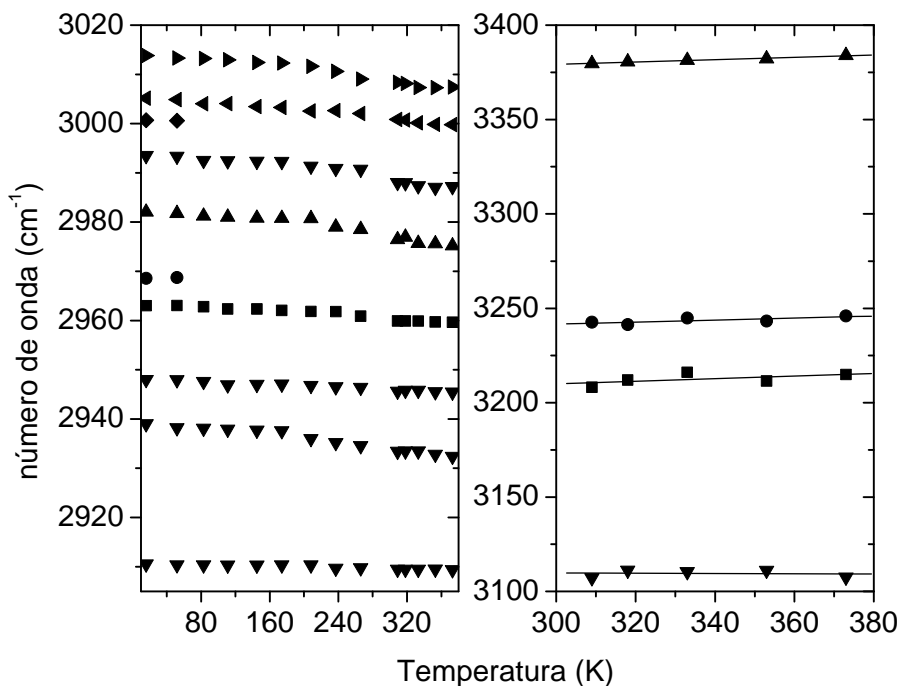


Figura 44 – Deslocamento dos picos Raman do topiramato com a temperatura. Região de 2905 a 3020 cm^{-1} (esquerda), e 3100 a 3400 cm^{-1} (direita, apenas para altas temperaturas).

Uma evidência do enfraquecimento das ligações de hidrogênio com o aumento da temperatura pode ser visualizada na Figura 44 à direita, onde o deslocamento dos picos referentes aos estiramentos N-H tem comportamento contrário aos observado para os outros modos. O fortalecimento das ligações de hidrogênio facilita o estiramento das ligações e assim a energia necessária para promover a vibração diminui, diminuindo o número de onda. O aumento da temperatura provoca justamente o contrário.

Os ajustes lineares, naqueles pontos onde aparecem, correspondem a ajustes aos pontos experimentais da forma $\omega = \omega_0 + \alpha \cdot T$, onde “ ω ” é o número de onda, “ ω_0 ” é a sua projeção para $T = 0$, e “ α ” é a taxa de variação do número de onda com a temperatura, e podem ser vistos na

Tabela 4. A baixa qualidade do ajuste referente ao pico em 3107 cm^{-1} deve-se em parte ao pequeno número de pontos usado (5), mas principalmente ao fato deste modo ser uma sobreposição de outro, e assim outros efeitos de combinação atuam com a variação da temperatura.

Tabela 4 – Ajuste linear dos deslocamentos dos picos do topiramato com a variação da temperatura.

ω	ω_0	Err ω_0	α	Err α	R
	61,1	1,005389	-0,03831	0,013505	-0,8950
75	72,1	0,405790	-0,03827	0,001682	-0,9886
102	86,9	0,281793	-0,03102	0,001168	-0,9916
114	111,2	0,310142	-0,02799	0,001286	-0,9876
134	126,7	0,400074	-0,04471	0,001658	-0,9918
155	142,9	0,659093	-0,03285	0,002732	-0,9609
169	160,2	0,225964	-0,01565	0,000937	-0,9792
198	176,4	0,501407	-0,02791	0,002078	-0,9683
3107	3111,7	14,925428	-0,00644	0,044158	-0,0839
3208	3189,1	19,100979	0,06933	0,056511	0,5780
3243	3225,8	8,866505	0,05285	0,026232	0,7583
3380	3360,6	1,863392	0,06204	0,005513	0,9884

4.4 Espalhamento Raman a altas pressões

Nesta seção estudamos o comportamento de diversas bandas Raman do cristal de topiramato quando submetido a condições de altas pressões hidrostáticas. A pressão pode distorcer bastante as ligações de hidrogênio de substâncias nas quais elas estejam presentes e as informações sobre a compressibilidade destas ligações podem contribuir para um melhor entendimento das propriedades destes materiais, bem como para uma melhora dos parâmetros que descrevem os potenciais de interações interatômicas em cristais moleculares.⁹² Além disto, o estudo de materiais sob pressão, em particular daqueles utilizados na indústria farmacêutica, visa descobrir eventuais polimorfos induzidos por este parâmetro termodinâmico.

A região espectral entre 0 e 200 cm^{-1} , como já discutido, é o intervalo onde são esperados os modos vibracionais da rede. Neste experimento não foi possível observar as bandas nesta região devido a um forte espalhamento próximo à linha do laser. Acrescenta-se que mesmo em outras regiões espectrais o sinal ficou fraco, o que foi atribuído principalmente ao líquido compressor utilizado nos experimentos – o Nujol® – e também o tamanho bastante reduzido da amostra. A escolha deste líquido foi devida ao fato de que, em ensaios prévios, constatou-se que a mistura metanol-etanol, normalmente utilizada como líquido compressor em experimentos de pressão hidrostática, dissolve o cristal de topiramato. O óleo mineral apresenta algumas bandas coincidentes com as da amostra, como pode ser visto nas Figuras

45 e 46, entretanto, ainda assim é possível acompanhar as variações das bandas provenientes da amostra, pois os casos em que a sobreposição gera dúvidas foram desconsiderados nas análises.

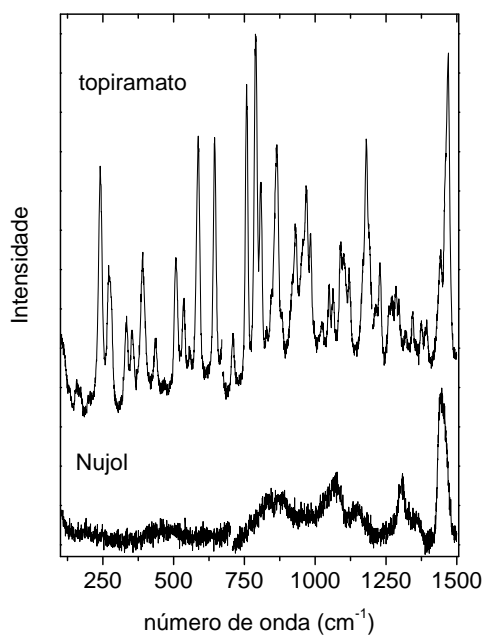


Figura 45 – Comparativo entre os espectros Raman do topiramato (acima) e Nujol® (abaixo), na região entre 100 e 1500 cm⁻¹.

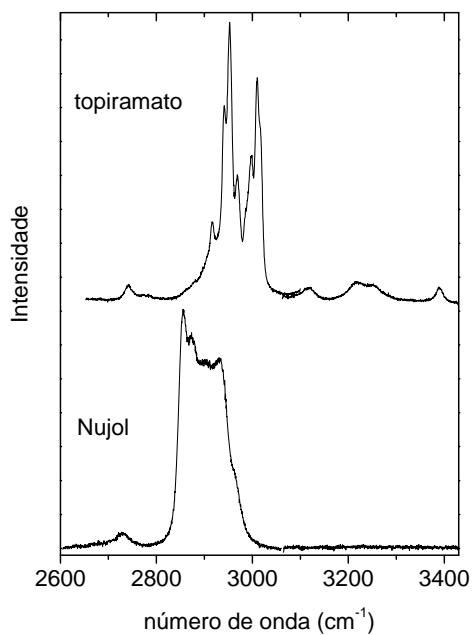


Figura 46 – Comparativo entre os espectros Raman do topiramato (acima) e Nujol® (abaixo), na região entre 2600 e 3430 cm⁻¹.

Os espectros compreendendo a região entre 55 a 200 cm⁻¹ são apresentados na Figura 47 que, a despeito da impossibilidade de visualizar as bandas Raman, foi mantida na Tese por uma questão de integridade, uma vez que nos estudos de temperatura os espectros nesta região foram apresentados.

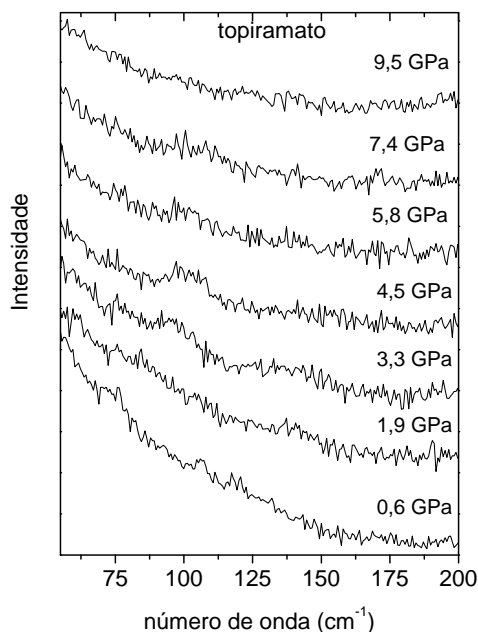


Figura 47 – Espectros Raman do topiramato em altas pressões, entre 0,6 GPa e 9,5 GPa, na região espectral entre 55 e 200 cm⁻¹.

A região espectral entre 200 e 500 cm⁻¹ é apresentada na Figura 48. Observa-se claramente um deslocamento dos picos para maiores números de onda, bem como a diminuição de suas intensidades quando a pressão é aumentada. Entretanto, até os maiores valores de pressão, percebe-se a existência destes picos. Nota-se também, como será visto em mais detalhes na Figura 53, que a variação dos números de onda com a pressão é muito semelhante para os picos de maiores intensidades nesta região espectral.

Os espectros Raman do topiramato na região espectral entre 500 e 670 cm⁻¹ são apresentados na Figura 49. Observa-se nestes espectros um certo aumento da largura de linha, o que pode ser conseqüência da introdução de uma certa desordem local na estrutura cristalina com o aumento da pressão. Outra possibilidade que não pode ser eliminada é o fato de que uma certa não hidrostaticidade (a pressão aplicada deixa de ser isotrópica) pode estar sendo apresentada pelo líquido compressor. De fato, sabe-se que quando o meio não é completamente hidrostático contribuições adicionais na largura de linha são verificadas nos experimentos.⁹³

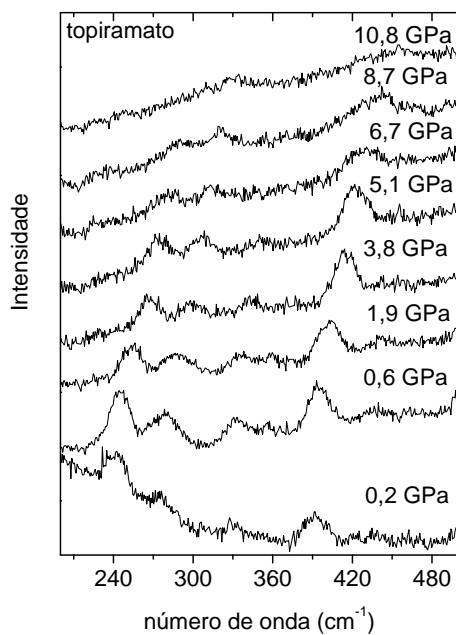


Figura 48 – Espectros Raman do topiramato em altas pressões, entre 0,2 GPa e 10,8 GPa, na região entre 200 e 500 cm^{-1} .

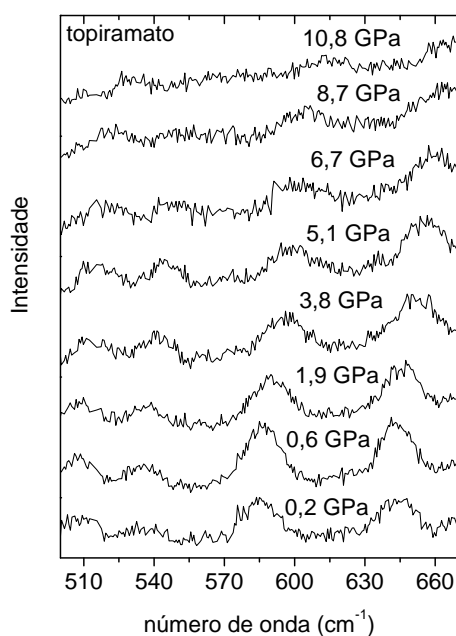


Figura 49 – Espectros Raman do topiramato em altas pressões, entre 0,2 GPa e 10,8 GPa, na região entre 500 e 670 cm^{-1} .

A Figura 50 apresenta a evolução dos espectros Raman do topiramato na região espectral entre 680 e 900 cm^{-1} com o aumento de pressão. Claramente é observado o colapso

das bandas de 757 e 788 cm^{-1} , que foram classificadas como deformação dos anéis (*breathing*). Isto pode ser interpretado como uma evidência do material de estar indo para uma estrutura de maior simetria a longo alcance com a pressão. Destaca-se que a ocorrência de tal efeito é de certo modo especulativa, uma vez que nada é possível ser dito em relação a possíveis transições de fase; como já explicitado, a região dos modos externos não pode ser acompanhada com o incremento da pressão. Este é, portanto, um caso típico onde medidas de difração de raios-X serão fundamentais para se esclarecer a ocorrência ou não de uma transição de fase. Vale ainda mencionar dois pontos. O primeiro é que em algumas situações, como ocorreu com uma investigação realizada na L-alanina,⁹⁴ é possível inferir a existência de uma mudança estrutural apenas pela observação dos espectros Raman, sem necessidade de se reportar a estudos de difração de raios-X. O segundo ponto é que para muitos cristais, como é o caso da própria L-alanina, as estruturas a mais altas pressões são menos simétricas do que as estruturas observadas à pressão ambiente.^{94,95} Mas isto não é uma regra geral e, conseqüentemente, se a estrutura do topiramato estiver indo para uma fase com maior simetria (como pode estar sugerindo o colapso das bandas acima descrita), não haveria contradição com as evidências.

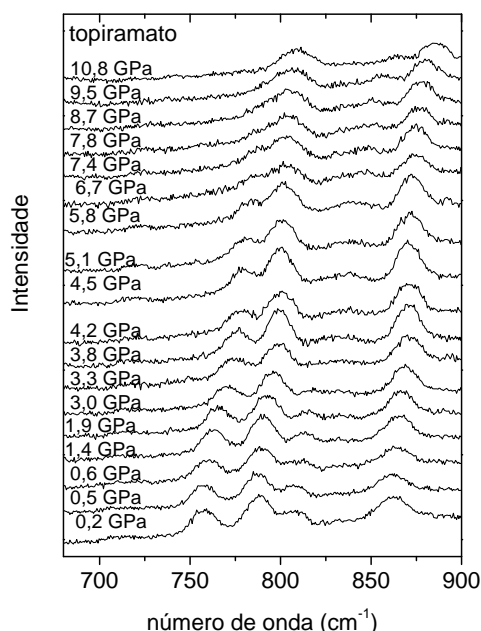


Figura 50 – Espectros Raman do topiramato em altas pressões, entre 0,2 GPa e 10,8 GPa, na região entre 680 e 900 cm^{-1} .

A Figura 51 apresenta a evolução dos espectros Raman do topiramato na região entre 900 e 1200 cm^{-1} com a pressão. Como nas outras regiões espectrais, com o aumento da pressão os picos vão perdendo intensidade, embora não possa ser afirmado que ocorra o desaparecimento completo de nenhum deles. Em outras palavras, aparentemente os modos de vibração existentes nesta região são preservados até o mais alto valor de pressão atingido nos experimentos: 10,8 GPa.

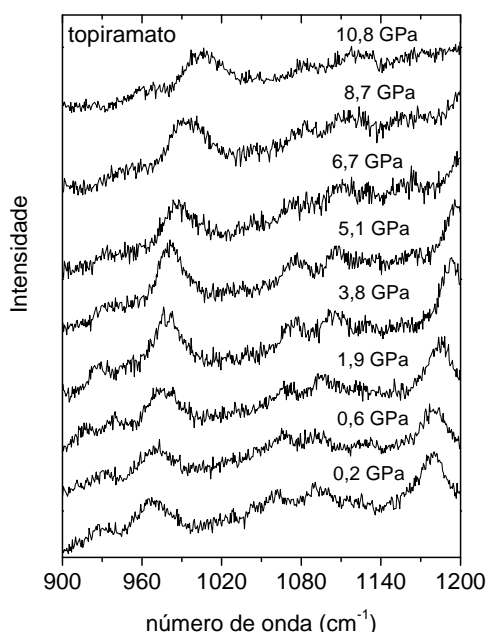


Figura 51 – Espectros Raman do topiramato em altas pressões, entre 0,2 GPa e 10,8 GPa, na região entre 900 e 1200 cm^{-1} .

A faixa espectral entre 1200 e 1500 cm^{-1} não foi explorada por ser dominada pela linha intensa dos diamantes em torno de 1340 cm^{-1} . A região que vai de 2820 a 3110 cm^{-1} , também sofre grande interferência de bandas externas ao material investigado, sendo que, neste caso, a interferência é proveniente do meio hidrostático, Nujol[®] (óleo mineral). Ainda assim é possível visualizar algumas bandas do topiramato, e elas são apresentadas na Figura 52. Os picos em 2988 (estiramento assimétrico de CH_2 endocíclico) e 3010 cm^{-1} (estiramento assimétrico de CH_3 em fase) têm sua intensidade diminuída e deixam de ser observados após 1,86 e 0,65 GPa, respectivamente. Em 2996 cm^{-1} (estiramento CH_3 fora de fase) ocorre um aparente desdobramento em 2,96 e 3,31 GPa, que continua como um único pico para maiores

valores de pressão. Possivelmente este fato se deve à mistura de bandas do topiramato com as do óleo mineral utilizado para transmitir a pressão no experimento.

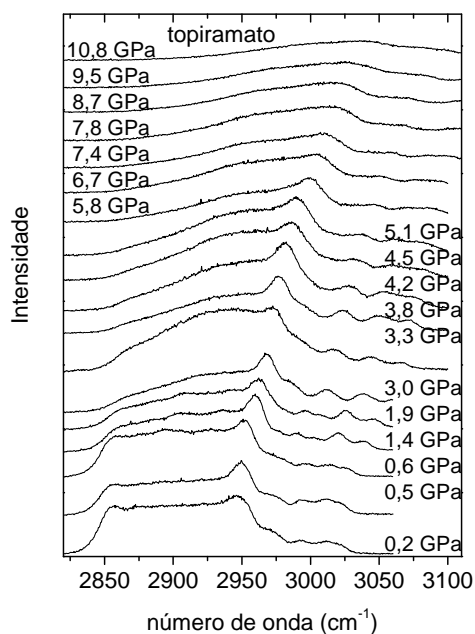


Figura 52 – Espectros Raman do topiramato em altas pressões, entre 0,2 GPa e 10,8 GPa, na região entre 2820 e 3110 cm^{-1} .

Nas Figuras 53 a 55 são apresentados os números de onda das bandas correspondentes ao topiramato, observadas nos experimentos em função da pressão.

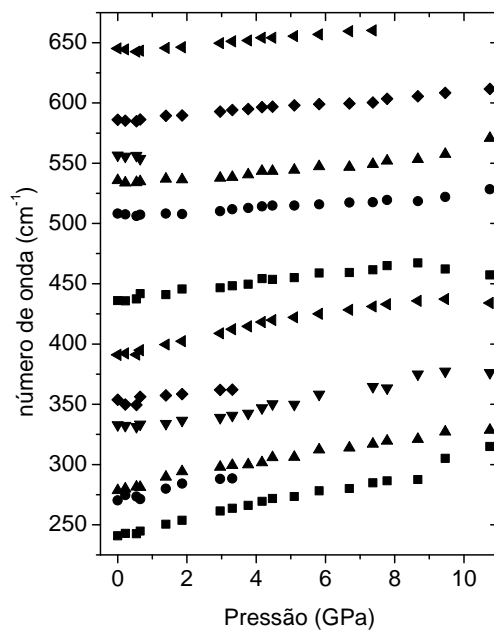


Figura 53 – Deslocamento dos picos Raman do topiramato em altas pressões. Região de 225 a 675 cm⁻¹.

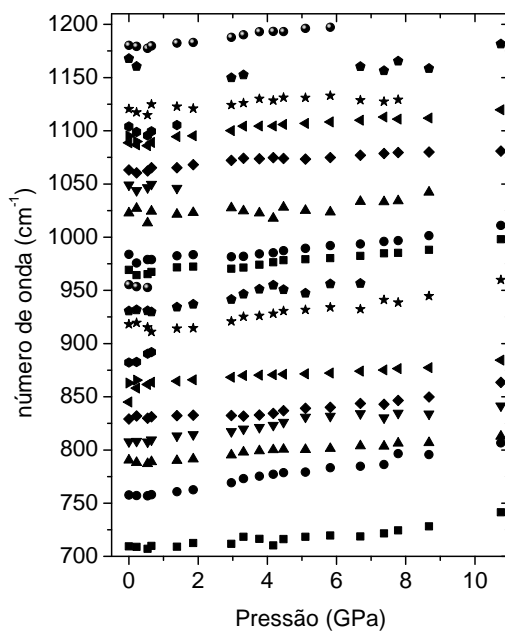


Figura 54 – Deslocamento dos picos Raman do topiramato em altas pressões. Região de 700 a 1210 cm⁻¹.

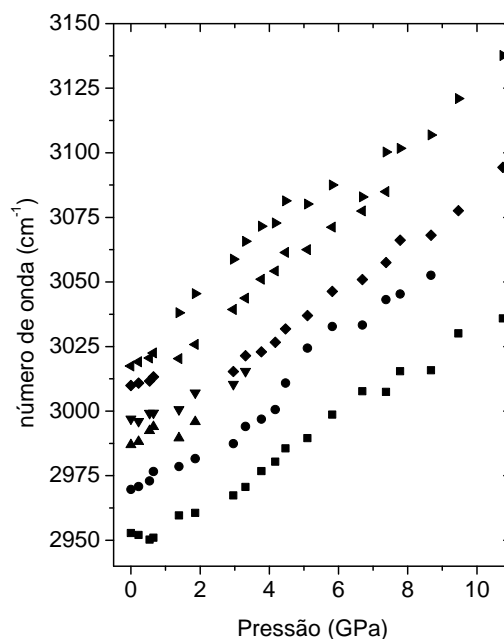


Figura 55 – Deslocamento dos picos Raman do topiramato em altas pressões. Região de 2940 a 3150 cm^{-1} .

Como conclusão desta seção, podemos dizer que os estudos de espectroscopia Raman do topiramato a altas pressões indicam uma possível mudança da estrutura cristalina para uma fase mais simétrica. Este resultado não é conclusivo e demandará medidas de difração de raios-X a altas pressões.

4.5 Análise térmica

O topiramato foi investigado adicionalmente pelas técnicas de análise térmica, que possibilitam obter informações valiosas sobre as propriedades térmicas do material sob variação de temperatura. De fato, a análise térmica tem sido utilizada como uma das principais formas de caracterizar substâncias de interesse da indústria farmacêutica, seja pelo fato de poder revelar a pureza do material (através dos picos de fusão bem definidos), sua estabilidade térmica, ou revelar novas fases do material policristalino dentro de uma certa faixa de temperatura, entre outras possibilidades.

Nesta seção apresentamos medidas de DTA, TGA e DSC realizadas em policristais de topiramato num amplo intervalo de temperatura, tendo como preocupação

inicial a descoberta de polímeros do material a altas temperaturas e o entendimento do processo de decomposição do mesmo. Lembramos que através de medidas de espectroscopia Raman com variação de temperatura (embora não tenha sido atingida a temperatura de fusão do material) não foram observados indícios de que o material sofra alguma mudança estrutural significativa. Vamos aprofundar esta observação com as medidas térmicas abaixo descritas.

Nas condições iniciais, com rampa de aquecimento de 10 °C/min, foi feita uma varredura de reconhecimento do comportamento térmico do topiramato em uma ampla faixa de temperatura (até 990 °C). Os resultados da análise podem ser vistos na Figura 56, onde os gráficos de TGA e DTA são apresentados em conjunto. O gráfico de DTA indica um evento endotérmico à temperatura de 127 °C, que foi atribuído à fusão (padrão: 125-126 °C), enquanto o de TGA não registra nenhuma perda de massa até 170 °C. Neste ponto um outro evento endotérmico ocorre, seguido imediatamente por outro evento bastante exotérmico, visto no DTA como um laço em lugar de um pico (ver detalhe), e simultaneamente há uma perda de massa de 46,8 %. Em seguida, a curva de TGA muda de inclinação, indicando uma nova etapa de perda de massa (20,8 %), e muda novamente em torno de 270 °C para então chegar a uma massa residual de 17,8 % aos 990 °C.

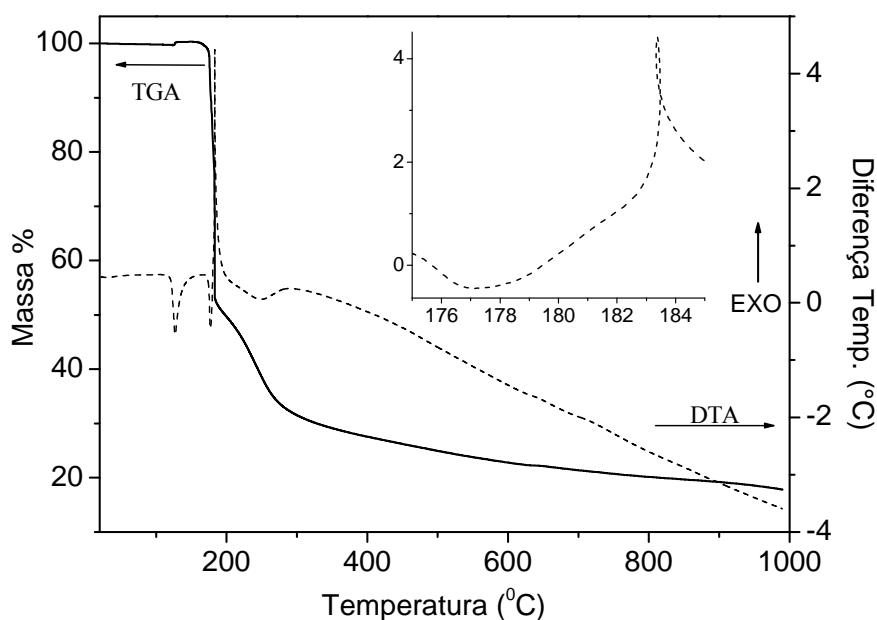


Figura 56 – Gráficos das medidas de TGA e DTA do topiramato, obtidos com uma taxa de 10 °C/min.

O laço observado no DTA resulta do desprendimento de uma quantidade de calor superior à taxa de aquecimento, o que faz com que o equipamento se reajuste para conter o avanço de temperatura, e depois retorna ao normal, resultando neste fenômeno. Ao verificar a amostra no final do procedimento, observou-se tratar-se de um sólido negro com volume pelo menos três vezes superior ao da amostra inicial.

A curva de DTG (derivada primeira da massa em função da temperatura) é apresentada na Figura 57, onde próximo a 126 °C (temperatura de fusão) pode ser visto um ganho de massa muito pequeno, provavelmente devido à alguma flutuação do equipamento. No intervalo de temperatura de 173 a 185 °C são observados três picos relacionados à perda de massa, sendo que o terceiro (em 183 °C) trata-se da mesma anomalia verificada no DTA. Os outros dois picos estão localizados em 176 e 180 °C respectivamente.

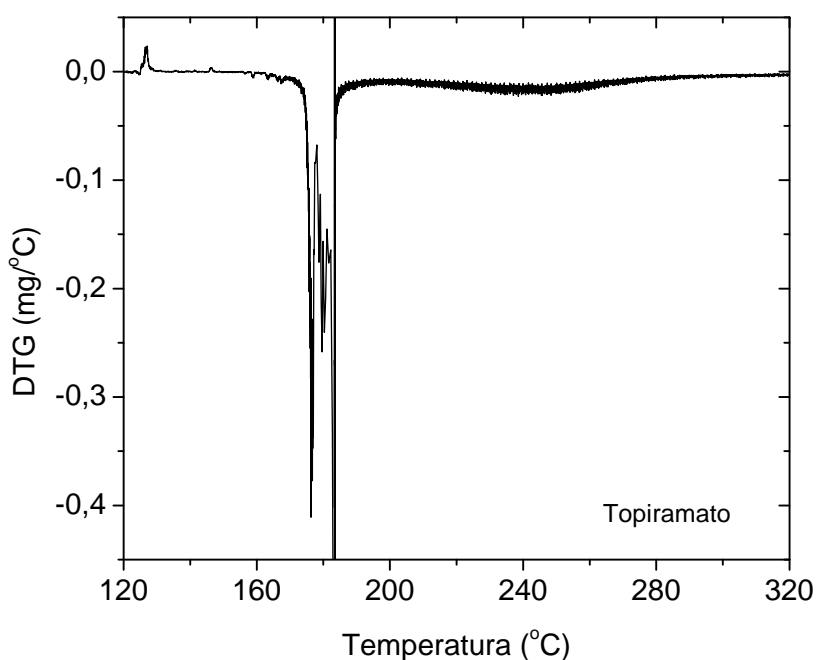


Figura 57 – Gráfico de DTG do topiramato para o termograma obtido com uma taxa de 10 °C/min.

Uma nova análise, com menor taxa de aquecimento, foi realizada para uma observação mais detalhada da região de interesse, com os resultados apresentados na Figura 58. Nestas condições a fusão foi observada a uma temperatura menor, em 121 °C, enquanto a decomposição praticamente não variou, sendo observada a 178,5 °C. Entretanto, desta vez não se viu mais um laço na curva de DTA, mas dois picos exotérmicos em seu lugar, um em 179,6 °C e o outro em 181,3 °C (ver detalhe). Já o gráfico de TGA, a despeito de pequenas

variações nas perdas de massa percentuais (44,4 % na decomposição), praticamente não mudou seu perfil.

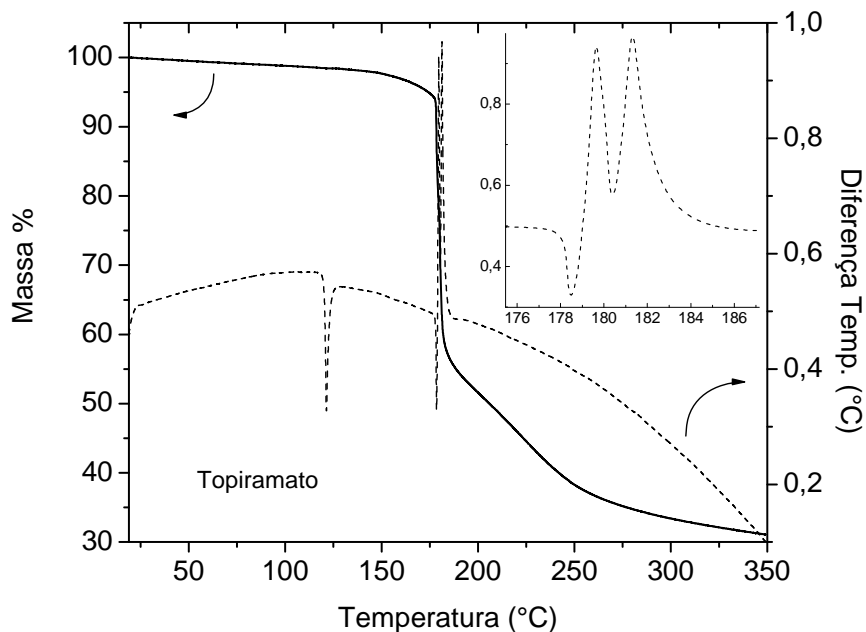


Figura 58 – Gráficos de TGA e DTA do topiramato, obtidos com uma taxa de 2 °C/min; no detalhe picos da DTA na região de 176 – 186 °C.

Para comparação, a curva de DTG correspondente é apresentada na Figura 59. Destavez não foi observado nenhum pico na temperatura de fusão, corroborando a justificativa de flutuação no equipamento. Ainda, na ausência da anomalia, são observados dois picos relacionados à perda de massa: um em 178 °C e o outro em 180 °C.

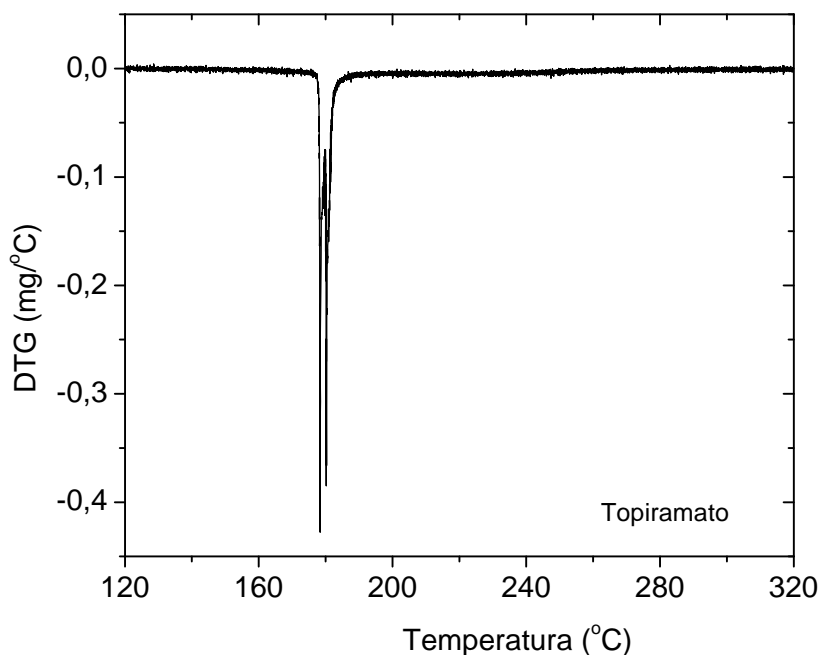


Figura 59 – Gráfico de DTG do topiramato para o termograma obtido com uma taxa de 2 °C/min.

Destas observações é possível sugerir que a decomposição do topiramato ocorre em três etapas:

- a) a primeira, exotérmica, correspondendo à separação do grupo sulfamato da molécula, sem perda de massa;
- b) na segunda etapa o sulfamato decompõe-se em sulfato, e a outra parte da molécula (2,3:4,5-bis-O-metiletilideno- β -D-frutopirranose) em frutose ($C_6H_{21}O_6$, 180,16g/mol), ao que se deve a perda de 46,8% de massa;
- c) na terceira etapa, o sulfato possivelmente combina-se com água resultante da decomposição anterior, transformando-se em ácido sulfúrico, que decompõe a frutose desidratando-a e deixando apenas carbono. Esta desidratação de açúcares por ácido sulfúrico é bem característica,⁹⁶ liberando uma grande quantidade de calor, que vaporiza as moléculas de água, e estas expandem o carvão resultante, conferindo-lhe grande volume.

Uma tentativa de recristalização foi realizada em um experimento de DSC. Assim, caso uma nova estrutura fosse formada, uma nova temperatura de transição seria observada. Porém, como pode ser visto na Figura 60, nenhum evento térmico foi observado durante o resfriamento após atingida a temperatura de fusão, tampouco durante o re-aquecimento. Desta forma, pode-se afirmar que o processo de degradação da amostra tem início com a fusão.

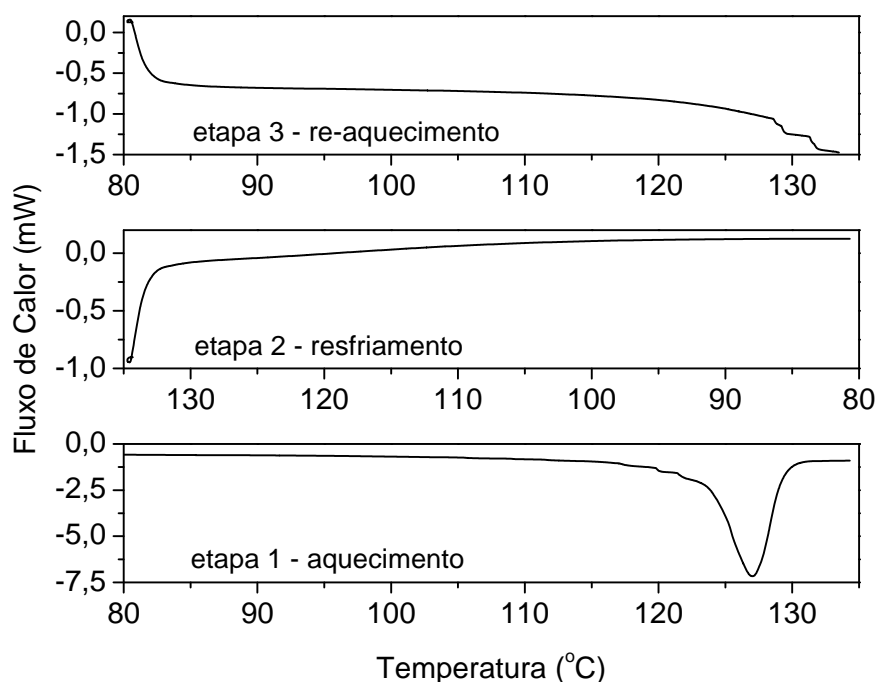


Figura 60 – Gráficos de DSC para o experimento de recristalização do topiramato.

A partir do gráfico de DSC é possível calcular a entalpia de fusão do topiramato, na temperatura de transição. Para isso a curva de fluxo de calor, em mW, em função do tempo, em s, foi integrada na região correspondente a faixa de temperatura de 105 a 134 °C, após esta ter passado por um ajuste de linha base. A área calculada foi de $-0,33288 \text{ mW}\cdot\text{s}$ (Joule) que, considerando a massa utilizada de amostra e a massa molar do topiramato, corresponde a uma entalpia de fusão aproximada de 25,1 kJ/mol. Para efeito de comparação, na Tabela 5 são listadas as entalpias de fusão de alguns compostos orgânicos nas respectivas temperaturas de transição.⁹⁷

Tabela 5 – Entalpias de fusão nas temperaturas de transição de compostos orgânicos selecionados.

Fórmula	Substância	Massa molecular (g/mol)	Entalpia de fusão (kJ/mol)
$\text{C}_6\text{H}_{14}\text{O}_6$	D-manitol	182	22,6
$\text{C}_4\text{H}_{11}\text{NO}_2$	Dietanolamina	105,1	25,1
$\text{C}_6\text{H}_{13}\text{NO}$	Hexanamida	115	25,1
$\text{C}_7\text{H}_5\text{O}_2\text{Cl}$	Ácido 2-clorobenzóico	156,6	25,73
$\text{C}_{18}\text{H}_{12}$	Criseno	228,3	26,15

A observação da decomposição do topiramato nos experimentos de análise térmica despertaram o interesse em estudá-la teoricamente, tentando promover a quebra da

ligação em condições controladas: utilizando um laser no lugar de calor. Isto é o que será descrito na próxima seção.

4.6 Investigação da fotodissociação do metilsulfamato

Nesta seção são apresentados resultados de estudos teóricos realizados a fim de simular a quebra da ligação C-OSO₂, que liga o grupo sulfamato ao restante da molécula. De modo a garantir que o sistema permanecerá no estado eletrônico fundamental, a frequência do laser foi mantida na região do infravermelho. Para promover a fotodissociação, a “escada vibracional” foi escalada até que a energia do pacote de onda ultrapassasse a dos estados ligados.

4.6.1 Química quântica

Nos cálculos de CAS para o metilsulfamato foi observado que, ao estirar a ligação C-O, um dos elétrons da ligação (inicialmente no orbital ocupado de mais alta energia, HOMO) passa a ocupar o orbital desocupado de menor energia (LUMO) da molécula. Uma representação gráfica destes orbitais, apresentada na Figura 61, indica que eles correspondem, respectivamente, aos orbitais sigma ligante e sigma anti-ligante da ligação C-O. Como os outros orbitais não são afetados pela variação no comprimento de ligação, um espaço ativo 2,2 (2 orbitais, 2 elétrons – considerado um caso simples) será suficiente para os cálculos de energia.

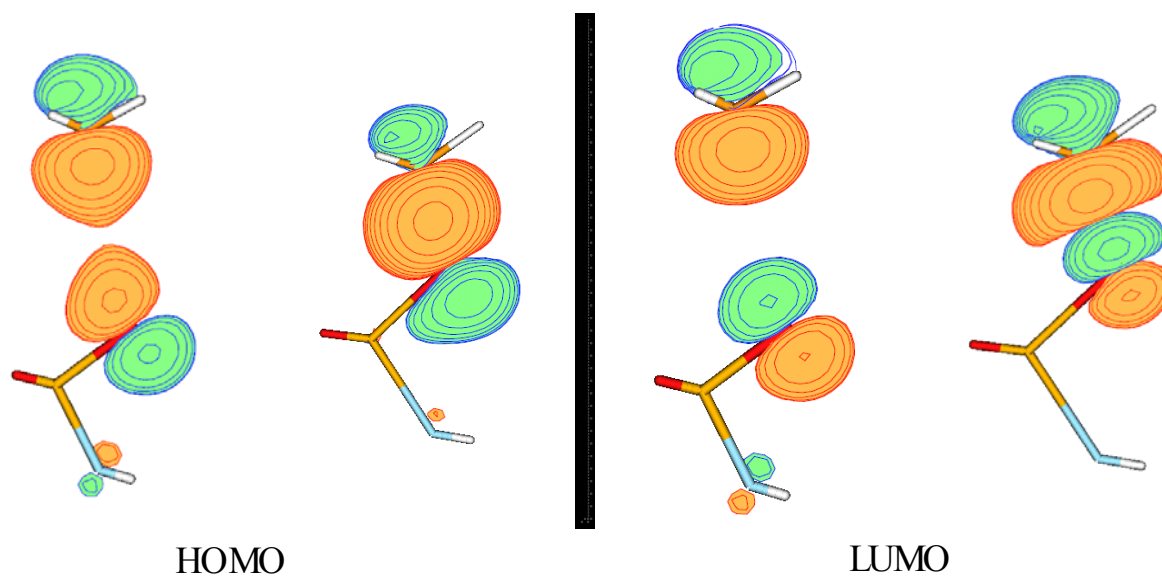


Figura 61 – Representação gráfica dos orbitais moleculares sigma ligante e sigma anti-ligante da ligação C-O no metil sulfamato. O fragmento metil está no lado superior, e o sulfamato no inferior, da figura.

Definido o espaço ativo, as energias relativas a cada comprimento de ligação foram calculadas e a curva de energia potencial correspondente foi construída, sendo apresentada na Figura 62. A energia de dissociação calculada foi de 424 kJ/mol.

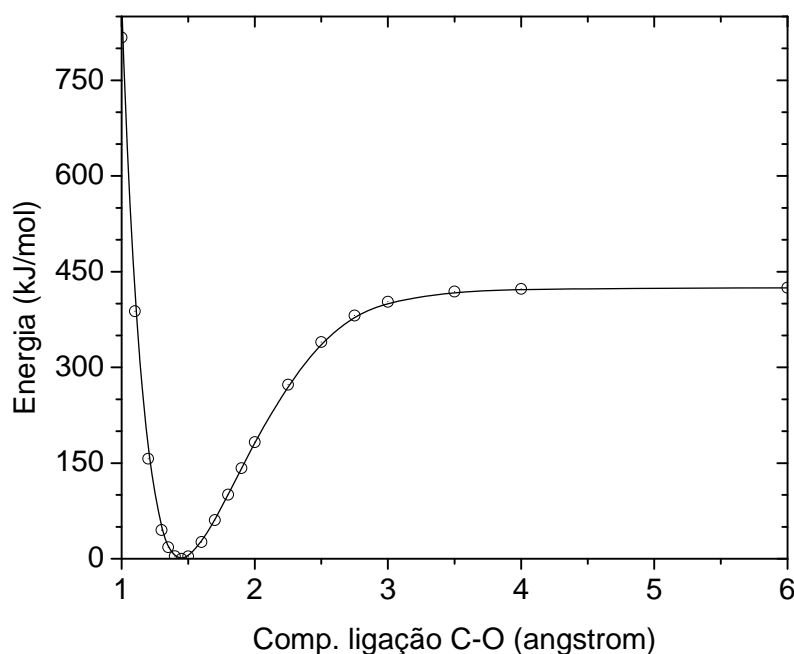
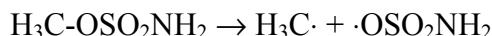


Figura 62 – Curva de energia potencial relativa ao comprimento de ligação C-O para metilsulfamato.

Para avaliar a consistência da curva calculada, a energia de dissociação foi comparada àquela calculada a nível de teoria MP2 para a seguinte reação:



sendo que a energia de dissociação é obtida pela subtração da energia do reagente da soma das energias dos produtos. O resultado encontrado foi de 440 kJ/mol, bem próximo do obtido na curva de energia potencial. Deve-se salientar que estes dados não incluem a energia do ponto zero (a energia de um sistema no seu mais baixo estado permitido), mas incluem a energia de relaxação, uma vez que as estruturas sofreram rearranjo para minimizar a energia. Como exemplos experimentais são citados os valores da energia de ligação C-O para éter dimetílico ($\text{H}_3\text{C-OCH}_3$), 352 kJ/mol, e formato de metila ($\text{H}_3\text{C-OCOH}$), 385 kJ/mol.⁹⁸

Do mesmo cálculo também estão disponíveis os valores do momento de dipolo da molécula para cada geometria. O momento de dipolo é importante para o cálculo do termo referente ao acoplamento com o laser no Hamiltoniano. Quanto maior sua variação, menor poderá ser a amplitude do campo elétrico aplicado. Como pode ser visto na Figura 63, o componente na direção Z deve ser preferido.

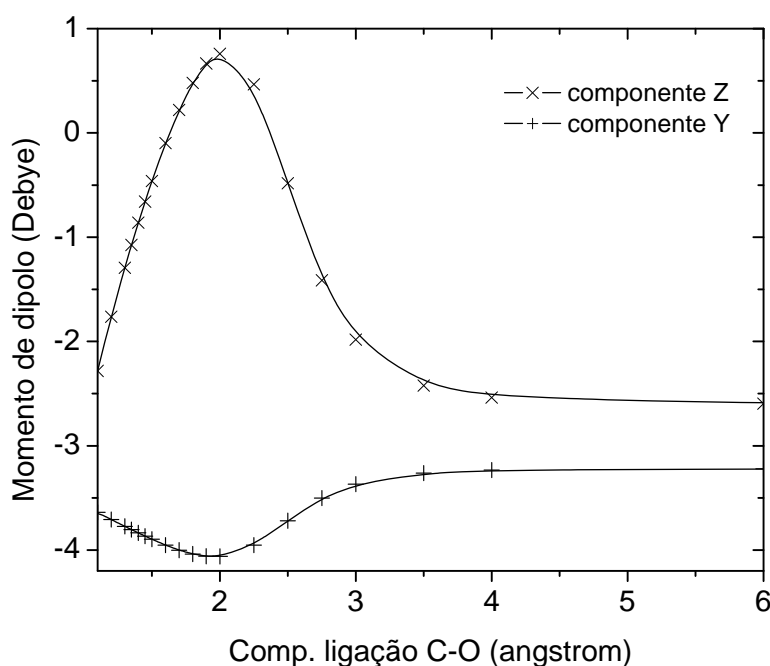


Figura 63 – Componentes do momento de dipolo para metilsulfamato em função do comprimento de ligação C-O, Z (acima) e Y (abaixo).

Utilizando a curva de energia potencial calculada anteriormente, as energias dos níveis vibracionais foram calculadas pelo método do Hamiltoniano em Grade de Fourier (ver Apêndice B). Os valores obtidos convergiram com uma grade de 512 pontos, entretanto, para garantir uma melhor descrição do sistema, e não consumir recursos computacionais desnecessários, foi eleita a grade de 1024 pontos. Assim, foram obtidos 74 níveis ligados, que

devem ser superados para que haja quebra da ligação. As autofunções dos três primeiros níveis, bem como a do último, podem ser visualizadas sobre a curva de energia potencial na Figura 64 (observe a correspondência entre o número de nós na função e o nível vibracional correspondente).

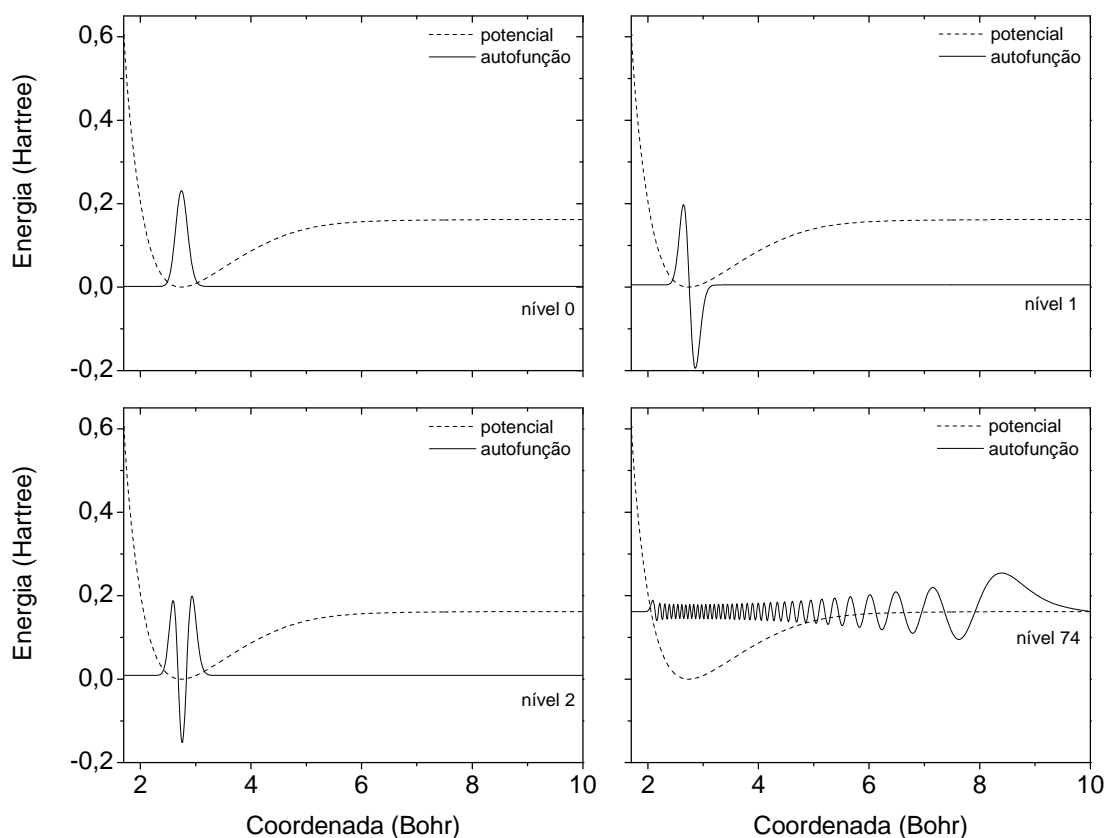


Figura 64 – Gráficos das autofunções para os três primeiros, e último, níveis vibracionais do metilsulfamato.

A diferença de energia entre o nível 0 e o nível 1 corresponde à frequência de vibração da ligação, e foi calculada em 802 cm^{-1} . O valor obtido do cálculo de frequências da molécula em nível de teoria MP2 foi de 1050 cm^{-1} . Deve-se lembrar que para a obtenção do primeiro valor foi usada uma aproximação unidimensional e um potencial não harmônico, enquanto no segundo, vários graus de liberdade foram considerados, e o potencial considerado era harmônico. Experimentalmente, o número de onda encontrado para a vibração de estiramento C-O no topiramato foi de 1018 cm^{-1} .

4.6.2 Dinâmica quântica

Segundo as regras de seleção de absorção no infravermelho, e considerando os valores de momentos de dipolo de transição calculados para o sistema, transições onde a variação do nível vibracional é igual a ± 1 são as permitidas. Valores de momentos de dipolo de transição envolvendo os níveis de 0 a 4 são apresentados na Tabela 6, onde o valor para a transição $2 \rightarrow 3$ está destacado. Entretanto, dependendo da intensidade do campo e da duração do pulso, outros efeitos tornam-se significativos, e transições envolvendo uma maior separação de níveis vibracionais são possíveis.

Tabela 6 – Parte da tabela utilizada para verificação dos valores de momentos de dipolo das transições entre os níveis vibracionais para o metilsulfamato.

Inicial\Final	0	1	2	3	4
0	$-2,5446 \times 10^{-1}$	$-6,2802 \times 10^{-2}$	$-4,9167 \times 10^{-3}$	$-4,8602 \times 10^{-4}$	$-2,1289 \times 10^{-4}$
1	$-6,2802 \times 10^{-2}$	$-2,4114 \times 10^{-1}$	$-8,8398 \times 10^{-2}$	$-8,6877 \times 10^{-3}$	$-9,0285 \times 10^{-4}$
2	$-4,9167 \times 10^{-3}$	$-8,8398 \times 10^{-2}$	$-2,2916 \times 10^{-1}$	$-1,0776 \times 10^{-1}$	$-1,2286 \times 10^{-2}$
3	$-4,8602 \times 10^{-4}$	$-8,6877 \times 10^{-3}$	$-1,0776 \times 10^{-1}$	$-2,1728 \times 10^{-1}$	$-1,2369 \times 10^{-1}$
4	$-2,1289 \times 10^{-4}$	$-9,0285 \times 10^{-4}$	$-1,2286 \times 10^{-2}$	$-1,2369 \times 10^{-1}$	$-2,0514 \times 10^{-1}$

Nas simulações considerou-se que o laser era linearmente polarizado na direção z , a fim de tirar proveito da maior variação no momento de dipolo da molécula. Cada pulso é ajustado após a escolha dos níveis inicial e final. No estado fundamental a população do nível 0 é de 100 %, o que foi garantido por normalização das funções de onda.

Para saber o estado do sistema após interação com o pulso, a população dos estados, calculada pela sobreposição do pacote de onda com cada autovetor, é analisada graficamente. Como os pulsos empregados não tinham duração suficiente para inversão de população,⁹⁹ invariavelmente se observava uma distribuição (preferencialmente estreita) em torno de um determinado nível.

Uma vez que os níveis a serem superados são muitos, faz-se necessário utilizar uma seqüência de pulsos, e estes podem ser sobrepostos para diminuir o tempo de excitação (evitando redistribuição vibracional intramolecular).^{100,101}

Para os estudos de propagação o potencial foi considerado até 5,3 Å e uma função de amortecimento (gobbler) foi inserida em 4,5 Å (considera-se quebra de ligação um estiramento de 3 vezes seu comprimento no equilíbrio) a fim de evitar interferências dos pacotes que já escaparam ao potencial de ligação. À medida que os pacotes vão escapando, a

norma das funções de onda (inicialmente ajustada em 1,0000) vai diminuindo, e indica o grau de dissociação da população.

Houve dificuldade em encontrar parâmetros adequados para o pulso seguinte após o nível 44 ter sido atingido. Isto foi atribuído a um desvio da anarmonicidade apresentado pelo sistema próximo a este nível, como pode ser visto na Figura 65, onde as energias de transição de um nível vibracional (n) para outro (n+1) são locadas contra (n) e comparadas aos valores previstos para o oscilador anarmônico.

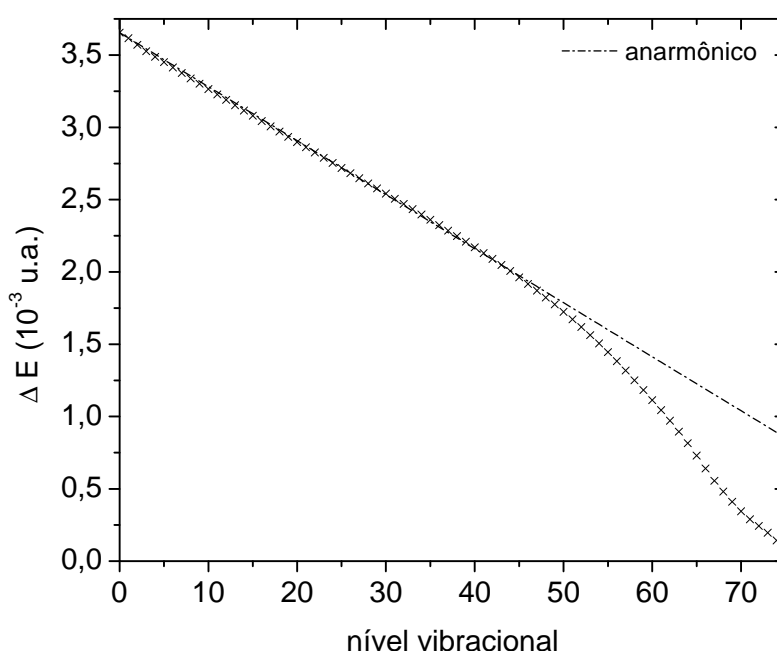


Figura 65 – Diferenças de energia de transição calculadas para o metilsulfamato e comparadas com os valores esperados para um oscilador anarmônico (tracejado).

Os níveis de energia (E_n) de um oscilador anarmônico truncado podem ser calculados pela seguinte relação:⁹⁹

$$E_n = \hbar[\omega_{10}v - \Delta^a v(v-1)]$$

onde ω_{10} (0,003655111 em unidades atômicas) é a frequência correspondente em energia à transição $0 \rightarrow 1$, e Δ^a é a constante de anarmonicidade. Em unidades atômicas a energia é numericamente igual à frequência, e \square EMBED Equation.3 \square **Erro! Não é possível criar objetos a partir de códigos de campo de edição.** \square tem valor unitário, de modo que as diferenças de energia entre níveis sucessivos obedecem a uma relação linear em (:

□ EMBED Equation.3 □ **Erro! Não é possível criar objetos a partir de códigos de campo de edição.** □

A constante de anarmonicidade foi obtida ajustando os dados do sistema a esta relação, considerando os níveis de 0 a 46, e vale $1,86798 \times 10^{-5}$ (unidades atômicas de tempo)⁻¹.[†] Este valor determina um tempo para inversão de população de 8 ps, bem maior que as durações individuais empregadas nos pulsos.

A título de ilustração, os valores de energia dos níveis vibracionais calculados, anarmônicos e harmônicos, foram comparados na Figura 66. Para os níveis mais baixos os valores são bastante próximos, o que permite que muitas aproximações sejam feitas nesta região sem grandes desvios dos valores reais. Também é interessante notar o aumento da aproximação dos níveis no modelo anarmônico, razão pela qual os estados não-ligados também são chamados de “contínuo”.

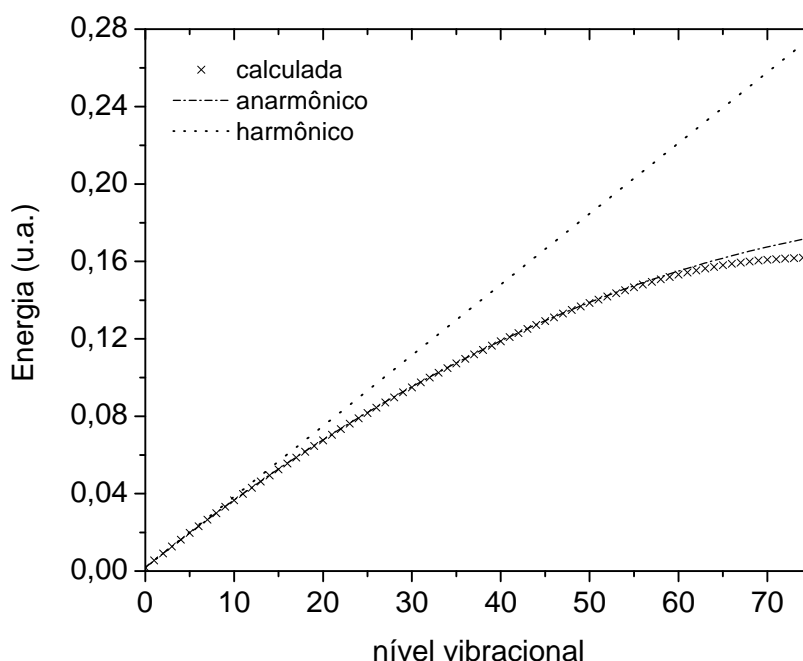


Figura 66 – Comparação entre os valores de energia dos níveis vibracionais do metilsulfamato, segundo os modelos harmônico e anarmônico.

Na Tabela 7 estão listadas as características dos pulsos utilizados na fotodissociação do metilsulfamato, indicando o nível vibracional atingido (principal). A intensidade (irradiância) foi calculada como:

[†] Uma unidade atômica de tempo equivale a $24,189 \times 10^{-18}$ s.

$I = \varepsilon_0 \cdot c \cdot \vec{E}^2 = \varepsilon_0 \cdot c \cdot \frac{|E_0|^2}{2}$,⁴⁷ onde c é a velocidade da luz no vácuo, e ε_0 a permissividade no vácuo, e convertida de unidades atômicas para W/cm².

Tabela 7 – Características do laser usado para fotodissociação do metilsulfamato.

Pulso	Campo (u.a.)	Campo (MV/cm)	Intens (W/cm²)	Freq (u.a.)	Freq (cm⁻¹)	Início (fs)	Fim (fs)	Nível
1	0,0092	47,3	$2,97 \times 10^{12}$	0,0036550	802,2	0,0	500,0	7
2	0,0092	47,3	$2,97 \times 10^{12}$	0,0032250	707,8	150,0	650,0	19
3	0,0119	61,2	$4,97 \times 10^{12}$	0,0026700	586,0	350,0	850,0	33
4	0,0133	68,4	$6,21 \times 10^{12}$	0,0020500	449,9	550,0	1050,0	44
5	0,0035	18,0	$4,30 \times 10^{11}$	0,0038450	843,9	700,0	1200,0	50
6	0,0033	17,0	$3,82 \times 10^{11}$	0,0031375	688,6	900,0	1400,0	55
7	0,0039	20,1	$5,34 \times 10^{11}$	0,0013200	289,7	1100,0	1600,0	60
8	0,0028	14,4	$2,75 \times 10^{11}$	0,0010075	221,1	1300,0	1800,0	64
9	0,0190	97,7	$1,27 \times 10^{13}$	0,0048500	1064,5	1800,0	2300,0	67% diss

O laser assim composto está ilustrado na Figura 67.

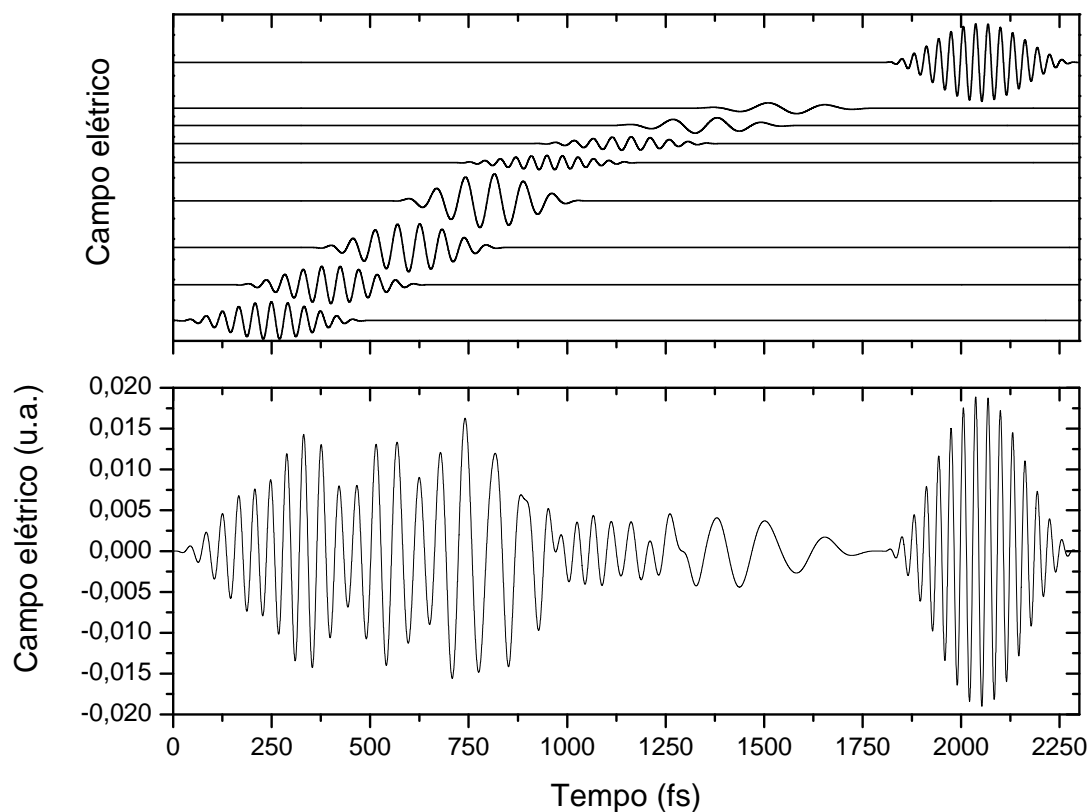


Figura 67 – Pulsos de laser utilizados para a fotodissociação do metilsulfamato: individuais (acima) e combinados (abaixo). Seqüência de 9 pulsos.

Ao interagir com o laser, a autofunção inicial (estática) começa a adquirir energia cinética e move-se em direção às barreiras do potencial, invertendo o sentido do movimento, e ganhando mais energia. Nestas condições ela deixa de ser uma autofunção e é chamada de pacote de onda (uma combinação linear de autofunções). Nas Figuras 68 e 69 são apresentados alguns momentos do pacote de onda, até o início da dissociação, onde ele obteve energia suficiente para livrar-se do potencial, e a norma começa a diminuir, indicando dissociação.

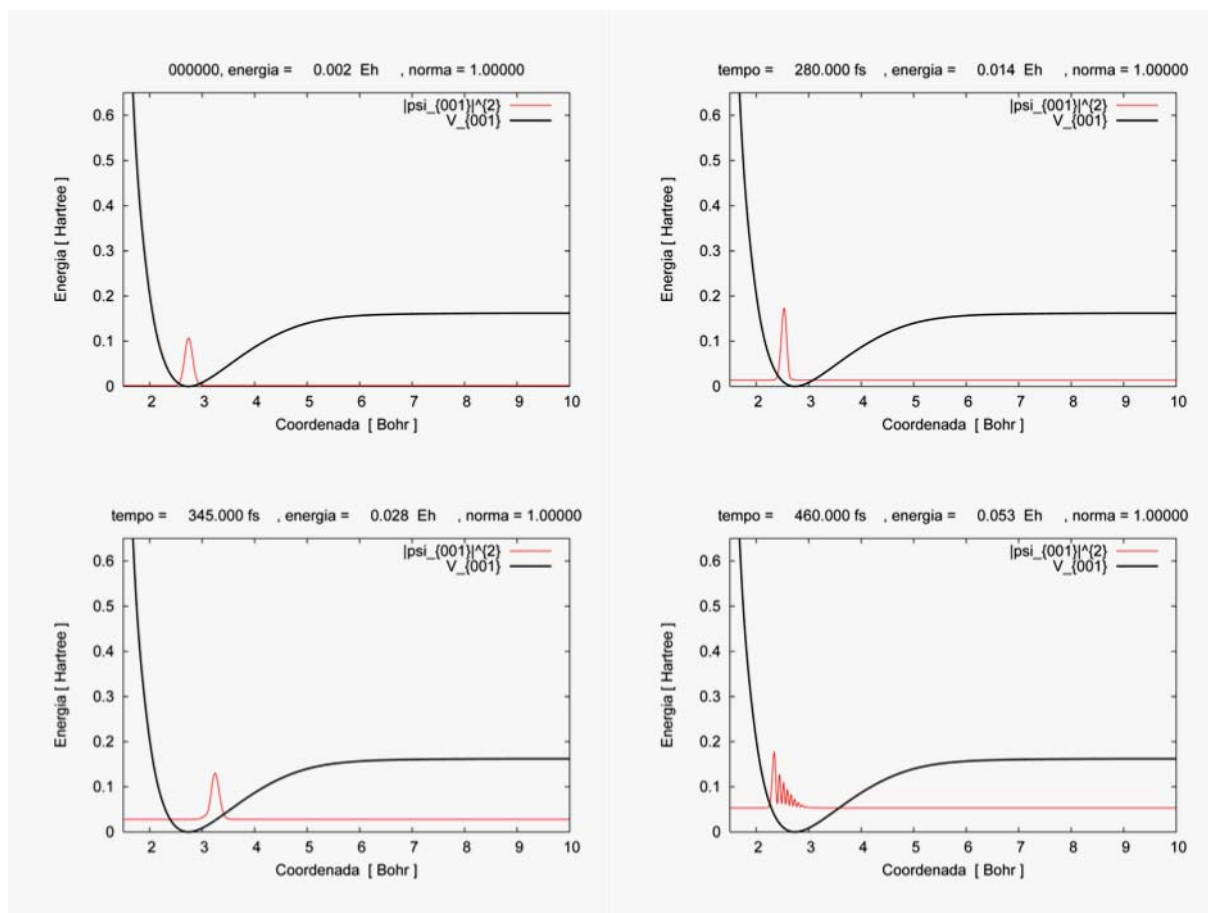


Figura 68 – Pacote de onda sobre o potencial, no ponto zero e após interação com o laser em 280, 345 e 460 fs.

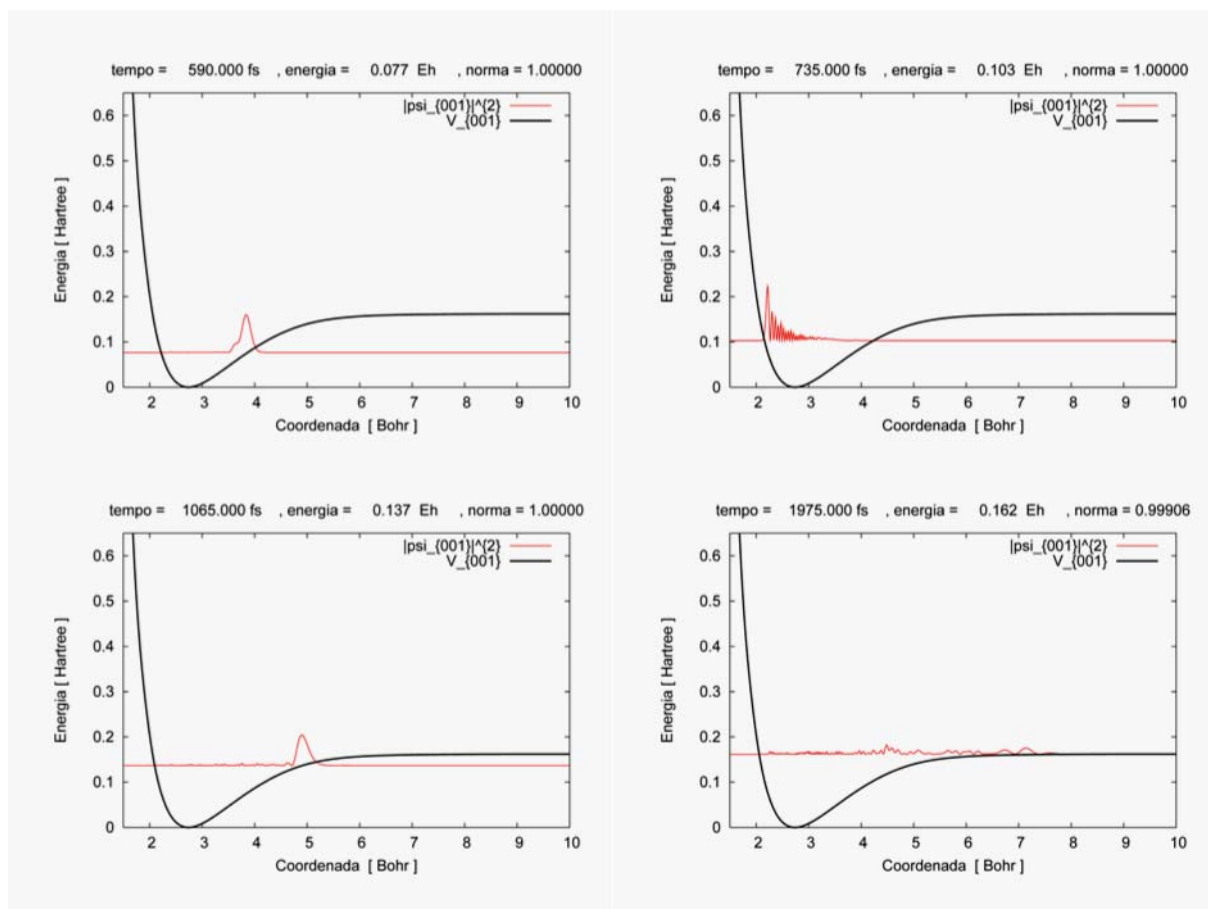


Figura 69 – Pacote de onda sobre o potencial, após interação com o laser em 590, 735, 1065 e 1975 fs (quando inicia-se a dissociação).

Embora o tempo para dissociação tenha sido relativamente curto, deve-se observar que o último pulso empregado é bastante intenso. Existe uma preocupação com campos muito intensos, pois estes podem levar à ionização da molécula. Embora as intensidades usadas estejam abaixo dos limites de ionização, uma nova seqüência foi desenvolvida, a fim de manter os pulsos com intensidades mais baixas. Por outro lado, a nova seqüência é quase 1 ps mais longa que a anterior. Suas características são listadas na Tabela 8.

Tabela 8 – Sequência alternativa de lasers utilizada na fotodissociação do metilsulfamato.

Pulso	Campo (u.a.)	Campo (MV/cm)	Intens (W/cm^2)	Freq (u.a.)	Freq (cm^{-1})	Início (fs)	Fim (fs)	Nível
1	0,0092	47,3	$2,97 \times 10^{12}$	0,0036550	802,2	0,0	500,0	7
2	0,0092	47,3	$2,97 \times 10^{12}$	0,0032250	707,8	150,0	650,0	19
3	0,0119	61,2	$4,97 \times 10^{12}$	0,0026700	586,0	350,0	850,0	33
4	0,0133	68,4	$6,21 \times 10^{12}$	0,0020500	449,9	550,0	1050,0	44
5	0,0035	18,0	$4,30 \times 10^{11}$	0,0038450	843,9	700,0	1200,0	50
6	0,0033	17,0	$3,82 \times 10^{11}$	0,0031375	688,6	900,0	1400,0	55
7	0,0039	20,1	$5,34 \times 10^{11}$	0,0013200	289,7	1100,0	1600,0	60
8	0,0028	14,4	$2,75 \times 10^{11}$	0,0010075	221,1	1300,0	1800,0	64
9	0,0048	24,7	$8,09 \times 10^{11}$	0,0004775	104,8	1500,0	2000,0	69
10	0,0017	8,7	$1,01 \times 10^{11}$	0,0002366	51,9	1700,0	2200,0	71
11	0,0130	66,8	$5,93 \times 10^{12}$	0,0008770	192,5	2000,0	2500,0	
12	0,0130	66,8	$5,93 \times 10^{12}$	0,0008770	192,5	2250,0	2750,0	
13	0,0130	66,8	$5,93 \times 10^{12}$	0,0008770	192,5	2500,0	3000,0	
14	0,0130	66,8	$5,93 \times 10^{12}$	0,0008770	192,5	2750,0	3250,0	
15	0,0000	0,0	$0,00 \times 10^0$	0,0000000	0,0	3250,0	3500,0	78.5% diss

Na Figura 70 é apresentado o laser assim composto, e nas Figuras 71 e 72 pode-se observar a evolução do sistema pela variação populacional dos níveis após cada pulso, até a dissociação.

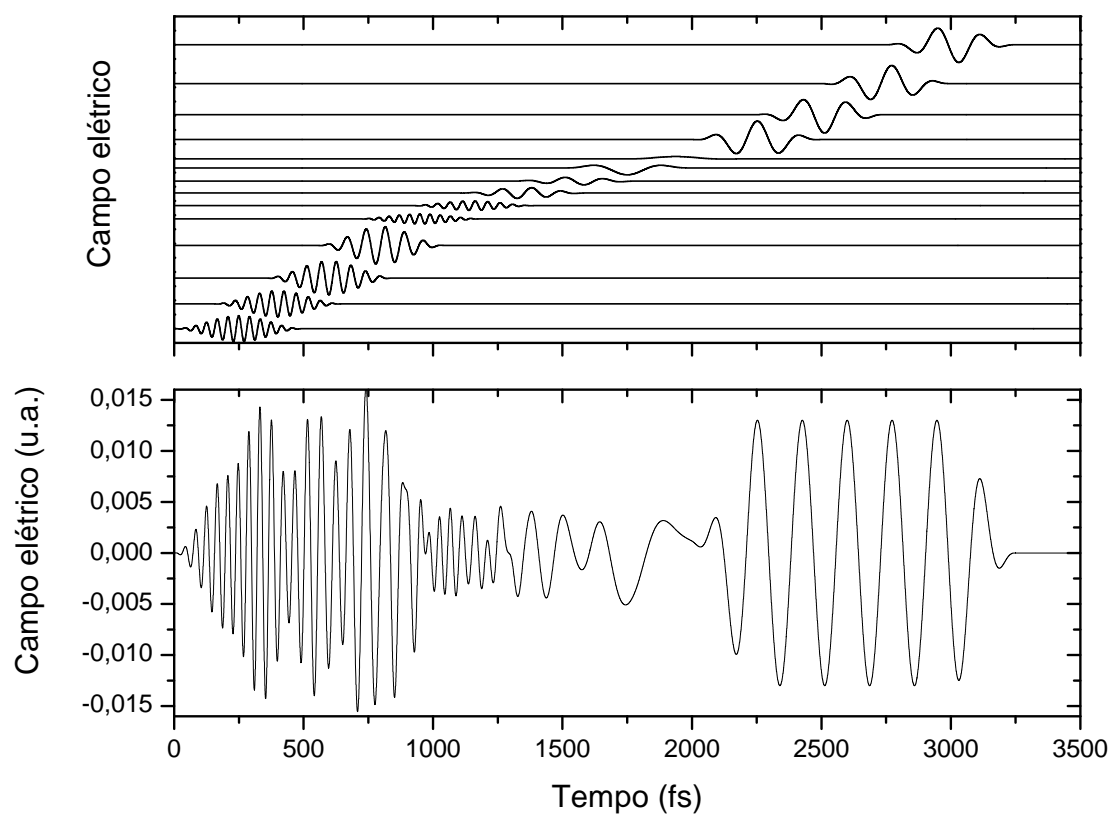


Figura 70 – Pulsos de laser utilizados para a fotodissociação do metilsulfamato: individuais (acima) e combinados (abaixo). Sequência de 14 pulsos.

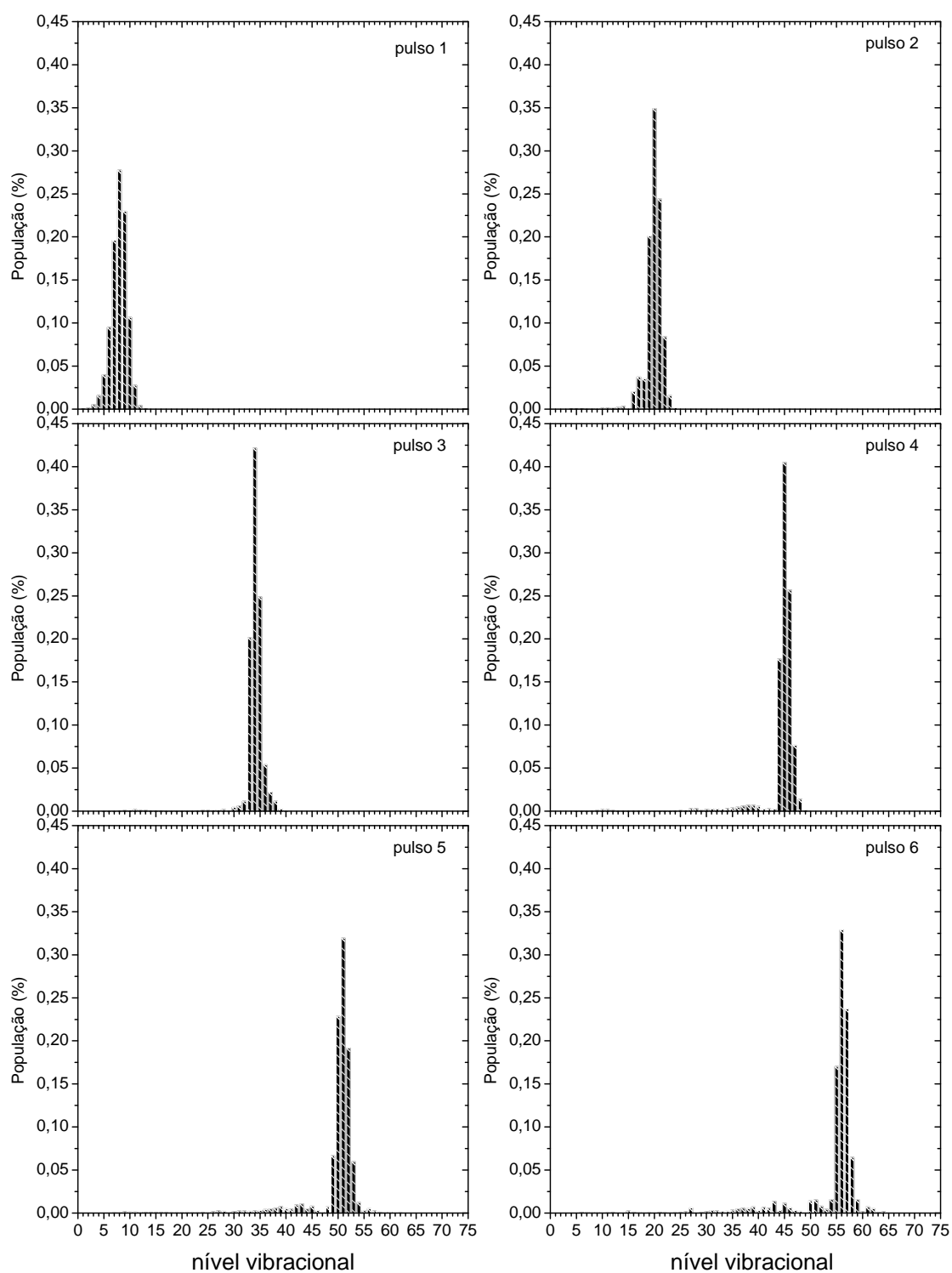


Figura 71 – Distribuição da população ao fim de cada pulso; pulsos de 1 a 6.

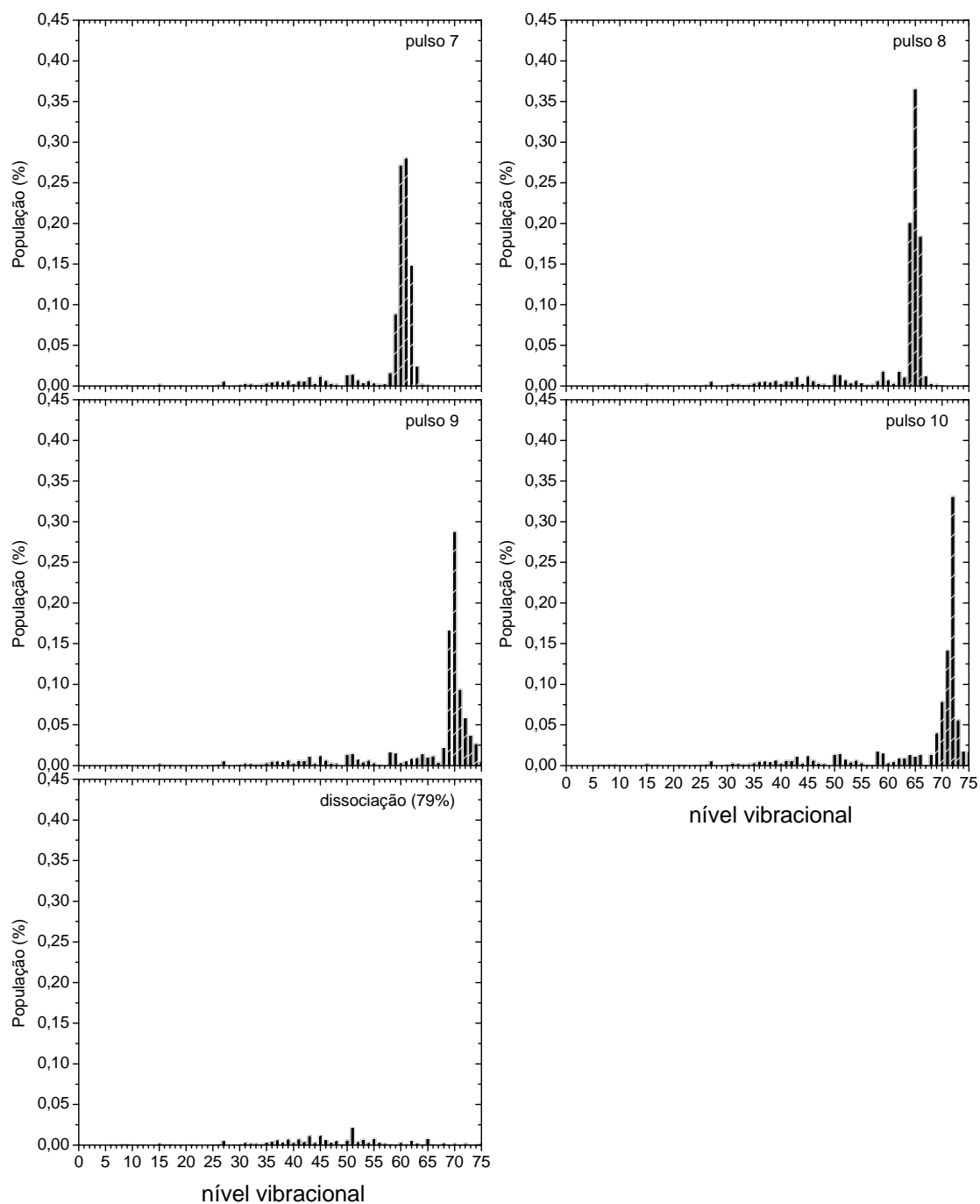


Figura 72 – Distribuição da população ao fim de cada pulso; pulsos de 7 a 10, por fim a população remanescente após dissociação.

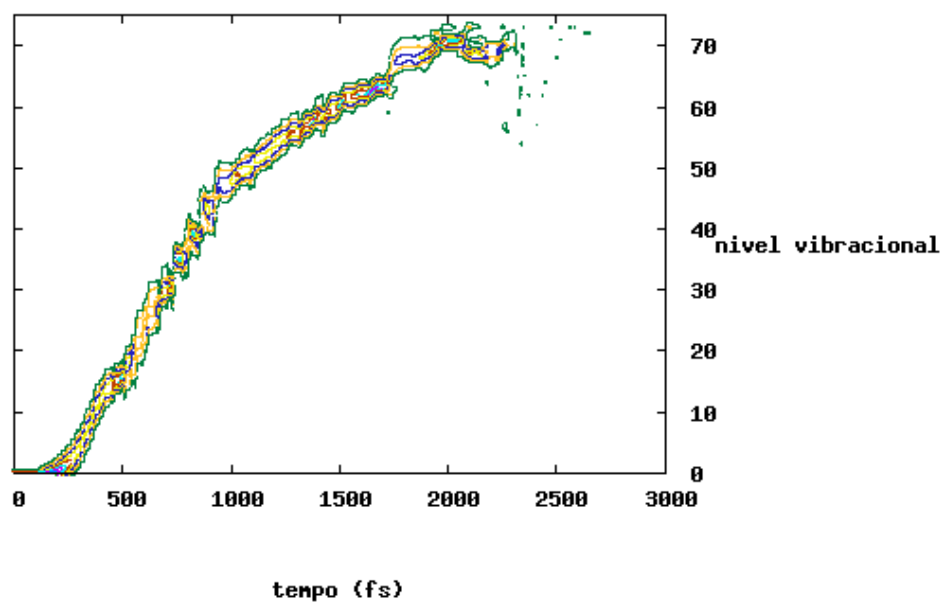


Figura 73 – Gráfico de contorno da dinâmica de população ao decorrer do tempo durante o processo de fotodissociação.

A evolução da população dos níveis vibracionais em função do tempo durante todo o processo pode ser vista na Figura 73. Chama-se a atenção para a mudança de inclinação em torno de 1 ps, momento em que o nível 44 é atingido que, conforme discutido anteriormente, atribui-se ao desvio da anarmonicidade do sistema.

“A satisfação da curiosidade de alguém é uma das maiores fontes de alegria na vida.”

(Linus Pauling)

5. CONCLUSÕES

As propriedades estruturais do topiramato foram investigadas através do emprego de uma variedade de técnicas experimentais e teóricas. As amostras foram utilizadas nas formas cristalina em pó, ou como cristais crescidos, e nos estudos teóricos o sistema era composto por uma única molécula.

- A estrutura cristalina das amostras, verificada por difração de raios-X, estava de acordo com resultados existentes na literatura.
- Os modos vibracionais ativos na região do infravermelho foram identificados pelas técnicas espectroscópicas FT-Raman e FT-IR.
- Com o auxílio dos resultados dos cálculos de frequência utilizando DFT, e comparação com sistemas semelhantes na literatura, foi possível atribuir a maior parte dos modos observados.
- As mudanças observadas nos espectros Raman obtidos entre 16 e 373 K não foram além do comportamento usual de deslocamento de bandas e alteração na resolução espectral, logo, sem evidências de alterações estruturais significativas.
- O comportamento dos espectros com a temperatura, e valores de número de onda para a vibração de estiramento assimétrico do grupo NH_2 , sustentam a afirmação de que as ligações de hidrogênio intermoleculares do topiramato cristalino sejam de baixa energia.
- Os efeitos do aumento de pressão, com mais poder de alteração estrutural que a temperatura, incluíram o colapso de algumas bandas, sugerindo um possível aumento de simetria de longo alcance.
- Nas análises térmicas os eventos observados foram a fusão da amostra com entalpia de transição de 25 kJ/mol, que não recristaliza, e decompõe-se em três etapas, sendo duas envolvendo perda de massa.
- A primeira etapa de dissociação envolve a perda do grupo sulfamato, e foi modelada computacionalmente empregando um laser ultracurto na região do infravermelho.
- A ligação C-O a ser quebrada apresentou 74 níveis vibracionais ligados, com um desvio de anarmonicidade em torno do nível 44, que foram escalados em direção a dissociação empregando uma seqüência de pulsos, com duração total inferior a 3 ps.

- Concluimos então que a estrutura ortorrômbica do topiramato é conservada nas condições de temperatura empregadas. A fim de melhor esclarecer seu comportamento frente ao aumento de pressão, uma análise de difração de raios-X sob altas pressões deve ser realizada.
- Como trabalhos futuros serão realizados os cálculos de distribuição de energia potencial (PED) da molécula, e serão obtidos os espectros de espalhamento Raman polarizados.

REFERÊNCIAS

- ¹ WARD, M. D. Polymorphism and structure-property relationships. In: INTERNATIONAL SCHOOL OF CRYSTALLOGRAPHY, 35th., 2004, Erice, Italy. **Lecture Notes**. p.287-296.
- ² GAVEZZOTTI, A. Are crystal-structures predictable?. **Accounts of Chemical Research**, v. 27, n. 10, p. 309-314, out. 1994.
- ³ BERNSTEIN, J. **Polymorphism in Molecular Crystals**. Oxford: Oxford University Press, 2002. 428 p. ISBN-13: 978-0-19-850605-8.
- ⁴ MCCRONE, W. C. Polymorphism. In: FOX, D. **Physics and Chemistry of the Organic Solid State**. New York: John Wiley & Sons,. 1965. p. 725-767.
- ⁵ CLAS, S.-D.; DALTON, C.; CROCKER, L.; NACCACHE, R.; KHOUGAZ, K.; YU, H.; SINGH, J.; ANTONECCHIA A. A recent case study of a polymorphic drug system. In: INTERNATIONAL SCHOOL OF CRYSTALLOGRAPHY, 35th., 2004, Erice, Italy. **Lecture Notes**. p. 340-349.
- ⁶ CLAS, S.-D. The importance of characterizing the crystal form of the drug substance during drug development. **Current Opinion in Drug Discovery & Development**, v. 6, n. 4, p. 550-560, jul. 2003.
- ⁷ BURGER, A.; RAMBERGER, R. On the polymorphism of pharmaceuticals and other molecular crystals: I Theory of thermodynamic rules, II Applicability of thermodynamic rules. **Mikrochimica Acta**, v. 2, n.3-4, p. 259-271 (I), p. 273-316 (II), 1979.
- ⁸ ATKINS, P. W. **Physical Chemistry**. 5th ed. Oxford: Oxford University Press, 1994. 1031p. ISBN 0-19-855730-2.
- ⁹ YU L. Fundamentals of polymorphism: the phase rule and thermodynamic relations. In: INTERNATIONAL SCHOOL OF CRYSTALLOGRAPHY, 35th., 2004, Erice, Italy. **Lecture Notes**. p. 20-28.
- ¹⁰ KATRUSIAK, A. High-pressure studies of polymorphs, solvates and phase transitions. In: INTERNATIONAL SCHOOL OF CRYSTALLOGRAPHY, 35th., 2004, Erice, Italy. **Lecture Notes**. p. 174-185.

-
- ¹¹ YAMANAKA, T.; NAGAI, T.; TSUCHIYA, T. Mechanism of pressure-induced amorphisation. **Zeitschrift für Kristallographie**, v. 212, n. 6, p. 401-410, 1997.
- ¹² BRAZHKIN, V. V.; LYAPIN, A. G.; HEMLEY, R. J. Harder than diamond: dreams and reality. **Philosophical Magazine A – Physics of Condensed Matter Structure Defects and Mechanical Properties**, v. 82, n. 2, p. 231-253, jan. 2002.
- ¹³ SOLOZHENKO, V. L. Synthesis of superhard phases: in situ studies. In: KATRUSIAK, A.; MCMILLAN, P. **High-Pressure Crystallography**. Springer, 2004. p. 411-428.
- ¹⁴ JURCZAK, J.; BARANOWSKI, B. **High Pressure Chemical Synthesis**. Amsterdam: Elsevier Science, 1990. 507 p. ISBN: 0-44-488187-5.
- ¹⁵ MATSUMOTO, K.; ACHESON, R. M. **Organic Synthesis at High Pressures**. Wiley Interscience, 1991. 456 p. ISBN: 0-47-162761-5.
- ¹⁶ VAN ELDIK, R.; HUBBARD, C. D. **Chemistry Under Extreme and Non-Classical Conditions**. Wiley, 1996. 555 p. ISBN: 0-47-116561-1.
- ¹⁷ VAN ELDIK, R.; KLÄRNER, F. G. **High Pressure Chemistry. Synthetic Mechanistic, and Supercritical Applications**. Weinheim: Wiley-VCH, 2002. 474 p. ISBN: 3-52-730404-5.
- ¹⁸ ISAACS, N. S. **Liquid Phase High Pressure Chemistry**. John Wiley & Sons, 1981. 422 p. ISBN: 0-47-127849-1.
- ¹⁹ TABOR, D. **Gases, Liquids and Solids: and other States of Matter**. 3rd ed. Cambridge University Press, 1991. 440p. ISBN: 0-52-140667-6.
- ²⁰ BOLDYREVA, E. V. Molecules in strained environment. In: KATRUSIAK, A.; MCMILLAN, P. **High-Pressure Crystallography**. Springer, 2004. p. 495-512.
- ²¹ KATRUSIAK, A. High-pressure X-ray diffraction study on the structure and phase transition of 1,3-cyclohexanedione crystals. **Acta Crystallographica Section B – Structural Science**, v. 46, p. 246-256, abr. 1990.
- ²² KONNO, M.; OKAMOTO, T.; SHIROTANI, I. Structure changes and proton transfer between O-O in bis(dimethylglyoximate)platinum(II) at low temperature (150K) and at high

pressures (2.39 and 3.14 GPa). **Acta Crystallographica Section B – Structural Science**, v. 45, p. 142-147, abr. 1989.

²³ LEMEE-CAILLEAU, M. H.; LE COINTE, M.; CAILLEAU, H.; LUTY, T.; MOUSSA, F.; ROOS, J.; BRINKMANN, D.; TOUDIC, B.; AYACHE, C.; KARL, N. Thermodynamics of the neutral-to-ionic transition as condensation and crystallization of charge-transfer excitations. **Physical Review Letters**, v. 79, n. 9, p. 1690-1693, sep. 1997.

²⁴ OKAMOTO, H.; KODA, T.; TOKURA, Y.; MITANI, T.; SAITO, G. Pressure-induced neutral-to-ionic phase transition in organic charge-transfer crystals of tetrathiafulvalene-p-benzoquinone derivatives. **Physical Review Letters B**, v. 39, n. 15, p. 10693-10701, mai. 1989.

²⁵ KATRUSIAK, A. High-pressure x-ray diffraction studies of organic crystals. **Crystal Research and Technology**, v. 26, n. 5, p. 523-531, mai. 1991.

²⁶ BYRN S. R. Polymorphism and pharmaceuticals. In: INTERNATIONAL SCHOOL OF CRYSTALLOGRAPHY, 35th., 2004, Erice, Italy. **Lecture Notes**. p. 308-320.

²⁷ BOLDYREVA, E. V.; SHAKHTSHNEIDER, T. P.; VASILCHENKO, M. A.; AHSBAHS, H.; UCHTMANN, H. Anisotropic crystal structure distortion of the monoclinic polymorph of acetaminophen at high hydrostatic pressures., **Acta Crystallographica Section B – Structural Science**, v. 56, p. 299-309, abr. 2000.

²⁸ BOLDYREVA, E. V.; AHSBAHS, H.; WEBER, H. P. A comparative study of pressure-induced lattice strain of alpha- and gamma- polymorphs of glycine., **Zeitschrift für Kristallographie**, v. 218, n.3 , p. 231-236, 2003.

²⁹ CHEMBURKAR, S.; BAUER, J.; DEMING, K.; SPIWEK, H.; PATEL, K.; MORRIS, J.; HENRY, R.; SPANTON, S.; DZIKI, W.; PORTER, W.; QUICK, J.; BAUER, P.; DONAUBAUER, J.; NARAYANAN, B.; SOLDANI, M.; RILEY, D.; MCFARLAND, K. Dealing with the impact of ritonavir polymorphs on the late stages of bulk drug process development. **Organic Process Research & Development**, v. 4, n. 5, p. 413-417, sep.-out. 2000.

³⁰ BAUER, J.; SPANTON, S.; HENRY, R.; QUICK, J.; DZIKI, W.; PORTER, W.; MORRIS, J. Ritonavir: an extraordinary example of conformational polymorphism. **Pharmaceutical Research**, v. 18, n. 6, p. 859-866, 2001.

-
- ³¹ MARYANOFF, B. E.; NORTEY, S. O.; GARDOCKI, J. F.; SHANK, R. P.; DODGSON, S. J. Anticonvulsant o-alkyl sulfamates - 2,3-4,5-bis-O-(1-methylethylidene)-beta-D-fructopyranose sulfamate and related compounds. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 30, n. 5, p. 880-887, mai. 1987.
- ³² SPILLANE, W. J.; RYDER, C. A.; WALSH, M. R.; CURRAN, P. J.; CONGAH, D. G.; WALL, S. N. Sulfamate sweeteners. **Food Chemistry**, v. 56, n. 3, p. 255-261, jul. 1996.
- ³³ DREW, M. G. B.; WILDEN, G. R. H.; SPILLANE, W. J.; RYDER, C. A.; WALSH, M. R.; SIMMIE, J. M. Quantitative structure-activity relationship studies of sulfamates RNHSO₃Na: Distinction between sweet, sweet-bitter, and bitter molecules. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 46, n. 8, p. 3016-3026, ago. 1998.
- ³⁴ SPIRIDONOV, A. A.; MALUSHKO, S. B. An antistatic poly(urethane) based on hydroxyalkylsulfamates and aromatic diisocyanates. **Polymer Science Series B**, v. 42, n. 5-6, p. 122-123, mai.-jun. 2000.
- ³⁵ LEWIN, M. Flame retarding of polymers with sulfamates .1. Sulfation of cotton and wool. **Journal of Fire Sciences**, v. 15, n. 4, p. 263-276, jul.-ago. 1997.
- ³⁶ GAUTUN, H. S. H.; BERGAN, T.; CARLSEN, P. H. J. Preparation and antimicrobial studies of acyclic sulfamates. **Acta Chemica Scandandinavica**, v. 53, n. 6, p. 446-452, jun. 1999.
- ³⁷ HOWARTH, N. M.; PUROHIT, A.; REED, M. J.; POTTER, B. V. L. Estrone sulfamates - potent inhibitors of estrone sulfatase with therapeutic potential. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 37, n. 2, p. 219-221, jan. 1994.
- ³⁸ HOLDEN, A., MORRISON, P. **Crystals and Crystal Growing**. New York: Anchor Books, 1960. 320 p.
- ³⁹ JONES, R. A. L. **Soft Condensed Matter**. Oxford University Press, 2002. 208p. ISBN: 0-19-850589-2.
- ⁴⁰ KLUG, A. From Macromolecules to Biological Assemblies. **Nobel Lecture**. Suécia, 1982. Disponível em: <http://nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/1982/klug-lecture.html> Acesso em: 2008.

-
- ⁴¹ FRANKLIN, R. E.; KLUG, A. The splitting of layer lines in x-ray fibre diagrams of helical structures – application to tobacco mosaic virus. **Acta Crystallographica**, v. 8, n. 12, p. 777-780, 1955.
- ⁴² DURHAM, A. C. H.; FINCH, J. T.; KLUG, A. States of aggregation of tobacco mosaic virus protein. **Nature – New Biology**, v. 229, n. 2, p. 37-&, 1971.
- ⁴³ BRAGG, W. L. **Proceedings of the Cambridge Philosophical Society**, v. 17, p. 43-57, 1913.
- ⁴⁴ LARMOR, J. **Philosophical Magazine**, v. 37, p. 162, 1919.
- ⁴⁵ LORD RAYLEIGH, **Scientific Papers**. v. 5. New York: Dover, 1900. p. 540.
- ⁴⁶ RAMAN, C. V. The colour of the sea. **Nature**, v. 108, p. 367-367, nov. 1921.; _____. On the molecular scattering of light in water and the colour of the sea. **Proceedings of the Royal Society of London. Series A**, v. 101, n. 708, p. 64-80, abr. 1922.
- ⁴⁷ LONG, D. A., **The Raman Effect: a unified treatment of the theory of raman scattering by molecules**. John Wiley & Sons, 2002. 650 p. ISBN: 0-47-149028-8.
- ⁴⁸ PORTO, S. P. S.; WOOD, D. L. Ruby optical maser as a raman source. **Journal of the Optical Society of America**, v. 52, n. 3, p. 251-&, 1962.
- ⁴⁹ SKOOG, D. A.; HOLLER, F. J.; NIEMAN, T. A. **Princípios de Análise Instrumental**. 5a ed. São Paulo: Bookman, 2002. 836 p.
- ⁵⁰ ROUSSEAU, D. L.; BAUMAN, R. P.; PORTO, S. P. S. Normal mode determination in crystals. **Journal of Raman Spectroscopy**, v. 10, p. 253-290, jan. 1981.
- ⁵¹ SCHMIDT, M. W.; BALDRIDGE, K. K.; BOATZ, J. A.; ELBERT, S. T.; GORDON, M. S.; JENSEN, J. H.; KOSEKI, S.; MATSUNAGA, N.; NGUYEN, K. A.; SU, S.; WINDUS, T. L.; DUPUIS, M.; MONTGOMERY, J. A. General atomic and molecular electronic-structure system. **Journal of Computational Chemistry**, v. 14, n. 11, p. 1347-1363, dez. 1993.
- ⁵² LEVINE, I. N. **Quantum Chemistry**. 5th ed. New Jersey: Prentice Hall, 1999. 739 p. ISBN: 0-13-685512-1.

-
- ⁵³ LEWARS, E. **Computational Chemistry**, introduction to the theory and applications of molecular and quantum mechanics. New York: Kluwer Academic, 2003. 488 p. ISBN: 1-4020-7285-6.
- ⁵⁴ HOHENBERG, P.; KOHN, W. Inhomogeneous electron gas. **Physical Review B**, v. 136, n. 3B, p. B864-&, 1964.
- ⁵⁵ KOHN, W.; SHAM, L. J. Self-consistent equations including exchange and correlation effects. **Physical Review**, v. 140, n. 4A, p. 1133-&, 1965.
- ⁵⁶ BECKE, A. D. Density-functional thermochemistry .2. The effect of the Perdew-Wang generalized-gradient correlation correction. **Journal of Chemical Physics**, v. 97, n. 12, p. 9173-9177, dez. 1992.
- ⁵⁷ BECKE, A. D. Density-functional thermochemistry 3. The role of exact exchange. **Journal of Chemical Physics**, v. 98, n. 7, p. 5648-5652, abr. 1993.
- ⁵⁸ LEE, C.; YANG, W.; PARR, R. G. Development of the Colle-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron-density. **Physical Review B**, v. 37, n. 2, p. 785-789, jan. 1988.
- ⁵⁹ ZEWAIL, A. H. Laser femtochemistry. **Science**, v. 242, n. 4886, p. 1645-1653, dez. 1988.
- ⁶⁰ MANZ J.; WÖSTE, L. **Femtosecond Chemistry**. v. 1 e 2. Weinheim: VCH, 1995. 916 p. ISBN: 3-52-729062-1.
- ⁶¹ ZEWAIL, A. H. Femtochemistry: Atomic-Scale Dynamics of the Chemical bond using ultrafast lasers - (Nobel lecture). **Angewandte Chemie International Edition**, v. 39, n. 15, p. 2587-2631, 2000.
- ⁶² JUST, B.; MANZ, J.; PARAMONOV, G. K. Series of ultrashort infrared-laser pulses with analytical shapes for selective vibrational excitations - model simulations for OH($\epsilon=0$)-OH($\epsilon=10$). **Chemical Physics Letters**, v. 193, n. 5, p. 429-434, jun. 1992.
- ⁶³ MANZ, J.; PARAMONOV, G.K. Laser control scheme for state-selective ultrafast vibrational-excitation of the HOD molecule. **Journal of Physical Chemistry**, v. 97, n. 48, p. 12625-12633, dez. 1993.

⁶⁴ GONZALEZ, L. Quantum control of reactions with few-cycle infrared and ultraviolet laser pulses. **Journal of Molecular Structure - THEOCHEM**, v. 709, n. 1-3, p. 207-213, nov. 2004.

⁶⁵ ELGHOBASHI, N.; GONZALEZ, L.; MANZ, J. Quantum model simulations of symmetry breaking and control of bond selective dissociation of FHF⁻ using IR+UV laser pulses. **Journal of Chemical Physics**, v. 120, n. 17, p. 8002-8014, mai. 2004.

⁶⁶ FRISCH, M.J.; TRUCKS, G.W.; SCHLEGEL, H.B.; SCUSERIA, G.E.; ROBB, M.A.; CHEESEMAN, J.R.; ZAKREWSKI, V.G.; MONTGOMERY, J.A.; STRATMAN, R.E.; VURANT, J.C.; DAPPRICH, S.; MILLAM, J.M.; DANIELS, A.D.; KUDIN, K.N.; STRAIN, M.C.; FARKAS, O.; TOMASI, J.; BARONE, V.; COSSI, M.; CAMMI, R.; MENNUCI, B.; POMELLI, C.; ADAMO, C.; CLIFFORD, S.; OCHTERSKI, J.; PETERSSON, G.A.; AYALA, P.Y.; CUI, Q.; MOROKUMA, K.; MALICK, D.K.; RABUCH, A.D.; RAGHAVACHARI, K.; FORESMAN, J.B.; CIOSLOWSKI, J.; ORTIZ, J.V.; STEFANOV, B.B.; LIU, G.; LIASHENKO, A.; PISKORZ, P.; KOMAROMI, I.; GOMPERTS, R.; MARTIN, R.L.; FOZ, D.J.; ALLAHAM, T.M.; PENG, C.Y.; NANAYAKKARA, A.; GONZALEZ, C.; CHALLACOMBE, M.; GILL, P.M.W.; JONSON, B.; CHEN, W.; WONG, M.W.; ANDRES, J. L.; GONZALEZ, C.; HEAD-GORDON, M.; REPLOGE, E.S.; POPLER, J.A. **Gaussian 98, Revision A.11.2** Gaussian, Inc., Pittsburgh PA, 2001.

⁶⁷ HALLS, M. D.; SCHLEGEL, H. B. Comparison study of the prediction of Raman intensities using electronic structure methods. **Journal of Chemical Physics**, v. 111, n. 19, p. 8819-8824, nov. 1999.

⁶⁸ SCOTT, A. P.; RADOM, L. Harmonic vibrational frequencies: An evaluation of Hartree-Fock, Møller-Plesset, quadratic configuration interaction, density functional theory, and semiempirical scale factors. **Journal of Physical Chemistry**, v. 100, n. 41, p. 16502-16513, out. 1996.

⁶⁹ MØLLER, C.; PLESSET, M. S. Note on an approximation treatment for many-electron systems. **Physical Review**, v. 46, n. 7, p. 618-622, 1934.

⁷⁰ WERNER, H.-J.; KNOWLES, P. J. **MOLPRO** is a package of ab initio programs written with contributions from J. Almlöf, R. D. Amos, A. Berning, M. J. O. Deegan, F. Eckert, S. T. Elbert, C. Hampel, R. Lindh, W. Meyer, A. Nicklass, K. Peterson, R. Pitzer, A. J. Stone, P. R. Taylor, M. E. Mura, P. Pulay, M. Schuetz, H. Stoll, T. Thorsteinsson, and D. L. Cooper.

⁷¹ SIEGBAHN, P. E. M.; ALMÖF, J.; HEIBERG, A.; ROOS, B. O. The complete active space SCF (CASSCF) method in a Newton-Raphson formulation with application to the HNO molecule. **Journal of Chemical Physics**, v. 74, n. 4., p. 2384-2396, 1981.

⁷² DAVIDSON, E. R.; FELLER, D. Basis set selection for molecular calculations. **Chemical Reviews**, v. 86, n. 4, p. 681-696, ago. 1986.

⁷³ SCHMIDT, B. **WavePacket 4.2: A program package for quantum-mechanic wavepacket propagation.** (QMPRO, FORTRAN version, 1997) Alemanha: Freie Universität Berlin. Disponível em: <<http://page.mi.fu-berlin.de/burkhard/>> Acesso em: 2007.

⁷⁴ MEYER, R. Trigonometric interpolation method for one-dimensional quantum-mechanical problems. **Journal of Chemical Physics**, v. 52, n. 4, p. 2053-&, 1970.

⁷⁵ MARSTON, C. C.; BALINT-KURTI, G. G. The Fourier grid Hamiltonian method for bound-state eigenvalues and eigenfunctions. **Journal of Chemical Physics**, v. 91, n. 6, p. 3571-3576, set. 1989.

⁷⁶ KUBICKI, M.; CODDING, P. W.; LITSTER, S. A.; SZKARADZINSKA, M. B.; BASSYOUNI, H. A. R. Pyranose sulfamates: conformation and hydrogen bonding. **Journal of Molecular Structure**, v. 474, p. 255-265, jan. 1999.

⁷⁷ MUTHUSUBRAMANIAN, P.; SUNDARA RAJ, A. Raman and infrared-spectra of calcium and barium sulfamates. **Journal of Raman Spectroscopy**, v. 14, n. 4, p. 221-224, 1983.

⁷⁸ MUTHUSUBRAMANIAN, P.; SANTOS, P. S.; SALA, O. Raman and infrared-spectra of lithium sulfamate. **Journal of Molecular Structure**, v. 112, n. 3-4, p. 233-238, 1984.

⁷⁹ ILCZYSZYN, M. M.; ILCZYSZYN, M. Raman, infrared and C-13 NMR studies on betaine-sulfamic acid (2:1) crystal and its hydrogen bonds. **Journal of Raman Spectroscopy**, v. 34, n. 9, p. 693-704, set. 2003.

⁸⁰ SUNDARA RAJ, A.; MUTHUSUBRAMANIAN, P. Normal coordinate analysis of the sulfamate ion. **Journal of Molecular Structure - THEOCHEM**, v. 89, p. 291-296, 1982.

⁸¹ BARRET, T. W. Laser Raman spectra of mono-, oligo- and polysaccharides in solution. **Spectrochimica Acta**, v. 37A, n. 4, p. 233-239, 1981.

⁸² BENBRAHIM, N.; SEKKAL-RAHAL, M.; VERGOTEN, G. Harmonic dynamics of beta-D-fructopyranose **Spectrochimica Acta Part A - Molecular and Biomolecular Spectroscopy**, v. 58, n. 13, p. 3021-3031, nov. 2002.

⁸³ SILVERSTEIN, R. M.; WEBSTER, F. X. **Identificação Espectrométrica de Compostos Orgânicos**. 6a ed. Rio de Janeiro: LTC, 2000. 460 p. ISBN: 8-52-161230-3.

⁸⁴ LIMA JR., J.A.; FREIRE, P.T.C.; LIMA, R.J.C.; MORENO, A.J.D.; MENDES J.; MELO, F.E.A. Raman scattering of L-valine crystals. **Journal of Raman Spectroscopy**, v. 36, n. 11, p. 1076-1081, nov. 2005.

⁸⁵ BUKOWSKA, J. Assignment of the NH₂ stretching modes in the vibrational-spectrum of formamide. **Spectrochimica Acta Part A - Molecular and Biomolecular Spectroscopy**, v. 35, n. 8, p. 985-988, 1979.

⁸⁶ VUAGNAT, A. M.; WAGNER, E. L. Vibrational spectra and structure of solid sulfamic acid and the sulfamate ion. **Journal of Chemical Physics**, v. 26, n. 1, p. 77-82, 1957.

⁸⁷ SUNDARA RAJ, A.; MUTHUSUBRAMANIAN, P.; KRISHNAMURTHY, N. Laser raman-spectra of potassium sulfamate single-crystal. **Journal of Raman Spectroscopy**, v. 11, n. 2, p. 127-130, 1981.

⁸⁸ BARAN, J.; RATAJCZAK, H.; LUTZ, E. T. G.; VERHAEGH, N.; LUNGE, H. J.; VAN DER MAAS, J. H. Polarized FT-IR and Raman-spectra of beta-d-fructopyranose single-crystals. **Journal of Molecular Structure**, v. 326, p. 109-122, set. 1994.

⁸⁹ BENTO, I.C.V.; FREIRE, P.T.C.; MELO, F.E.A.; MENDES FILHO, J.; MORENO, A.J.D.; JOYA, M.R.; PIZANI, P.S. High temperature phase transition in monohydrated L-asparagine crystal. **Solid State Communications**, v. 141, n. 1, p. 29-32, jan. 2007.

⁹⁰ LIMA, R.J.C.; FREIRE, P.T.C.; SASAKI, J.M.; MELO, F.E.A.; MENDES FILHO, J.; MOREIRA, R.L. Temperature-dependent Raman study of taurine single crystal. **Journal of Raman Spectroscopy**, v. 32, n. 9, p. 751-756, set. 2001.

⁹¹ MORENO, A. J. D.; FREIRE, P. T. C.; MELO, F. E. A.; MENDES FILHO, J.; NOGUEIRA, M. A. M.; ALMEIDA, J. M. A.; MIRANDA, M. A. R.; REMÉDIOS, C. M. R.; SASAKI, J. M. Low-temperature Raman spectra of monohydrated L-asparagine crystals. **Journal of Raman Spectroscopy**, v. 35, n. 3, p. 236-241, mar. 2004.

-
- ⁹² BOLDYREVA, E.V. High-pressure studies of the anisotropy of structural distortion of molecular crystals. **Journal of Molecular Structure**, v. 647, n. 1-3, p. 159-179, fev. 2003.
- ⁹³ SHEN, Z.X.; WANG, X.B.; LI, H.P.; TANG, S.H.; ZHOU, F. High pressure Raman study and phase transition of KIO₃ non-linear optical single crystals. **Review of High Pressure Science and Technology**, v. 7, p. 751-753, 1998.
- ⁹⁴ TEIXEIRA, A.M.R.; FREIRE, P.T.C.; MORENO, A.J.D.; SASAKI, J.M.; AYALA, A.P.; FILHO, J.M.; MELO, F.E.A. High-pressure Raman study of L-alanine crystal. **Solid State Communications**, v. 116, n. 7, p. 405-409, 2000.
- ⁹⁵ OLSEN, J.S.; GERWARD, L.; SOUZA FILHO, A.G.; FREIRE, P.T.C.; MENDES, J.; MELO, F.E.A. High-pressure X-ray diffraction of L-alanine crystal. **High Pressure Research**, v. 26, n.4, p. 433-437, dez. 2006.
- ⁹⁶ DOLSON, D. A.; BATTINO, R.; LETCHER, T. M.; PEGEL, K. H.; REVAPRASADU, N. Carbohydrate Dehydration Demonstrations. **Journal of Chemical Education**, v. 72, p. 927, 1995.
- ⁹⁷ DEAN, J. A. **Lange's Handbook of Chemistry**. 15th ed. New York: McGraw-Hill, 1998. 1424 p. ISBN: 0-07-016384-7.
- ⁹⁸ LIDE, D. R. **CRC Handbook of Chemistry and Physics**. 87th ed. CRC Press, 2006. 2608 p. ISBN: 0-84-930487-3.
- ⁹⁹ PARAMONOV, G. K.; SAVVA, V. A. Resonance effects in molecule vibrational-excitation by picosecond laser-pulses. **Physics Letters A**, v. 97, n. 8, p. 340-342, 1983.
- ¹⁰⁰ PARAMONOV, G. K., Coherent control of linear and nonlinear multiphoton excitation of molecular vibrations. **Chemical Physics**, v. 177, p. 169-180, nov. 1993.
- ¹⁰¹ KOROLKOV, M. V.; PARAMONOV, G. K.; SCHMIDT, B. State-selective control for vibrational excitation and dissociation of diatomic molecules with shaped ultrashort infrared laser pulses. **Journal of Chemical Physics**, v. 105, n. 5, p. 1862-1879, ago. 1996.

APÊNDICES

APÊNDICE A - Cálculo dos parâmetros de difração de raios-X

Para o sistema ortorrômbico, o cálculo dos ângulos de difração é feito pela seguinte relação:[‡]

$$\sin^2 \theta = \frac{\lambda^2 h^2}{4a^2} + \frac{\lambda^2 k^2}{4b^2} + \frac{\lambda^2 l^2}{4c^2}$$

onde os fatores constantes podem ser substituídos, resultando em:

$$\sin^2 \theta = Ah^2 + Bk^2 + Cl^2$$

Desta forma, os valores permitidos (os que resultam em $\sin^2 \theta \leq 1$) para h, k, e l são $h \leq 9$, $k \leq 14$ e $-25 \leq l \leq 25$, e estão listados na Tabela 9. Foi elaborada uma rotina em linguagem C, transcrita abaixo, para calcular todas as combinações possíveis com os respectivos índices. Os 2095 valores de $\sin^2 \theta$ foram ordenados em uma planilha, dos quais 522 estão na faixa observada no difratograma ($5^\circ < 2\theta < 75^\circ$).

```
main()
{
    int i,h,k,l;
    float A=0.01131, B=0.004912, C=0.001543;
    float Ah, Bk, Cl, Shkl;

    for (h=0;h<=9;h++)
        for (k=0;k<=14;k++)
            for (l=0;l<=25;l++)
                {
                    Ah=A*h*h;
                    Bk=B*k*k;
                    Cl=C*l*l;
                    Shkl=Ah+Bk+Cl;
                    if (Shkl<=1){
                        printf("\n%d %d %d\t%f",h, k, l, Shkl);
                    }
                }
}
```

[‡] H. Lipson, H. Steeple, Interpretation of X-Ray Powder Diffraction Patterns, Macmillan (1970)

Tabela 9 – Valores possíveis calculados com os parâmetros cristalinos do topiramato para obtenção dos planos de difração permitidos.

$i (h, k, l)$	$A h^2$	$B k^2$	$C l^2$
0	0,00000	0,00000	0,00000
1	0,01131	0,00491	0,00154
2	0,04523	0,01964	0,00617
3	0,10177	0,04420	0,01388
4	0,18092	0,07857	0,02468
5	0,28268	0,12277	0,03856
6	0,40706	0,17679	0,05553
7	0,55405	0,24063	0,07558
8	0,72366	0,31429	0,09871
9	0,91589	0,39778	0,12493
10		0,49108	0,15424
11		0,59421	0,18663
12		0,70716	0,22210
13		0,82993	0,26066
14		0,96252	0,30231
15			0,34704
16			0,39485
17			0,44575
18			0,49974
19			0,55680
20			0,61696
21			0,68020
22			0,74652
23			0,81593
24			0,88842
25			0,96400

APÊNDICE B - Descrição do método do Hamiltoniano em Grade de Fourier

Abaixo é descrito o princípio do método utilizado para o cálculo das energias e funções de onda dos níveis vibracionais do metilsulfamato, segundo o descrito na Ref. 75. Algumas equações foram expandidas e desenvolvidas para maior clareza.

Consideremos um Hamiltoniano representado por $H = T + V$, onde T é o operador energia cinética, e V o operador energia potencial. T é melhor representado no espaço de momento, cujos vetores básicos são autofunções tanto do momento linear quanto do operador de energia cinética. V por sua vez, é melhor representado no espaço de posição (Schrödinger), no qual é diagonal. A transformação entre espaços de posição e momento é naturalmente feita através de Transformadas de Fourier.

ψ e $\hat{H}\psi$ são representados como vetores cujos componentes são os valores da função em uma grade de pontos no espaço de posição. A diagonalização da matriz \hat{H} calculada resulta nos autovalores do estado ligado, e os autovetores fornecem diretamente as amplitudes das autofunções nos pontos da grade. (Não são dados como combinação linear de nenhum conjunto de funções de base).

Teoria

$$\hat{H} = \hat{T} + V(\hat{x}) = \frac{\hat{p}}{2m} + V(\hat{x})$$

No espaço de posição (Schrödinger), os *kets* básicos são $|x\rangle$, tal que

$$\hat{x}|x\rangle = x|x\rangle$$

e obedecem a condição de ortogonalidade: $\langle x|x'\rangle = \delta(x-x')$

e completeza:

$$\hat{I}_x = \int_{-\infty}^{\infty} |x\rangle\langle x| dx$$

Nesta representação, o operador energia potencial é diagonal:

$$\langle x'|V(\hat{x})|x\rangle = V(x)\delta(x-x').$$

Analogamente, as autofunções do operador de momento, $|k\rangle$, são tais que:

$\hat{p}|k\rangle = \hbar k|k\rangle$, tendo como condições de ortogonalidade e completeza, respectivamente:

$$\langle k|k'\rangle = \delta(k-k') \quad , \quad \hat{I}_k = \int_{-\infty}^{\infty} |k\rangle\langle k| dk$$

O operador de energia cinética é diagonal no espaço de momentos:

$$\langle k' | \hat{T} | k \rangle = T_k \delta(k - k') \equiv \frac{\hbar^2 k^2}{2m} \delta(k - k')$$

A transformação dos elementos de matriz entre os espaços de posição e momento é dada por:

$$\langle k | x \rangle = \frac{1}{\sqrt{2\pi}} e^{-ikx} \quad (\text{FT})$$

O operador Hamiltoniano pode ser representado no espaço de posição como a seguir:

$$\langle x | \hat{H} | x' \rangle = \langle x | \hat{T} | x' \rangle + V(x) \delta(x - x')$$

Inserindo o operador identidade no espaço de momento à direita de T temos:

$$\langle x | \hat{H} | x' \rangle = \langle x | \hat{T} \int_{-\infty}^{\infty} |k\rangle \langle k| x' \rangle dk + V(x) \delta(x - x')$$

$$\langle x | \hat{H} | x' \rangle = \int_{-\infty}^{\infty} \langle x | k \rangle T_k \langle k | x' \rangle dk + V(x) \delta(x - x')$$

$$\langle x | \hat{H} | x' \rangle = \int_{-\infty}^{\infty} \frac{1}{\sqrt{2\pi}} e^{ikx} T_k \frac{1}{\sqrt{2\pi}} e^{-ikx'} dk + V(x) \delta(x - x')$$

$$\langle x | \hat{H} | x' \rangle = \int_{-\infty}^{\infty} FT^{-1} T_k FT dk + V(x) \delta(x - x')$$

$$\langle x | \hat{H} | x' \rangle = \frac{1}{2\pi} \int_{-\infty}^{\infty} e^{ik(x-x')} T_k dk + V(x) \delta(x - x')$$

Discretização

A faixa contínua de valores de coordenadas x é substituída por uma grade de valores discretos x_i , espaçados entre si de uma distância Δx , tal que:

$$x_i = i \cdot \Delta x$$

A representação espacial de uma função de estado é dada por:

$\langle x | \psi \rangle = \psi(x)$, com a seguinte condição de normalização:

$$\int_{-\infty}^{\infty} \psi^*(x) \psi(x) dx = 1$$

Em uma grade com N valores de x , isto pode ser discretizado como:

$$\sum_{i=1}^N \psi^*(x_i) \psi(x_i) \Delta x = 1, \text{ ou } \Delta x \sum_{i=1}^N |\psi_i|^2 = 1, \quad \text{onde } \psi_i = \psi(x_i)$$

O tamanho da grade, e o espaçamento, no espaço de coordenadas determina o tamanho da grade recíproco no espaço de momentos.

O tamanho total do espaço de coordenadas coberto pelo grid ($N \cdot \Delta x$) determina o comprimento de onda máximo, e assim, a frequência mínima, que ocorre no espaço de momentos recíproco:

$$\Delta k = \frac{2\pi}{\lambda_{\max}} \quad \rightarrow \quad \Delta k = \frac{2\pi}{N\Delta x}$$

Isto fornece o espaçamento do grid no espaço de momentos, centrado em $k = 0$, e com pontos distribuídos uniformemente ao redor.

Definimos um inteiro n como $2n = (N - 1)$, onde N é um número ímpar de pontos do grid no espaço de coordenadas.

Os valores da função de onda nos pontos do grid são dados pelos *bras* e *kets* do espaço de coordenadas discretizado:

$$\langle x_i | \psi \rangle = \psi(x_i) = \psi_i$$

O operador identidade no espaço de coordenadas torna-se

$$\hat{I}_x = \sum_{i=1}^N |x_i\rangle \Delta x \langle x_i|,$$

e a condição de ortogonalidade:

$$\Delta x \langle x_i | x_j \rangle = \delta_{ij}$$

O análogo discretizado dos elementos de matriz do operador Hamiltoniano será:

$$\begin{aligned} H_{ij} &= \langle x_i | \hat{H} | x_j \rangle \\ &= \frac{1}{2\pi} \sum_{l=-n}^n e^{il\Delta k(x_i - x_j)} \frac{\hbar^2 (l\Delta k)^2}{2m} \Delta k + \frac{V(x_i) \delta_{ij}}{\Delta x} \quad \leftarrow \quad \Delta k = \frac{2\pi}{N\Delta x} \end{aligned}$$

$$= \frac{1}{2\pi} \frac{2\pi}{N\Delta x} \sum_{l=-n}^n e^{il\left(\frac{2\pi}{N\Delta x}\right)(i-j)\Delta x} T_l + \frac{V(x_i) \delta_{ij}}{\Delta x}$$

$$H_{ij} = \frac{1}{\Delta x} \left[\sum_{l=-n}^n \frac{e^{\frac{il2\pi(i-j)}{N}}}{N} T_l + V(x_i) \delta_{ij} \right]$$

combinando valores positivos e negativos de l segundo a relação $e^{i\theta} + e^{-i\theta} = 2 \cos \theta$ temos:

$$H_{ij} = \frac{1}{\Delta x} \left[\sum_{l=1}^n \frac{2 \cos\left(\frac{l2\pi(i-j)}{N}\right)}{N} T_l + V(x_i) \delta_{ij} \right]$$

ou

$$H_{ij} = \frac{1}{\Delta x} \left[\frac{2}{N} \sum_{l=1}^n \cos(l2\pi(i-j)/N) T_l + V(x_i) \delta_{ij} \right], \quad \text{sendo } T_0 = 0$$

A função de estado é expressa como combinação linear das funções de base $|x_i\rangle$:

$$|\psi\rangle = \hat{I}_x |\psi\rangle = \sum_i |x_i\rangle \Delta x \langle x_i | \psi \rangle = \sum_i |x_i\rangle \Delta x \psi_i$$

ψ_i são os coeficientes desconhecidos a serem encontrados pelo método variacional.

O valor esperado correspondente a função de estado $|\psi\rangle$ é:

$$E = \frac{\langle \psi | H | \psi \rangle}{\langle \psi | \psi \rangle} = \frac{\sum_{ij} \psi_i^* \Delta x H_{ij} \Delta x \psi_j}{\Delta x \sum_i |\psi_i|^2} = \frac{\sum_{ij} \psi_i^* H_{ij}^0 \psi_j}{\sum_i |\psi_i|^2}$$

onde H_{ij}^0 é a matriz Hamiltoniana renormalizada ($H_{ij}^0 = \Delta x \cdot H_{ij}$).

Minimizando a energia com relação a variação dos coeficientes ψ_i resulta no conjunto padrão de equações seculares:

$$\sum_j [H_{ij}^0 - E_\lambda \delta_{ij}] \psi_j^\lambda = 0$$

cujos autovalores E_λ correspondem as energias do estado ligado do sistema, e estão abaixo da energia de dissociação do potencial $V(x)$.

Os autovetores ψ_j^λ dão os valores aproximados das soluções normalizadas da equação de Schrödinger avaliada nos pontos da grade. Elas devem ser normalizadas segundo:

$$\Delta x \sum_{i=1}^N |\psi_i|^2 = 1$$