



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

**ADRYA JAKELLYNE PAULO CORDEIRO**

**Estudo da estabilidade termodinâmica dos cristais de L-Fenilalanil-L-  
Alanina Diidratada e Ácido Eicosanóico (forma C)**

Fortaleza – CE

2024

**ADRYA JAKELLYNE PAULO CORDEIRO**

**Estudo da estabilidade termodinâmica dos cristais de L-Fenilalanil-L-Alanina Diidratada e Ácido Eicosanóico (forma C)**

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

Orientador: Prof. Dr. Paulo de Tarso  
Cavalcante Freire

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação  
Universidade Federal do Ceará  
Sistema de Bibliotecas

Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

---

C818e Cordeiro, Adrya.

Estudo da estabilidade termodinâmica dos cristais de L-Fenilalanil-L-Alanina Diidratada e Ácido Eicosanóico (forma C) / Adrya Cordeiro. – 2024.  
134 f. : il. color.

Tese (doutorado) – Universidade Federal do Ceará, Centro de Ciências, Programa de Pós-Graduação em Física, Fortaleza, 2024.

Orientação: Prof. Dr. Paulo de Tarso Cavalcante Freire.

1. Dipeptídeo hidrofóbico. 2. Ácido graxo. 3. Espectroscopia Raman. 4. Transições de fase. I. Título.

CDD 530

---

**ADRYA JAKELLYNE PAULO CORDEIRO**

**Estudo da estabilidade termodinâmica dos cristais de L-Fenilalanil-L-Alanina  
Diidratada e Ácido Eicosanóico (forma C)**

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

Aprovado em 04/12/2024.

**Banca Examinadora**

---

Prof. Dr. Paulo de Tarso Cavalcante Freire (Orientador)

---

Prof. Dr. José Alves de Lima Júnior (Membro Interno – UFC)

---

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Gardênia de Sousa Pinheiro (Membro Externo – UFPI)

---

Dr. Ricardo Donizeth Dos Reis (Membro Externo – LNLS)

---

Prof. Dr. Francisco Ferreira de Sousa (Membro Externo – UFPA)

“Porque dEle, por meio dEle  
e para Ele são todas as coisas.  
A Ele, pois, a glória  
eternamente, amém.”

Romanos 11:36

Dedico esta tese aos meus queridos pais/avós Luis da Costa Cordeiro e Antônia Paulo Cordeiro, em memória.

## Agradecimentos

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

Agradeço primeiramente a Deus por estar sempre comigo, cuidando, protegendo e me guiando, não segundo as minhas vontades, mas as Dele.

Agradeço ao meu orientador, Prof. Dr. Paulo de Tarso Cavalcante Freire, pelo apoio e pelos ensinamentos ao longo desses quatro anos.

Agradeço ao Prof. Francisco Ferreira de Sousa por fornecer uma das amostras analisadas neste trabalho, pelo suporte no laboratório e pelas enriquecedoras conversas científicas.

Agradeço ao Laboratório de Altas Pressões do Programa de Pós-Graduação em Física da UFC pela infraestrutura disponibilizada, necessária para os experimentos em altas pressões e baixas temperaturas.

Agradeço ao Laboratório de Espectroscopia Vibracional e Altas Pressões (LEVAP) do Programa de Pós-Graduação em Física da UFPA pela infraestrutura necessária à realização dos experimentos em altas temperaturas e altas pressões.

Agradeço ao Museu Emílio Goeldi e ao Prof. Dr. Hilton pela infraestrutura disponibilizada para obtenção das micrografias analisadas neste trabalho.

Agradeço ao Laboratório de Raios X do Programa de Pós-Graduação em Física da UFC e ao Laboratório de Raios X do Programa de Pós-Graduação em Física da UFPA pela realização dos experimentos de difração de raios X presentes neste trabalho.

Agradeço ao Laboratório de Análise Térmica do Programa de Pós-Graduação em Física da UFC pela infraestrutura utilizada nas análises de Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC) deste trabalho.

Agradeço ao Prof. Dr. Elder Viana Mota pela colaboração com os cálculos computacionais presentes neste trabalho.

Agradeço à Profa. Dra. Kelly Costa Alves por estender a mão nos momentos em que pensei em desistir, por me apresentar novos caminhos na pesquisa e por colaborar com as análises de FEG realizadas neste trabalho.

Agradeço à minha mãe, Maria Alzenir Paulo Cordeiro, e ao meu padrasto, Francisco Arísio Granja Diogenes, pelo apoio incondicional e incentivo constantes.

Agradeço à minha avó/mãe, Antônia Paulo Cordeiro, que me apoiou, acreditou em mim e me deu suporte até o fim.

Agradeço ao meu namorado, José Nilberto dos Santos Bezerra, por estar presente em todos os momentos, dando suporte, incentivando e apoiando as minhas decisões.

Agradeço à Maria de Lourdes dos Santos Bezerra por me acolher como filha e cuidar de mim de diversas formas durante a produção deste trabalho.

Agradeço aos meus gatinhos/filhos Ji-hoo Depardieu Cordeiro Bezerra, Baguera de Bengala Cordeiro Bezerra, Marie Dorama Cordeiro Bezerra e Balu Macaxeira Cordeiro Bezerra, pelo suporte emocional, conforto e alegria que me proporcionaram.

Agradeço à Vanessa Ferreira pelo companheirismo, apoio, conselhos nos momentos difíceis e pela amizade constante.

Agradeço à Natália Valente pelo apoio, pelas trocas de conhecimento, pelos bons momentos juntas e pela presença constante em minha vida.

Agradeço à Ana Paula Oliveira pelos bons momentos juntas e pelos conselhos científicos.

Agradeço ao Avelar Silva e Daniel Militão pelo suporte na realização dos experimentos em altas pressões e baixas temperaturas, além das valiosas trocas de conhecimento.

Agradeço a Raphaela Lima, Luciano Aguiar, Damião Costa, Marciano Rufino, Renata da Hora e Wemerson Alencar pelas trocas de conhecimento, ajuda nas disciplinas e pelas conversas motivacionais que foram fundamentais neste momento final do doutorado.

Agradeço a Gislayllson Dias, Naiane Santana, Elaine Palheta, Dalila Grippa, Victor Viana e Fábio Leite pelos bons momentos vividos na universidade e pelas trocas de conhecimento.

Agradeço à secretaria do Programa de Pós-Graduação em Física da UFC, em nome de Rejane Coelho, por todo o suporte prestado durante este período.

Por fim, agradeço à CAPES pelo suporte financeiro.

## Resumo

Neste estudo, foram analisados os cristais de L-Fenilalanil-L-Alanina diidratada (Phe-Ala.2H<sub>2</sub>O) e de ácido eicosanoico (forma C), mais conhecido como ácido araquídico (AA), sob condições ambientes e com variação de parâmetros termodinâmicos. A pesquisa foi estruturada em duas partes: a primeira aborda o dipeptídeo hidrofóbico Phe-Ala.2H<sub>2</sub>O, enquanto a segunda investiga o ácido graxo saturado (AA). No que diz respeito à Phe-Ala.2H<sub>2</sub>O, foram realizadas análises de microscopia eletrônica de varredura, difração de raios X, calorimetria exploratória diferencial, espectros no infravermelho e Raman, além de cálculos computacionais, a partir dos quais foi feita a atribuição dos modos vibracionais Raman e infravermelho. Ademais, experimentos de espectroscopia Raman sob pressão foram conduzidos até aproximadamente 7 GPa. Foram observadas mudanças nos espectros Raman, que foram interpretados como deformação da estrutura tubular e o conjunto das modificações foi associado a mudanças conformacionais nas faixas de 2,6 a 3,0 GPa e 5,0 a 5,1 GPa, bem como a uma transição de fase estrutural entre 0,4 e 1,0 GPa. Um experimento de espectroscopia Raman com variação de temperatura até 473 K evidenciou dois intervalos de transição: 343 a 353 K e 393 a 403 K. Acima de 343 K, observou-se a saída de parte da água da estrutura, causando a quebra de parte das ligações de hidrogênio e a consequente introdução de desordem no cristal. Para o AA, foram realizadas análises de microscopia eletrônica de varredura, difração de raios X, espectroscopias infravermelho e Raman em condições ambientes, com atribuição dos modos normais de vibração baseada em estudos prévios de materiais da mesma família molecular. Um experimento de espectroscopia Raman sob pressão em até 8,1 GPa apontou duas possíveis alterações conformacionais, nas faixas de 0,4 a 0,9 GPa e de 2,7 a 3,2 GPa, e uma possível transição de fase estrutural, iniciada a 4,9 GPa, que sugere perda de simetria. Cálculos computacionais com variação de pressão também foram realizados e corroboraram os resultados obtidos através da espectroscopia Raman. Um experimento de espectroscopia Raman com variação de temperatura desde 300 até 10 K, revelou mudanças significativas nos intervalos de 190 a 140 K e de 100 a 40 K, indicando, respectivamente, uma alteração conformacional e uma transição estrutural, respectivamente. Comparação desses resultados com o de outros ácidos graxos, fornecendo *insights* ao problema aqui apresentado, também é fornecida.

**Palavras chave:** L-Fenilalanil-L-Alanina diidratada, Ácido eicosanóico, Dipeptídeo hidrofóbico, ácido graxo, Transições de fase, Espectroscopia Raman.

## Abstract

In this study, the crystals of L-Phenylalanyl-L-Alanine dihydrate (Phe-Ala·2H<sub>2</sub>O) and eicosanoic acid (C-form), more commonly known as arachidic acid (AA), were analyzed under ambient conditions and with varying thermodynamic parameters. The research was structured in two parts: the first addresses the hydrophobic dipeptide Phe-Ala·2H<sub>2</sub>O, while the second investigates the saturated fatty acid (AA). Regarding Phe-Ala·2H<sub>2</sub>O, scanning electron microscopy, X-ray diffraction, differential scanning calorimetry, infrared and Raman spectra, as well as computational calculations, were performed, from which the assignment of Raman and infrared vibrational modes was made. Furthermore, Raman spectroscopy experiments under pressure were conducted up to approximately 7 GPa. Changes in the Raman spectra were observed, which were interpreted as tubular structure deformation, and the set of modifications was associated with conformational changes in the ranges of 2.6 to 3.0 GPa and 5.0 to 5.1 GPa, as well as a structural phase transition between 0.4 and 1.0 GPa. A Raman spectroscopy experiment with temperature variation up to 473 K evidenced two transition intervals: 343 to 353 K and 393 to 403 K. Above 343 K, partial water loss from the structure was observed, causing the breaking of some hydrogen bonds and the consequent introduction of disorder into the crystal. For AA, scanning electron microscopy, X-ray diffraction, infrared, and Raman spectroscopies under ambient conditions were conducted, with the assignment of normal vibrational modes based on previous studies of materials from the same molecular family. A Raman spectroscopy experiment under pressure up to 8.1 GPa indicated two possible conformational changes in the ranges of 0.4 to 0.9 GPa and 2.7 to 3.2 GPa, and a possible structural phase transition initiated at 4.9 GPa, suggesting a loss of symmetry. Computational calculations with pressure variation were also performed and corroborated the results obtained through Raman spectroscopy. A Raman spectroscopy experiment with temperature variation from 300 to 10 K revealed significant changes in the intervals of 190 to 140 K and 100 to 40 K, indicating a conformational change and a structural transition, respectively. Comparisons of these results with those of other fatty acids, providing insights into the problem presented here, are also provided.

**Keywords:** L-Phenylalanyl-L-Alanine dihydrate, Eicosanoic acid, Hydrophobic dipeptide, Fatty acid, Phase transition, Raman spectroscopy.

## Lista de Imagens

Figura 1 – Estrutura tubular formada pelos dipeptídeos por meio de ligações de hidrogênio (GÖRBITZ,2006). .....	3
Figura 2 – Estrutura molecular de um aminoácido (ERDOGAN et al., 2015).....	6
Figura 3 – Molécula de Phe-Ala.2H <sub>2</sub> O com a numeração dos átomos fornecida pelo arquivo CIF. Na representação, átomos de carbono estão em cinza, nitrogênio em azul, oxigênio em vermelho e hidrogênio em branco. ....	8
Figura 4 – (a). Molécula de L-alanina e (b) Molécula de L-fenilalanina. Na representação, átomos de carbono estão em cinza, nitrogênio em azul, oxigênio em vermelho e hidrogênio em branco. ....	9
Figura 5 – Tipos de ligações de hidrogênio realizadas pelas moléculas de Phe-Ala em sua maioria por intermédio das moléculas água. ....	9
Figura 6 – Estrutura tubular formada pela molécula de Phe-Ala.2H <sub>2</sub> O, destacando o anel aromático (resíduo de L-fenilalanina) e o grupo CH <sub>3</sub> (resíduo de L-alanina) dentro da estrutura tubular. ....	10
Figura 7 – a) P3251 – Sigma-Aldrich ≥ 98,0% e b) Cristal de Phe-Ala.2H <sub>2</sub> O crescido no fundo de um béquer. ....	13
Figura 8 – Microscópio Eletrônico de Varredura de Alta Resolução (MEV-FEG), modelo MIRA 3, da TESCAN.....	14
Figura 9 – Difratorômetro de raios X D8 <i>Advance</i> da <i>Bruker</i> .....	15
Figura 10 – STA 449 F3 Júpiter da <i>Netzsch</i> . ....	16
Figura 11 – Espectrômetro FT-IR VERTEX 70v da <i>Bruker</i> .....	17
Figura 12 – <i>Jobin-Yvon</i> modelo T64000 da <i>Horiba</i> . ....	17
Figura 13 – Fonte de laser Coherent Verdi G series com linha 532 nm. ....	18
Figura 14 – Espectrômetro Raman HR <i>Evolution</i> da HORIBA.....	19
Figura 15 – a) Célula de altas temperaturas durante o experimento, com destaque para os cabos azuis (sistema de refrigeração da célula) e a mangueira maior (sistema de purga de gás nitrogênio). b) Controlador de temperatura. c) Célula de altas temperaturas. ....	20
Figura 16 – Célula de bigorna de diamantes <i>Membrane Diamond Anvil Cell</i> , tipo Panoramax, do Laboratório de Altas Pressões do PPGF da UFC.....	20
Figura 17 – <i>Jobin-Yvon</i> modelo T64000 da <i>Horiba</i> . ....	21
Figura 18 – Fonte de laser Coherent Innova modelo 70c spectrum com linha de 514 nm. ....	21

Figura 19 – Microfuradeira <i>Boehler microDriller</i> , da <i>EasyLAB</i> .....	22
Figura 20 – Esquema de uma célula de bigorna de diamantes montada (SCULLY, 2016). .....	23
Figura 21 – Microscopia eletrônica de varredura de alta resolução (MEV-FEG): (a) Superfície recristalizada de Phe-Ala.2H <sub>2</sub> O; (b) Região transversal do Phe-Ala.2H <sub>2</sub> O recristalizado; (c) Ampliação da região pontilhada (em branco) da Figura (a); (d) Ampliação dos aglomerados retangulares; (e) Quantificação do tamanho dos aglomerados retangulares.....	24
Figura 22 – Difratoograma do cristal pulverizado de Phe-Ala.2H <sub>2</sub> O refinado pelo método Rietveld.....	25
Figura 23 – Célula unitária do cristal de Phe-Ala.2H <sub>2</sub> O. ....	26
Figura 24 – Molécula de Phe-Ala.2H <sub>2</sub> O com a numeração dos átomos fornecida pelo arquivo CIF. Em cinza estão representados os átomos de carbono, em azul os átomos de nitrogênio, em vermelho os átomos de oxigênio e em branco os átomos de hidrogênio. .....	28
Figura 25 – Curvas de DSC (em preto) e TG (em vermelho) do cristal de Phe-Ala.2H <sub>2</sub> O na região de altas temperaturas.....	34
Figura 26 – Comparação entre os espectros no infravermelho calculado e experimental do cristal de Phe-Ala.2H <sub>2</sub> O. ....	35
Figura 27 – Comparação entre os espectros Raman experimental e calculado na região de 60 – 1800 cm <sup>-1</sup> .....	37
Figura 28 – Comparação entre os espectros Raman experimental e calculado na região de 2800 – 3600 cm <sup>-1</sup> .....	38
Figura 29 – (a) Evolução de espectros Raman e (b) número de onda vs pressão do cristal de Phe-Ala.2H <sub>2</sub> O sob altas pressões na região de 100 – 400 cm <sup>-1</sup> .....	45
Figura 30 – (a) Evolução de espectros Raman e (b) número de onda vs pressão do cristal de Phe-Ala.2H <sub>2</sub> O sob altas pressões na região de 350 – 950 cm <sup>-1</sup> .....	47
Figura 31 – (a) Evolução de espectros Raman e (b) número de onda vs pressão do cristal de Phe-Ala.2H <sub>2</sub> O sob altas pressões na região de 900 – 1300 cm <sup>-1</sup> .....	49
Figura 32 – (a) Evolução de espectros Raman e (b) número de onda vs pressão do cristal de Phe-Ala.2H <sub>2</sub> O sob altas pressões na região de 1500 – 1700 cm <sup>-1</sup> .....	50
Figura 33 – (a) Evolução de espectros Raman e (b) número de onda vs pressão do cristal de Phe-Ala.2H <sub>2</sub> O sob altas pressões na região de 2800 – 3500 cm <sup>-1</sup> .....	51

Figura 34 – (a) Evolução de espectros Raman e (b) número de onda vs temperatura do cristal de Phe-Ala.2H <sub>2</sub> O sob altas temperaturas na região de 65 – 400 cm <sup>-1</sup> .....	54
Figura 35 – (a) Evolução de espectros Raman e (b) número de onda vs temperatura do cristal de Phe-Ala.2H <sub>2</sub> O sob altas temperaturas na região de 400 – 950 cm <sup>-1</sup> .....	57
Figura 36 – (a) Evolução de espectros Raman e (b) número de onda vs temperatura do cristal de Phe-Ala.2H <sub>2</sub> O sob altas temperaturas na região de 950 – 1320 cm <sup>-1</sup> .....	59
Figura 37 – (a) Evolução de espectros Raman e (b) número de onda vs temperatura do cristal de Phe-Ala.2H <sub>2</sub> O sob altas temperaturas na região de 1300 – 1700 cm <sup>-1</sup> .....	61
Figura 38 – (a) Evolução de espectros Raman e (b) número de onda vs temperatura do cristal de Phe-Ala.2H <sub>2</sub> O sob altas temperaturas na região de 2800 – 3500 cm <sup>-1</sup> .....	63
Figura 39 – Comparação entre o (a) ácido esteárico (C18), (b) ácido oléico, (c) ácido linoléico e (d) ácido linolênico, mostrando a deformação da cadeia de ácido graxo com a quantidade de insaturações. Na representação, átomos de carbono estão em cinza, oxigênio em vermelho e hidrogênio em branco. ....	70
Figura 40 – Conformação all-trans. Na representação, átomos de carbono estão em cinza, oxigênio em vermelho e hidrogênio em branco. ....	71
Figura 41 – Conformação gauche. Na representação, átomos de carbono estão em cinza, oxigênio em vermelho e hidrogênio em branco. ....	71
Figura 42 – Polítipos do ácido esteárico na forma a) E <sub>m</sub> e b) E <sub>o</sub> . Na representação, átomos de carbono estão em cinza, oxigênio em vermelho e hidrogênio em branco. ....	72
Figura 43 – Molécula de AA fornecido pelo Mercury. Na representação, átomos de carbono estão em cinza, oxigênio em vermelho e hidrogênio em branco. ....	74
Figura 44 – A3631 – Sigma-Aldrich com pureza ≥ 99,0%. ....	77
Figura 45 – Espectrômetro Raman T64000 da Horiba. ....	79
Figura 46 – Fonte de laser Coherent Innova modelo 70c spectrum com linha de laser 514 nm. ....	79
Figura 47 – DE202S da <i>Air Products and Chemicals Inc.</i> ....	80
Figura 48 – Célula de bigorna de diamantes <i>Diacell® μScopeDAC-HT (S)</i> em algumas perspectivas. ....	80
Figura 49 – Imagem da célula de pressão montada para o experimento do cristal de AA forma C. ....	81
Figura 50 – Microscopia eletrônica de varredura de alta resolução (MEV-FEG) em (a) superfície do cristal de AA (b) Cristal do AA mostrando o crescimento irregular (c) cristal de AA visto de cima enfatizando a formação em blocos (d) ampliação da região pontilhada	

na Figura (a) aglomerados retangulares (e) ampliação da região pontilhada (em branco) presente na Figura (d) (f) aglomerado de microcristais formados na superfície dos cristais. ....	82
Figura 51 – Difratoograma de raios X do cristal de AA na forma C refinado pelo método Rietveld.....	84
Figura 52 – Célula unitária do cristal de AA na forma C. ....	84
Figura 53 – Espectro no infravermelho do cristal de AA (forma C). ....	87
Figura 54 – Espectro Raman experimental em condições ambientes do AA na forma C em pó na região de $45 - 3000 \text{ cm}^{-1}$ . ....	89
Figura 55 – (a) Evolução de espectros Raman do cristal de AA sob altas pressões na região de $40 - 200 \text{ cm}^{-1}$ (b) Evolução de espectros Raman normalizados do cristal de AA sob altas pressões na região de $250 - 600 \text{ cm}^{-1}$ . ....	95
Figura 56 – Número de onda vs pressão do cristal de AA sob altas pressões na região de $45 - 500 \text{ cm}^{-1}$ . ....	96
Figura 57 – (a) Evolução de espectros Raman do cristal de AA sob altas pressões na região de $650 - 1200 \text{ cm}^{-1}$ (b) Evolução de espectros Raman normalizados do cristal de AA sob altas pressões na região de $1350 - 1500 \text{ cm}^{-1}$ . ....	97
Figura 58 – Número de onda vs pressão do cristal de AA sob altas pressões na região de $850 - 1450 \text{ cm}^{-1}$ . ....	99
Figura 59 – (a) Evolução dos difratogramas calculados do cristal de ácido araquídico na forma C com variação de pressão na região de $5-45^\circ$ e (b) ampliação nos picos com baixa intensidade na mesma região. ....	102
Figura 60 – Comportamentos dos (a) parâmetros de célula unitária e (b) volume do cristal de AA forma C com variação de pressão. ....	103
Figura 61 – (a) Evolução de espectros Raman e (b) número de onda vs temperatura do cristal de AA sob baixas temperaturas na região de $80 - 200 \text{ cm}^{-1}$ . ....	105
Figura 62 – (a) Evolução de espectros Raman e (b) número de onda vs temperatura do cristal de AA sob baixas temperaturas na região de $200 - 400 \text{ cm}^{-1}$ . ....	107
Figura 63 – (a) Evolução de espectros Raman e (b) número de onda vs temperatura do cristal de AA sob baixas temperaturas na região de $400 - 850 \text{ cm}^{-1}$ . ....	108
Figura 64 – (a) Evolução de espectros Raman e (b) número de onda vs temperatura do cristal de AA sob baixas temperaturas na região de $850 - 1200 \text{ cm}^{-1}$ . ....	109
Figura 65 – (a) Evolução de espectros Raman e (b) número de onda vs temperatura do cristal de AA sob baixas temperaturas na região de $1200 - 1800 \text{ cm}^{-1}$ . ....	110

Figura 66 – (a) Evolução de espectros Raman e (b) número de onda vs temperatura do cristal de AA sob baixas temperaturas na região de 2650 – 3000 $\text{cm}^{-1}$ .....	112
Figura 67 – Evolução da Luminescência do rubi no experimento de altas pressões do cristal de Phe-Ala.2H <sub>2</sub> O. ....	124
Figura 68 – Evolução da Luminescência do rubi no experimento de altas pressões do cristal de AA forma C. ....	125
Figura 69 – Evolução de espectros Raman da volta do experimento de altas pressões do cristal de Phe-Ala.2H <sub>2</sub> O na região de 100 – 400 $\text{cm}^{-1}$ . ....	126
Figura 70 – Evolução de espectros Raman da volta do experimento de altas pressões do cristal de Phe-Ala.2H <sub>2</sub> O na região de 400 – 950 $\text{cm}^{-1}$ . ....	126
Figura 71 – Evolução de espectros Raman da volta do experimento de altas pressões do cristal de Phe-Ala.2H <sub>2</sub> O na região de 1000 – 1250 $\text{cm}^{-1}$ . ....	127
Figura 72 – Evolução de espectros Raman da volta do experimento de altas pressões do cristal de Phe-Ala.2H <sub>2</sub> O na região de 1500 – 1700 $\text{cm}^{-1}$ . ....	127
Figura 73 – Evolução de espectros Raman da volta do experimento de altas pressões do cristal de Phe-Ala.2H <sub>2</sub> O na região de 1500 – 1700 $\text{cm}^{-1}$ . ....	128
Figura 74 – Evolução de espectros Raman da volta do experimento de altas temperaturas do cristal de Phe-Ala.2H <sub>2</sub> O na região de 65 – 400 $\text{cm}^{-1}$ . ....	129
Figura 75 – Evolução de espectros Raman da volta do experimento de altas temperaturas do cristal de Phe-Ala.2H <sub>2</sub> O na região de 400 – 1200 $\text{cm}^{-1}$ . ....	130
Figura 76 – Evolução de espectros Raman da volta do experimento de altas temperaturas do cristal de Phe-Ala.2H <sub>2</sub> O na região de 1200 – 1750 $\text{cm}^{-1}$ . ....	130
Figura 77 – Evolução de espectros Raman da volta do experimento de altas temperaturas do cristal de Phe-Ala.2H <sub>2</sub> O na região de 2700 – 3500 $\text{cm}^{-1}$ . ....	131
Figura 78 – Evolução de espectros Raman da volta do experimento de baixas temperaturas do cristal de AA forma C na região de 80 – 200 $\text{cm}^{-1}$ . ....	132
Figura 79 – Evolução de espectros Raman da volta do experimento de baixas temperaturas do cristal de AA forma C na região de 200 – 400 $\text{cm}^{-1}$ . ....	132
Figura 80 – Evolução de espectros Raman da volta do experimento de baixas temperaturas do cristal de AA forma C na região de 400 – 850 $\text{cm}^{-1}$ . ....	133
Figura 81 – Evolução de espectros Raman da volta do experimento de baixas temperaturas do cristal de AA forma C na região de 850 – 1200 $\text{cm}^{-1}$ . ....	133
Figura 82 – Evolução de espectros Raman da volta do experimento de baixas temperaturas do cristal de AA forma C na região de 1200 – 1800 $\text{cm}^{-1}$ . ....	134

Figura 83 – Evolução de espectros Raman da volta do experimento de baixas temperaturas do cristal de AA forma C na região de 2650 – 3000  $\text{cm}^{-1}$ ..... 134

## Lista de Tabelas

Tabela 1 – Dados estruturais do cristal de Phe-Ala.2H <sub>2</sub> O.....	26
Tabela 2 – Tabela de caracteres para o grupo espacial D <sub>2</sub> <sup>4</sup> .....	27
Tabela 3 – Comprimento da ligação, ângulo de ligação e ângulo diedral de Phe-Ala·2H <sub>2</sub> O. .....	29
Tabela 4 – Tabela de atribuição de modos Raman e IR da molécula de Phe-Ala.2H <sub>2</sub> O.	39
Tabela 5 – Temperatura de fusão de alguns ácidos graxos saturados par (MORENO et al., 2007).....	73
Tabela 6 – Dados estruturais do cristal de AA na forma C.....	85
Tabela 7 – Tabela de caracteres para o grupo espacial C <sub>2h</sub> 5.....	86
Tabela 8 – Modos vibracionais no infravermelho e suas respectivas classificações dos cristais de AA na forma C em condições ambiente (SILVA et al., 2017). .....	87
Tabela 9 – Modos vibracionais Raman e suas respectivas classificações dos cristais de AA na forma C em condições ambiente (CARDOSO et al., 2023; SILVA et al., 2017).	91

## **Lista de Abreviaturas e Siglas**

ATR	Attenuated total reflection
M062X	Meta-Generalized Gradient Approximation Functional with 54% Hartree-Fock Exchange
CCD	Charged-Coupled Device
DFT	Density Functional Theory
DRX	Difração de raios-X
DSC	Differential Scanning Calorimetry
FT-IR	Fourier-transform infrared spectroscopy
MEV	Microscopia Eletrônica de Varredura
PED	Potential Energy Distribution
TGA	Thermogravimetric Analysis
VEDA	Vibrational Energy Distribution Analysis

## Lista De Símbolos

$\delta$	Deformação angular
$\delta_{OUT}$	Deformação angular fora do plano
$\nu$	Estiramento
$\omega$	Número de onda
$\omega_{Exp}$	Número de onda experimental
$\omega_0$	Número de onda inicial
$\tau$	Torção

## Sumário

Introdução Geral .....	1
Parte I: L-Fenilalanina-L-Alanina diidratada .....	2
1 Introdução .....	3
2 L-Fenilalanil-L-Alanina.....	6
3 Seção experimental e computacional .....	13
3.1 Crescimento do cristal .....	13
3.2 Microscopia Eletrônica de Varredura de Alta Resolução (MEV-FEG) .....	13
3.3 Difração de Raios X.....	14
3.4 Cálculo Computacional.....	15
3.5 Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC).....	16
3.6 Espectroscopia no Infravermelho .....	16
3.7 Espectroscopia Raman em condições ambiente .....	17
3.8 Espectroscopia Raman em altas temperaturas .....	18
3.9 Espectroscopia Raman em altas pressões .....	20
4 Resultados em condições ambientes.....	24
4.1 Microscopia Eletrônica de Varredura de Alta Resolução (MEV-FEG) .....	24
4.2 Difração de raios X .....	25
4.3 Teoria de Grupos.....	26
4.4 Caracterização estrutural.....	27
4.5 Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC).....	33
4.6 Espectroscopia no Infravermelho .....	35
4.7 Análise vibracional .....	36
5 Resultados de espectroscopia Raman em altas pressões .....	45
5.3 Região espectral de 100 – 400 cm <sup>-1</sup> .....	45

5.4	Região espectral de 400 – 950 $\text{cm}^{-1}$ .....	46
5.5	Região espectral de 1000 – 1300 $\text{cm}^{-1}$ .....	48
5.6	Região espectral de 1500 – 1700 $\text{cm}^{-1}$ .....	50
5.7	Região espectral de 2800 – 3500 $\text{cm}^{-1}$ .....	51
6	Resultados de espectroscopia Raman em altas temperaturas .....	54
6.3	Região espectral de 65 a 400 $\text{cm}^{-1}$ .....	54
6.4	Região espectral de 400 – 950 $\text{cm}^{-1}$ .....	56
6.5	Região espectral de 950 – 1320 $\text{cm}^{-1}$ .....	58
6.6	Região espectral de 1300 – 1700 $\text{cm}^{-1}$ .....	60
6.7	Região espectral de 2800 – 3500 $\text{cm}^{-1}$ .....	62
	Conclusões da Parte I .....	65
	Parte II: Ácido Araquídico (forma C).....	67
7	Introdução .....	68
8	Ácido Graxo .....	70
9	Seção Experimental .....	77
9.1	Crescimento do cristal .....	77
9.2	Microscopia Eletrônica De Varredura De Alta Resolução (MEV-FEG).....	77
9.3	Difração de raios X .....	78
9.4	Espectroscopia Infravermelha.....	78
9.5	Espectroscopia Raman em condições ambiente .....	78
9.6	Espectroscopia Raman em baixas temperaturas .....	79
9.7	Espectroscopia Raman em altas pressões .....	80
10	Resultado nas Condições Ambiente .....	82
10.1	Microscopia Eletrônica De Varredura De Alta Resolução (MEV-FEG).....	82
10.2	Difração de Raios X .....	83
10.3	Teoria de Grupos .....	85
10.4	Espectroscopia Infravermelha .....	86

10.5	Análise vibracional.....	89
11	Resultado de espectroscopia Raman em altas pressões.....	94
11.1	Região espectral de 250 – 600 $\text{cm}^{-1}$ .....	94
11.2	Região espectral de 1350 – 1500 $\text{cm}^{-1}$ .....	97
12	Resultados do cálculo de difração de raios X com pressão.....	102
13	Resultado de espectroscopia Raman em baixas temperaturas.....	105
13.1	Região espectral de 80 – 200 $\text{cm}^{-1}$ .....	105
13.2	Região espectral de 200 – 400 $\text{cm}^{-1}$ .....	106
13.3	Região espectral de 400 – 850 $\text{cm}^{-1}$ .....	107
13.4	Região espectral de 850 – 1200 $\text{cm}^{-1}$ .....	109
13.5	Região espectral de 1200 – 1800 $\text{cm}^{-1}$ .....	110
13.6	Região espectral de 2650 – 3000 $\text{cm}^{-1}$ .....	111
	Conclusões da Parte II.....	113
	Conclusões Gerais.....	115
	Perspectivas.....	116
	Referências.....	117
	Apêndice.....	124
	A1 Luminescência do Rubi experimento Phe-Ala.2H <sub>2</sub> O.....	124
	A2 Luminescência do Rubi experimento AA forma C.....	125
	A3 Volta do Experimento de altas pressões do cristal de Phe-Ala.2H <sub>2</sub> O.....	126
	• Região espectral de 100 – 400 $\text{cm}^{-1}$ .....	126
	• Região espectral de 400 – 950 $\text{cm}^{-1}$ .....	126
	• Região espectral de 1000 – 1300 $\text{cm}^{-1}$ .....	127
	• Região espectral de 1500 – 1700 $\text{cm}^{-1}$ .....	127
	• Região espectral de 2800 – 3500 $\text{cm}^{-1}$ .....	128
	A4 Volta do Experimento de altas temperaturas do cristal de Phe-Ala.2H <sub>2</sub> O.....	129
	• Região espectral de 65 – 400 $\text{cm}^{-1}$ .....	129

• Região espectral de 400 – 1200 $\text{cm}^{-1}$ .....	130
• Região espectral de 1200 – 1750 $\text{cm}^{-1}$ .....	130
• Região espectral de 2700 – 3500 $\text{cm}^{-1}$ .....	131
A5 Volta do experimento de baixas temperaturas do cristal de AA forma C .....	132
• Região espectral de 80 – 200 $\text{cm}^{-1}$ .....	132
• Região espectral de 200 – 400 $\text{cm}^{-1}$ .....	132
• Região espectral de 400 – 850 $\text{cm}^{-1}$ .....	133
• Região espectral de 850 – 1200 $\text{cm}^{-1}$ .....	133
• Região espectral de 1200 – 1800 $\text{cm}^{-1}$ .....	134
• Região espectral de 2650 – 3000 $\text{cm}^{-1}$ .....	134

## Introdução Geral

O estudo das propriedades vibracionais e estruturais do dipeptídeo L-fenilalanil-L-alanina e do ácido eicosanóico, também conhecido como ácido araquídico, é de grande relevância para o entendimento das interações moleculares fundamentais, especialmente no contexto das ligações de hidrogênio. A L-fenilalanil-L-alanina, constituída por dois aminoácidos, assim como os dipeptídeos em geral, serve como modelo simplificado para a análise de proteínas. Esse modelo permite uma compreensão detalhada das dinâmicas estruturais e das interações intermoleculares que governam a estabilidade de estruturas secundárias, como hélices alfa e folhas beta.

As vibrações moleculares desses sistemas, acessadas por técnicas espectroscópicas como espectroscopia Raman e infravermelho, fornecem informações valiosas sobre as frequências de ligação. Essas técnicas possibilitam a identificação e caracterização de modos vibracionais específicos associados às ligações de hidrogênio intra e intermoleculares, essenciais para a estabilidade estrutural de peptídeos e ácidos graxos. Essas interações não apenas influenciam a conformação espacial, mas também afetam propriedades físico-químicas, como solubilidade e ponto de fusão.

O ácido araquídico, um ácido graxo saturado de cadeia longa, também desempenha um papel importante em sistemas biológicos devido à sua capacidade de formar camadas organizadas. Nessas estruturas, as ligações de hidrogênio são fundamentais para a organização molecular e para as interações com outras moléculas, como fosfolipídios em membranas celulares.

A combinação de estudos vibracionais e estruturais desses compostos proporciona uma oportunidade única para explorar as nuances das interações não covalentes que sustentam a bioquímica molecular. Essa abordagem contribui para avanços em áreas como o *design* de fármacos, biomateriais e a compreensão de processos biológicos fundamentais.

Nesta tese, serão apresentados resultados acerca das propriedades vibracionais e estruturais dos dois compostos, fornecendo informações sobre a estabilidade dos mesmos com variação de parâmetros termodinâmicos, bem como do comportamento das suas ligações de hidrogênio.

## **Parte I: L-Fenilalanina-L-Alanina diidratada**

# 1 Introdução

Os aminoácidos são moléculas essenciais à vida, desempenhando papéis fundamentais na formação de proteínas e atuando como precursores de diversas moléculas essenciais, como coenzimas, hormônios e ácidos nucleicos. Entre os vinte aminoácidos formadores de proteínas encontrados na natureza, os que possuem propriedades hidrofóbicas têm recebido atenção significativa, especialmente em estudos sobre automontagem molecular e formação de estruturas supramoleculares, como nanotubos (BERG et al., [s.d.]; DA SILVA FILHO et al., 2017, 2018; ERDOGAN et al., 2015; GÖRBITZ, 2001a, 2006; GORBITZ; GUNDERSEN, 1996; HEREDIA et al., 2010; JÚLIO SÉRGIO MARCHINI et al., 2016; PINHEIRO; REJANE; PORTO, [s.d.]; SILVA et al., 2015).

Dipeptídeos hidrofóbicos, formados por dois aminoácidos hidrofóbicos, apresentam a propriedade de automontagem por meio de ligações de hidrogênio, em que uma extremidade de um dipeptídeo se liga à cabeça de outro, formando estruturas helicoidais (Figura 1). Essa configuração permite a formação de nanotubos com diâmetros na ordem de angstroms, os quais dependem das cadeias laterais (DA SILVA FILHO et al., 2017; ERDOGAN et al., 2015; GÖRBITZ, 2006; GORBITZ; GUNDERSEN, 1996; HEREDIA et al., 2010).

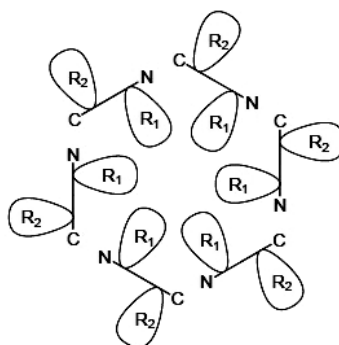


Figura 1 – Estrutura tubular formada pelos dipeptídeos por meio de ligações de hidrogênio (GÖRBITZ,2006).

Essa capacidade de automontagem não é exclusiva dos dipeptídeos hidrofóbicos. Muitas moléculas biológicas, como a hélice dupla do DNA, proteínas e membranas celulares, compartilham essa habilidade. Por isso, o estudo de dipeptídeos pode contribuir para a compreensão desses sistemas moleculares que desempenham papéis importantes na bioquímica da vida (DA SILVA FILHO et al., 2017; GÖRBITZ, 2006).

A automontagem de dipeptídeos hidrofóbicos tem sido alvo de estudos por décadas. Por exemplo, Görbitz (GÖRBITZ, 2006) investigou a automontagem de quatro dipeptídeos hidrofóbicos - L,L-dileucina (LL), L-leucil-L-fenilalanina (LF), L-fenil-L-leucina (FL) e L,L-difenilalanina (FF) - observando que cadeias laterais maiores levam a tubos deformados e a ligações de hidrogênio mais longas. Além disso, estudos sobre a automontagem da difenilalanina têm se destacado, dado que seus nanotubos são utilizados como moldes para a formação de nanofios com diâmetro de aproximadamente 20 nm (DA SILVA FILHO et al., 2018; GÖRBITZ, 2006; HEREDIA et al., 2010). Este dipeptídeo tem relevância adicional por sua participação na formação de fibras amiloides a doenças como Alzheimer, Huntington, Parkinson e Creutzfeldt–Jacob. Esses estudos buscam compreender os mecanismos envolvidos na formação dessas fibras e desenvolver medicamentos candidatos à base de peptídeos para o tratamento dessas doenças (ERDOGAN et al., 2015; SILVA et al., 2015).

O dipeptídeo L-fenilalanil-L-alanina (Phe-Ala) é outro exemplo relevante, devido à sua capacidade de automontagem em nanotubos. Pesquisas anteriores investigaram este material em complexos com íons de  $\text{Na}^+$  e  $\text{Li}^+$ , além de sua análise por espectroscopia de Ressonância Paramagnética Eletrônica (EPR) sob radiação gama, tanto em baixas quanto em condições ambientes (FARROKHPOUR et al., 2021; MEYBECK; WINDLE; AN, 1969). Além disso, a complexação de Phe-Ala com Cu(II) demonstrou um efeito citotóxico significativo contra células de câncer de mama, mantendo baixa toxicidade em células não tumorais (FACCHIN et al., 2016). Estudos adicionais mostraram que a sua complexação com fósforo pode ampliar seu potencial terapêutico, aprimorando suas propriedades analgésicas (M T GARCÍA-LOPEZ et al., 1985).

A estabilidade de cristais de dipeptídeos hidrofóbicos sob condições extremas tem sido amplamente investigada. Por exemplo, L,L-difenilalanina foi submetida a pressões de até 7,4 GPa, apresentando várias transições de fase estruturais acima de 2,8 GPa. Já a L-alanil-L-alanina demonstrou uma possível transição de fase da estrutural ao ser estudada em baixas temperaturas. Estudos também relataram transições de fase irreversíveis na L,L-difenilalanina sob altas temperaturas e transições de fase na L,L-dileucina entre 2,3 e 2,9 GPa, atribuídas ao rearranjo de sua estrutura tubular (DA SILVA FILHO et al., 2017; HEREDIA et al., 2010; SILVA et al., 2020, 2015).

O estudo do cristal de Phe-Ala.2H<sub>2</sub>O é importante para melhor compreender sua estrutura e comportamento em diferentes condições. Além de ampliar o conhecimento

existente sobre materiais similares, investigar como este dipeptídeo hidrofóbico se organiza e se comporta a diferentes temperaturas e pressões pode elucidar mudanças estruturais nessas condições.

Neste trabalho, foram realizadas análises em condições ambientes utilizando microscopia eletrônica de varredura, mais especificamente FEG, difração de raios X e espectroscopias de infravermelho e Raman. Os modos normais de vibração foram identificados com o auxílio de cálculos computacionais. Também foram realizadas análises sob altas pressões e temperaturas.

Esta primeira parte está organizada em cinco capítulos. O primeiro capítulo introduz a amostra estudada, o Phe-Ala.2H<sub>2</sub>O. O segundo capítulo apresenta as condições experimentais e computacionais empregadas na análise. No terceiro capítulo, são discutidos os resultados obtidos em condições ambientes. Em seguida, o quarto e o quinto capítulos abordam os resultados obtidos com o material sob altas pressões e altas temperaturas, respectivamente. Por fim, a conclusão desta primeira parte é apresentada.

## 2 L-Fenilalanil-L-Alanina

Os aminoácidos são compostos orgânicos cuja estrutura molecular inclui um grupo amina ( $-\text{NH}_2$ ) em uma extremidade e um grupo carboxila ( $-\text{COOH}$ ) na outra (Figura 2). Além disso, o segundo carbono da estrutura é ligado a um grupo R, conhecido como cadeia lateral, que diferencia os aminoácidos e determina suas características de polaridade. Esses compostos desempenham funções fundamentais, atuando como subunidades formadoras de proteínas e precursores de coenzimas, hormônios, ácidos nucleicos e outras moléculas essenciais ao funcionamento do organismo. Em pH básico, os aminoácidos encontram-se em sua forma ionizada ou zwitteriônica, na qual o grupo carboxila apresenta carga negativa ( $-\text{COO}^-$ ) e o grupo amina, carga positiva ( $-\text{NH}_3^+$ ) (BERG et al., [s.d.]; JÚLIO SÉRGIO MARCHINI et al., 2016; PINHEIRO; REJANE; PORTO, [s.d.]).

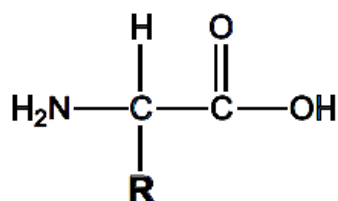


Figura 2 – Estrutura molecular de um aminoácido (ERDOGAN et al., 2015).

Na natureza, são comumente encontrados 20 aminoácidos que compõem as estruturas das proteínas, conhecidos como aminoácidos padrão ou primários. Entre eles, nove são classificados como hidrofóbicos: alanina (Ala), valina (Val), leucina (Leu), isoleucina (Ile), prolina (Pro), glicina (Gly), metionina (Met), fenilalanina (Phe) e triptofano (Trp). Outros seis são hidrofílicos: serina (Ser), treonina (Thr), tirosina (Tyr), asparagina (Asn), glutamina (Gln) e cisteína (Cys). Há ainda os aminoácidos com cadeias laterais de caráter básico, como lisina (Lys), arginina (Arg) e histidina (His), e aqueles com cadeias laterais de caráter ácido, como ácido aspártico (Asp) e ácido glutâmico (Glu) (BERG et al., [s.d.]; GÖRBITZ, 2001a).

Uma característica importante dos aminoácidos é a capacidade de interagir entre si por meio de ligações covalentes chamadas de ligações peptídicas. Essas ligações ocorrem quando o grupo amina ( $-\text{NH}_3^+$ ) de um aminoácido se liga com o grupo carboxila ( $-\text{COO}^-$ ) de outro, liberando uma molécula de água, e formando um peptídeo. Após a formação do peptídeo, os aminoácidos passam a ser denominados resíduos. Um peptídeo formado por dois resíduos é chamado de dipeptídeo, enquanto aquele com três resíduos é

chamado de tripeptídeo. As proteínas primárias, moléculas essenciais ao organismo, são formadas por 70 ou mais resíduos (BERG et al., [s.d.]; GÖRBITZ, 2001a; JÚLIO SÉRGIO MARCHINI et al., 2016; PINHEIRO; REJANE; PORTO, [s.d.]).

Quando dois aminoácidos hidrofóbicos interagem por meio de uma ligação peptídica, formam um dipeptídeo hidrofóbico com a capacidade de automontar-se por meio de ligações de hidrogênio, originando estruturas tubulares diâmetros na ordem de ângstrons (DA SILVA FILHO et al., 2017; ERDOGAN et al., 2015; GÖRBITZ, 2006; GORBITZ; GUNDERSEN, 1996; HEREDIA et al., 2010). Essa propriedade de automontagem, no entanto, não é exclusiva dos dipeptídeos hidrofóbicos; outras moléculas biológicas, como a dupla hélice do DNA, proteínas e membranas celulares, também possuem essa habilidade. Assim, o estudo desses sistemas pode contribuir para a compreensão de processos bioquímicos fundamentais da vida (DA SILVA FILHO et al., 2017; GÖRBITZ, 2006).

O interesse pela estrutura tubular de cristais de dipeptídeos tem crescido ao longo do tempo. Görbitz (GÖRBITZ, 2001a), por exemplo, investigou a automontagem de quatro dipeptídeos hidrofóbicos: L,L-dileucina (LL), L-leucil-L-fenilalanina (LF), L-fenil-L-leucina (FL) e L,L-difenilalanina (FF). Ele observou que dipeptídeos com cadeiras laterais maiores formam tubos mais deformados, com ligações de hidrogênio mais longas. A conformação dos dipeptídeos é descrita pelo ângulo  $\theta = C_1^\beta - C_1^\alpha - \dots - C_2^\alpha - C_2^\beta$ , definido entre o nitrogênio e a carbonila no interior da cadeia. Estudos demonstram que a conformação desses quatro dipeptídeos hidrofóbicos é incomum, com ângulos  $\theta$  inferiores a  $41^\circ$ . Além disso, Görbitz notou que um aumento no número de moléculas participantes na formação das estruturas tubulares resulta em tubos mais arredondados.

A automontagem da difenilalanina tem atraído particular atenção devido às aplicações dos nanotubos formados como moldes para produzir nanofios com diâmetros de aproximadamente 20 nm (GÖRBITZ, 2001a, 2006; GORBITZ; GUNDERSEN, 1996). Esse dipeptídeo é relevante também na formação de fibras amiloides que estão associadas a doenças neurodegenerativas, como Alzheimer, Huntington, Parkinson e Creutzfeldt–Jacob. Os estudos de Görbitz buscam compreender os mecanismos subjacentes à formação dessas fibras, contribuindo para o desenvolvimento de medicamentos à base de peptídeos como candidatos ao tratamento dessas condições (GÖRBITZ, 2006; GORBITZ; GUNDERSEN, 1996).

A L-fenilalanil-L-alanina (Phe-Ala) diidratada possui fórmula molecular  $C_{12}H_{16}N_2O_3 \cdot 2H_2O$  (Figura 3) e massa molar de 236,27 g/mol. Essa molécula é formada por uma ligação peptídica entre os aminoácidos L-alanina (Figura 4a) e L-fenilalanina (Figura 4b) (SILVA et al., 2018).

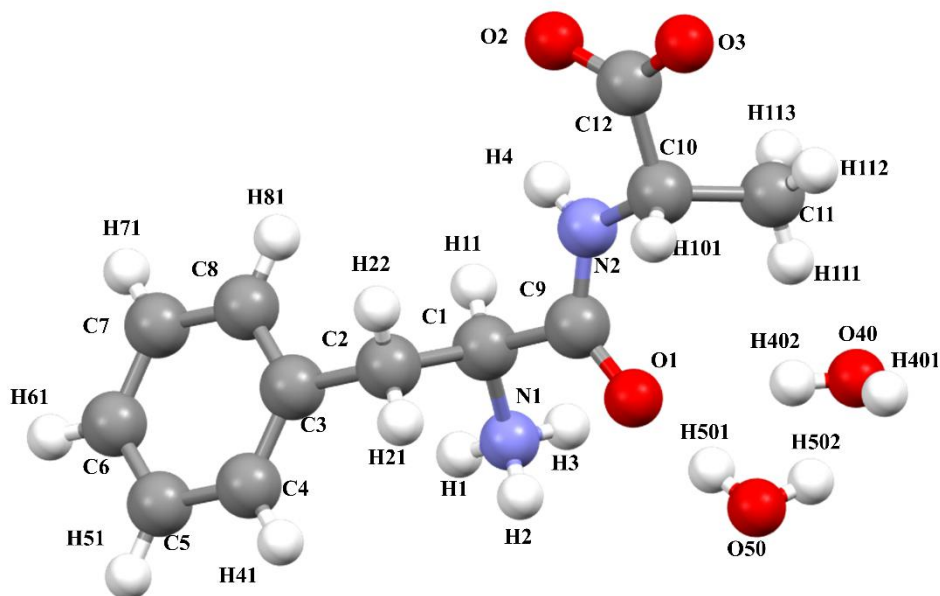


Figura 3 – Molécula de Phe-Ala.2H<sub>2</sub>O com a numeração dos átomos fornecida pelo arquivo CIF. Na representação, átomos de carbono estão em cinza, nitrogênio em azul, oxigênio em vermelho e hidrogênio em branco.

Devido à presença de dois resíduos hidrofóbicos, o cristal de Phe-Ala.2H<sub>2</sub>O apresenta capacidade de automontagem por meio de ligações de hidrogênio. Essas ligações, ilustradas na Figura 5, mostram que a maioria é mediada pelas moléculas de água, evidenciando o papel crucial da água na estabilidade da estrutura tubular, que exibe um formato retangular. Dentro dessa estrutura encontram-se o anel aromático e o grupo CH<sub>3</sub> (Figura 6).

Na conformação do cristal, o resíduo de L-fenilalanina adota uma conformação *gauche*, na qual o anel aromático apresenta uma torção em relação à cadeia do dipeptídeo. Além disso, o dipeptídeo como um todo exibe uma configuração transoidal (Figura 3) (SILVA et al., 2018).

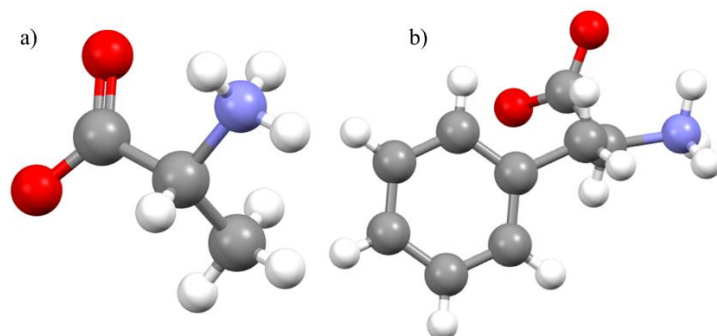


Figura 4 – (a). Molécula de L-alanina e (b) Molécula de L-fenilalanina. Na representação, átomos de carbono estão em cinza, nitrogênio em azul, oxigênio em vermelho e hidrogênio em branco.

O estudo de peptídeos e proteínas ligados a íons é fundamental para compreender funcionalidades em organismos biológicos. Por exemplo, o íon  $\text{Fe}^{2+}$  pode se ligar às proteínas hemoglobina e mioglobina, facilitando o transporte de oxigênio para os tecidos do corpo (TSUCHIDA et al., 2009).

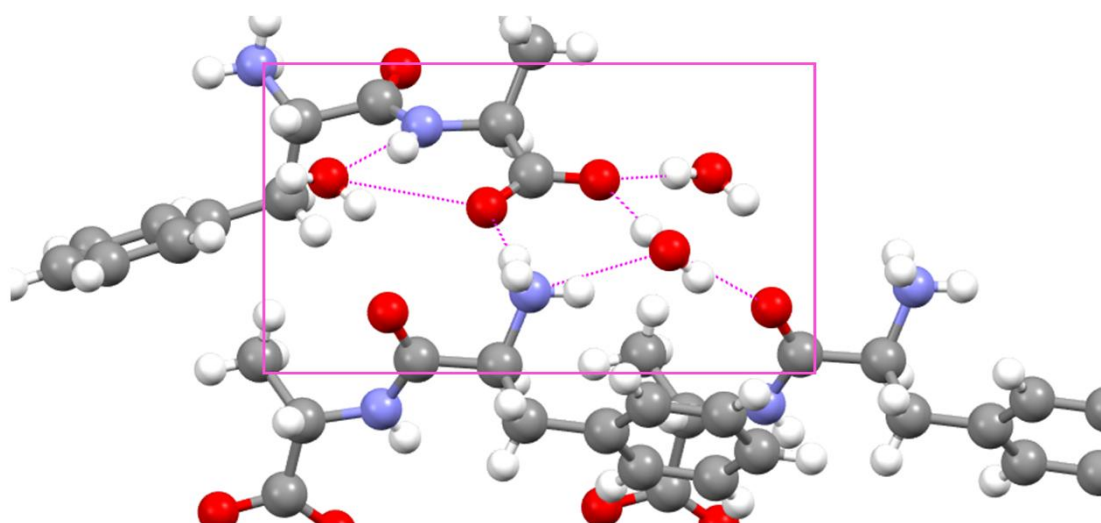


Figura 5 – Tipos de ligações de hidrogênio realizadas pelas moléculas de Phe-Ala em sua maioria por intermédio das moléculas água.

Farrokhpour *et al.* (FARROKHPOUR et al., 2021) investigaram padrões de fragmentação dos dipeptídeos Phe-Ala, Tyr-Ala, Phe-Phe e Ala-Gln na presença dos íons  $\text{Na}^+$  e  $\text{Li}^+$  sob radiação laser. Esses estudos fornecem informações sobre a fragmentação de peptídeos maiores em condições semelhantes. Observou-se que a estrutura Phe-Ala  $\text{Na}^+$  é estável, com o íon  $\text{Na}^+$  interagindo simultaneamente com os elétrons  $\pi$  do anel aromático e com os pares de elétrons livres do grupo  $\text{NH}_2$  da fenilalanina.

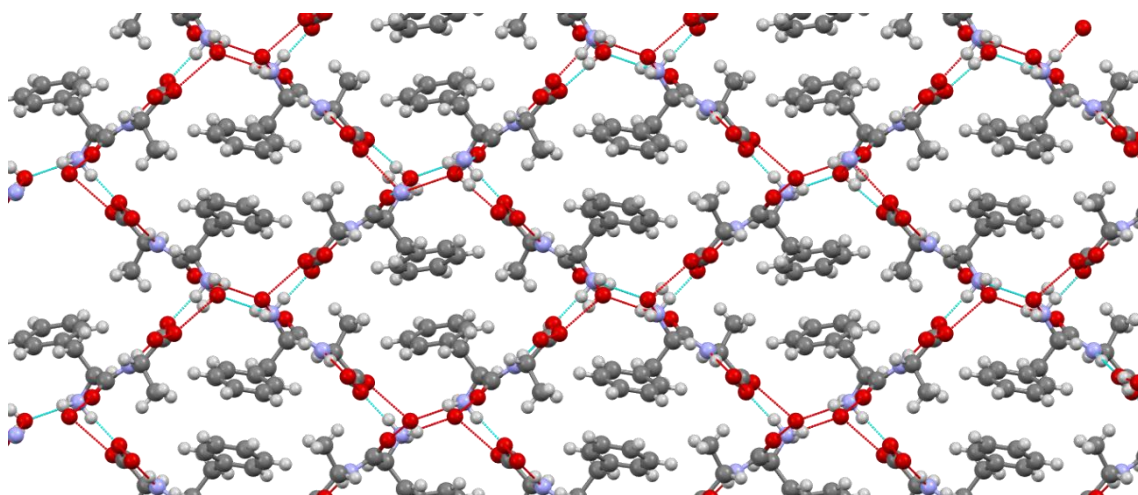


Figura 6 – Estrutura tubular formada pela molécula de Phe-Ala.2H<sub>2</sub>O, destacando o anel aromático (resíduo de L-fenilalanina) e o grupo CH<sub>3</sub> (resíduo de L-alanina) dentro da estrutura tubular.

Meybeck *et al.* (MEYBECK; WINDLE; AN, 1969) investigaram os espectros de Ressonância Paramagnética Eletrônica (EPR) de dipeptídeos submetidos à radiação gama, incluindo a Phe-Ala, em temperaturas de  $-180^{\circ}\text{C}$ ,  $-160^{\circ}\text{C}$  e ambiente. Em baixas temperaturas, observaram cinco linhas no espectro EPR, com proporções de intensidade aproximadas de 1:4:6:4:1. Quando a amostra foi aquecida à temperatura ambiente, os sinais lentamente se transformaram em quatro linhas, com intensidades na proporção de 1:3:3:1. Esses resultados indicam que a mudança nos sinais pode ser atribuída a uma reação de transferência entre moléculas vizinhas no sólido.

Facchin *et al.* (FACCHIN et al., 2016) realizaram estudos de *docking* molecular para os dipeptídeos Phe-Ala e Ala-Phe complexados com Cu(II). Observaram que a posição do anel aromático influencia a afinidade do complexo com o DNA. O complexo de Cu-Ala-Phe adota uma conformação em que o íon cobre se orienta em direção à base do DNA, formando um aduto mais estável em comparação com Cu-Phe-Ala. Além disso, imagens de microscopia de força atômica (AFM) revelaram compactação e agregação plasmidial para ambos os complexos, com alterações mais sutis no caso do Cu-Phe-Ala. Os dois complexos demonstraram efeito citotóxico semelhante contra células de câncer de mama, mantendo baixa toxicidade em células não tumorais em comparação com a cisplatina.

García-Lopez *et al.* (M T GARCÍA-LOPEZ et al., 1985) investigaram a Phe-Ala por sua capacidade inibidora da encefalinase, uma enzima que degrada encefalinas - pentapeptídeos responsáveis por analgesia transitória devido à rápida clivagem enzimática. Os pesquisadores observaram que a administração do composto P-Phe-Ala-

NH<sub>2</sub> em camundongos aumentou em 100 vezes a potência analgésica da Phe-Ala, além de potencializar e prolongar o efeito analgésico da metencefalina administrada exogenamente.

Zareva *et al.* (ZAREVA et al., 2009) analisaram a correlação entre estrutura e propriedades espectroscópicas no infravermelho (IR) da Phe-Ala.2H<sub>2</sub>O e da Phe-Al.HCl; O estudo incluiu a análise da conformação zwitteriônica e protonada da Phe-Ala, além de modos vibracionais observados nos espectros IR.

Silva *et al.* (SILVA et al., 2018) investigaram as propriedades vibracionais e estruturais do dipeptídeo hidrofóbico L-alanil-L-fenilalanina em sua forma zwitteriônica. Usando cálculos de Teoria do Funcional da Densidade (DFT), atribuíram os modos Raman ativos e analisaram diferentes solventes para obter cristais com estruturas variadas, como nanotubos, hidrogéis, nanocamadas e filmes finos. Observaram que o aumento da constante dielétrica do solvente gera pequenas variações no ângulo de torção do dipeptídeo, causando um leve aumento na energia potencial. Comparação ainda espectros Raman e de infravermelho experimentais com resultados calculados, observando boa concordância apesar de pequenas diferenças nas posições dos modos vibracionais. Essas diferenças foram atribuídas ao uso de condições ideais nos cálculos, sem a interferência do meio experimental.

A estabilidade do cristal de L,L-difenilalanina (FF) foi estudada sob pressão de até 7,4 GPa utilizando espectroscopia Raman por Silva Filho *et al.* (DA SILVA FILHO et al., 2017). Nesse estudo, foi observado que, para pressões superiores a 2,8 GPa, os espectros Raman apresentaram diversas alterações, tanto nos modos de rede quanto nos modos internos do cristal. Essas mudanças foram atribuídas à torção das moléculas de água presentes dentro dos nanotubos de dipeptídeo, o que auxilia na estabilidade da estrutura cristalina.

Heridia *et al.* (HEREDIA et al., 2010), ao estudar nanotubos de difenilalanina (FF) sob altas temperaturas, relataram uma transição de fase irreversível em torno de 140 °C. Além disso, foi conformada uma significativa perda de massa entre 50 °C e 140 °C, como observado em estudos anteriores sobre a variação térmica desses materiais.

Silva *et al.* (SILVA et al., 2018) investigaram a estabilidade do cristal de L-alanil-L-alanina em baixas temperaturas, no intervalo de 300–20 K, e tentaram atribuir modos ativos no Raman por meio de cálculos baseados na Teoria do Funcional da Densidade

(DFT). Notaram mudanças nos modos Raman, como o surgimento e a divisão de determinadas bandas. Outro aspecto interessante foi que a fase espectral de baixa energia apresentou mais modos de vibração do que o espectro obtido em temperatura ambiente, sugerindo uma transição estrutural da fase tetragonal para uma monoclínica. Contudo, são necessários mais estudos para compreender plenamente esse fenômeno.

Além disso, o cristal de glicil-L-fenilalanina foi estudado por Silva *et al.* (AVELAR S. SILVA *et al.*, 2024) sob condições extremas de pressão. Foi identificada uma mudança conformacional em torno de 1 GPa, com o desaparecimento de modos vibracionais tanto na região de modos de rede quanto na dos modos internos.

Lima *et al.* (LIMA *et al.*, 2023) analisaram o glicil-DL-ácido aspártico sob altas pressões e observaram mudanças em torno de 2,1 GPa, atribuídas a pequenas alterações conformacionais relacionadas a ligações de hidrogênio e deformações na estrutura das moléculas hidratadas do dipeptídeo.

Silva *et al.* (SILVA *et al.*, 2023) estudaram o cristal de  $\alpha$ -L-aspartil-L-alanina sob condições extremas de temperatura. Foi observada uma transição de fase classificada como ordem-desordem, ocorrendo a 373 K, com suporte de análises de Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC). Os espectros Raman corroboraram essa transição por meio de modificações nos modos vibracionais.

Silva *et al.* (SILVA *et al.*, 2020), ao investigar o cristal do dipeptídeo hidrofóbico L,L-dileucina, identificaram, por meio de espectroscopia Raman e radiação síncrotron, modificações estruturais entre 2,3 e 2,9 GPa, atribuídas a uma transição de fase causada pelo rearranjo da estrutura tubular. Acima de 16 GPa, observaram uma fase desordenada induzida pelos efeitos de altas pressões, evidenciada por alterações no padrão de raios X.

Com o objetivo de compreender o comportamento do cristal de Phe-Ala.2H<sub>2</sub>O e contribuir para o conhecimento sobre a estabilidade de dipeptídeos hidrofóbicos, este trabalho realizou uma série de estudos. Em condições ambientes, foram conduzidos experimentos de difração de raios X, FEG, espectroscopia no infravermelho (IR) e Raman, além de cálculos DFT para a atribuição de modos vibracionais. Adicionalmente, o comportamento do cristal foi investigado sob variações de temperatura, até 473 K, e sob altas pressões, até 7,0 GPa, utilizando espectroscopia Raman. Esses estudos visam fornecer uma compreensão mais profunda das propriedades estruturais e vibracionais do Phe-Ala.2H<sub>2</sub>O em diferentes condições termodinâmicas.

## 3 Seção experimental e computacional

### 3.1 Crescimento do cristal

O cristal de L-fenilalanina-L-alanina foi obtido por meio do método de evaporação lenta do solvente. A Phe-Ala utilizada neste trabalho foi fornecida pela empresa *SIGMA-ALDRICH* (Figura 7a) com grau de pureza  $\geq 98\%$ . O solvente utilizado foi água destilada. A solução foi preparada com 100 mg de Phe-Ala e 8 mL de água à temperatura ambiente ( $\sim 30\text{ }^{\circ}\text{C}$ ), sob agitação por 10 minutos. Em seguida, a solução foi deixada em repouso a  $\sim 20\text{ }^{\circ}\text{C}$  para evaporação lenta. Após 20 dias, formaram-se os cristais (Figura 7b).

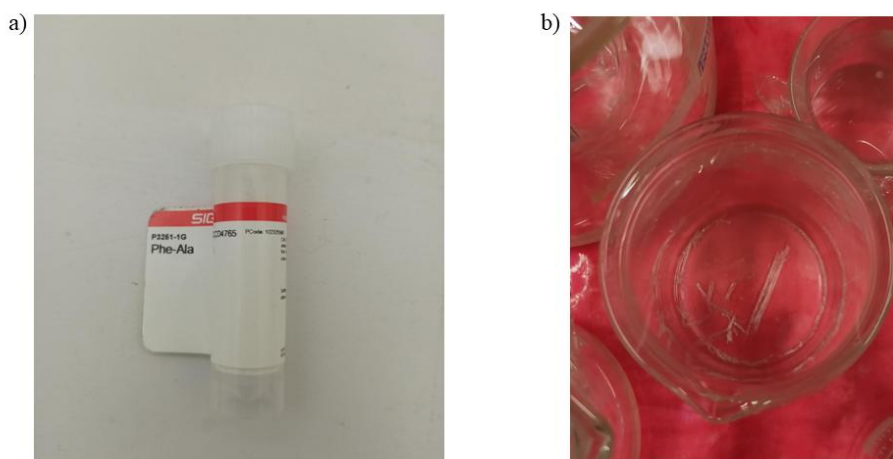


Figura 7 – a) P3251 – Sigma-Aldrich  $\geq 98,0\%$  e b) Cristal de Phe-Ala.2H<sub>2</sub>O crescido no fundo de um béquer.

### 3.2 Microscopia Eletrônica de Varredura de Alta Resolução (MEV-FEG)

A análise morfológica das amostras foi realizada por microscopia eletrônica de varredura de alta resolução (MEV-FEG), utilizando um microscópio modelo MIRA 3 da TESCAN Brasil (Figura 8), localizado no Laboratório de Microscopia Eletrônica do Museu Paraense Emílio Goeldi (LME). Foi utilizada uma tensão de 5,0 kV e uma distância de trabalho de aproximadamente 12 mm.



Figura 8 – Microscópio Eletrônico de Varredura de Alta Resolução (MEV-FEG), modelo MIRA 3, da *TESCAN*.

Para o processo de metalização as amostras foram colocadas sob uma fita de carbono e em seguida, durante o processo de metalização, uma fina camada de uma liga, ouro/paládio de 20 nm, foi pulverizada sobre as amostras. Para isso utilizou-se uma metalizadora (*QUORUM TECHNOLOGIES, SC7620*).

### **3.3 Difração de Raios X**

Os experimentos de difração de raios X foram realizados no Laboratório de Difração de Raios X do Departamento de Física da Universidade Federal do Ceará. Para obtenção do difratograma do cristal de Phe-Ala.2H<sub>2</sub>O, foi utilizado o difratômetro de raios X *D8 Advance* da *Bruker* (Figura 9), operando com radiação K<sub>α</sub> do cobre (comprimento de onda 1,54 Å). O padrão foi obtido na região angular de 5-45° (em 2θ), com passo angular de 0,02°/s em modo contínuo.



Figura 9 – Difratorômetro de raios X D8 *Advance* da *Bruker*.

### 3.4 Cálculo Computacional

As coordenadas iniciais da estrutura de Phe-Ala foram obtidas a partir do arquivo CIF disponível no *Cambridge Crystallographic Data Center (CCDC)*, depositado por Gorbitz (GÖRBITZ, 2001b). A otimização da geometria molecular e os cálculos vibracionais foram realizados com a Teoria do Funcional da Densidade (DFT) (HOHENBERG; KOHN, [s.d.]; KOHN; SHAM, 1965) usando o *software* Gaussian 09W (FRISCH et al., 2016).

Para tratar as interações não locais e ligações de hidrogênio, foi utilizada a abordagem M062X de Truhlar e Zhao (ZHAO; TRUHLAR, 2008) com o conjunto de base 6-31++G(d). O meio aquoso foi simulado para representar a forma zwitteriônica da molécula. As frequências Raman teóricas foram escaladas com fatores empíricos, como 0,945. A visualização molecular e os cálculos de Distribuição de Energia Potencial (PED) foram realizadas no programa Veda (JAMRÓZ, 2013), considerando contribuições acima de 10%. O PED descreve como a energia potencial de uma vibração molecular é distribuída entre diferentes tipos de movimentos atômicos. Discrepâncias entre os valores teóricos e experimentais foram ajustadas com fatores de escala para frequências vibracionais, corrigindo erros derivados das aproximações do modelo DFT são comuns devido a aproximações no funcional da densidade, negligência dos efeitos anarmônicos e falta de consideração das interações intermoleculares. Para corrigir essas discrepâncias, fatores de escala empiricamente derivados foram aplicados para ajustar as frequências vibracionais calculadas e melhorar a precisão dos espectros Raman previstos por DFT. As

frequências vibracionais calculadas passaram por um duplo escalonamento, determinada por ajustes de mínimos quadrados dos números de onda experimentais de Raman e infravermelho. Fatores de escala de 0,972 e 0,929 foram aplicados aos modos vibracionais abaixo e acima de  $1800\text{ cm}^{-1}$  para os espectros Raman, respectivamente, com erros quadráticos médios gerais de 29,212 e 74,132. Para os espectros de infravermelho, fatores de escala de 0,972 e 0,907 foram aplicados aos modos vibracionais abaixo e acima de  $1800\text{ cm}^{-1}$ , respectivamente, com erros quadráticos médios gerais de 66,201 e 77,301 (PALAFOX, 2019).

### 3.5 Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)

A análise de DSC foi realizada no equipamento STA 449 F3 Júpiter da Netzsch (Figura 10) no Laboratório de Análise Térmica do Programa de Pós-Graduação em Física da UFC. Uma massa de 3,7 mg de Phe-Ala.2H<sub>2</sub>O foi aquecida de 300 a 650 K, à taxa de 5 K/min, em um cadinho de alumínio de 39,3 mg.



Figura 10 – STA 449 F3 Júpiter da *Netzsch*.

### 3.6 Espectroscopia no Infravermelho

O experimento foi realizado no Laboratório de Espectroscopia Vibracional e Altas Pressões do Programa de Pós-Graduação em Física da UFPA. Foi utilizado o espectrômetro FT-IR *VERTEX 70v* da *Bruker* (Figura 11). O experimento foi realizado no modo ATR, com 256 *scans* e resolução de  $4\text{ cm}^{-1}$ . O espectro foi registrado no intervalo de  $4000 - 400\text{ cm}^{-1}$ .

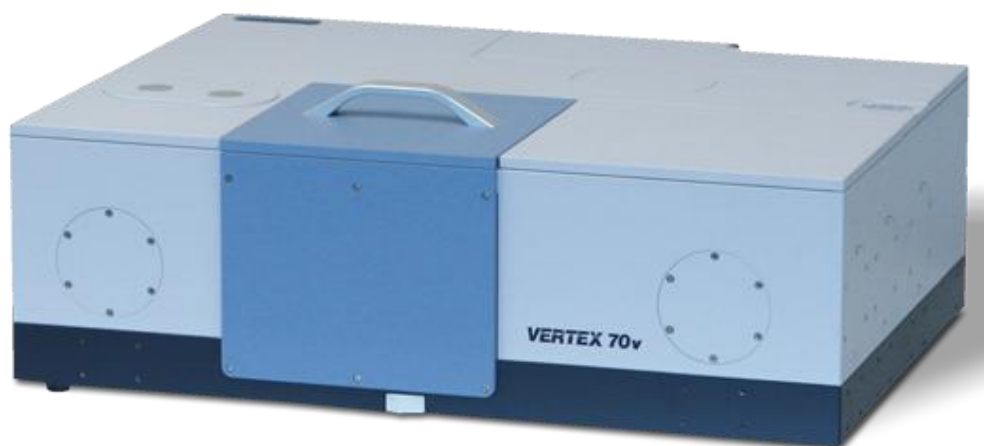


Figura 11 – Espectrômetro FT-IR VERTEX 70v da Bruker.

### 3.7 Espectroscopia Raman em condições ambiente

O experimento de espectroscopia Raman em condições ambientes foi realizado no Laboratório de Espectroscopia Vibracional e Altas Pressões do Programa de Pós-Graduação em Física da Universidade Federal do Pará. Os espectros Raman da amostra em pó do cristal de Phe-Ala.2H<sub>2</sub>O foram obtidos utilizando o espectrômetro Raman da *Jobin-Yvon* modelo T64000 da *Horiba* (Figura 12), em geometria de retroespalhamento (*back-scattering*). O equipamento estava acoplado a um detector CCD (*Charge-Coupled Device*) resfriado a nitrogênio líquido, operando no modo triplo, com a fenda ajustada para alcançar uma resolução de 2 cm<sup>-1</sup>.

Um microscópio Olympus BX41, equipado com uma lente de aumento de 20x e distância focal de 20,5 mm, foi utilizado para focar o *laser* na amostra.



Figura 12 – *Jobin-Yvon* modelo T64000 da *Horiba*.

O laser empregado foi o Coherent Verdi G Series, emitindo na linha de 532 nm (Figura 13), com potência de 60 mW na fonte e de 1,38 mW na amostra. Os espectros Raman foram medidos em duas regiões espectrais: 50 – 1800  $\text{cm}^{-1}$  e 2700 – 3500  $\text{cm}^{-1}$ . Cada espectro foi registrado com cinco acumulações de 90 segundos cada.



Figura 13 – Fonte de laser Coherent Verdi G series com linha 532 nm.

### **3.8 Espectroscopia Raman em altas temperaturas**

O experimento de espectroscopia Raman em altas temperaturas foi realizado no Laboratório de Espectroscopia Vibracional e Altas Pressões (LEVAP) do Programa de Pós-Graduação em Física da Universidade Federal do Pará. Os espectros Raman da amostra macerada do cristal de Phe-Ala.2H<sub>2</sub>O foram obtidos utilizando o espectrômetro Raman LabRam *HR Evolution* da HORIBA (Figura 14), com linha de laser 514 nm e potência de 0,71 mW atingindo a amostra. Cada espectro foi medido com tempo de aquisição de 90 segundos e três acumulações.

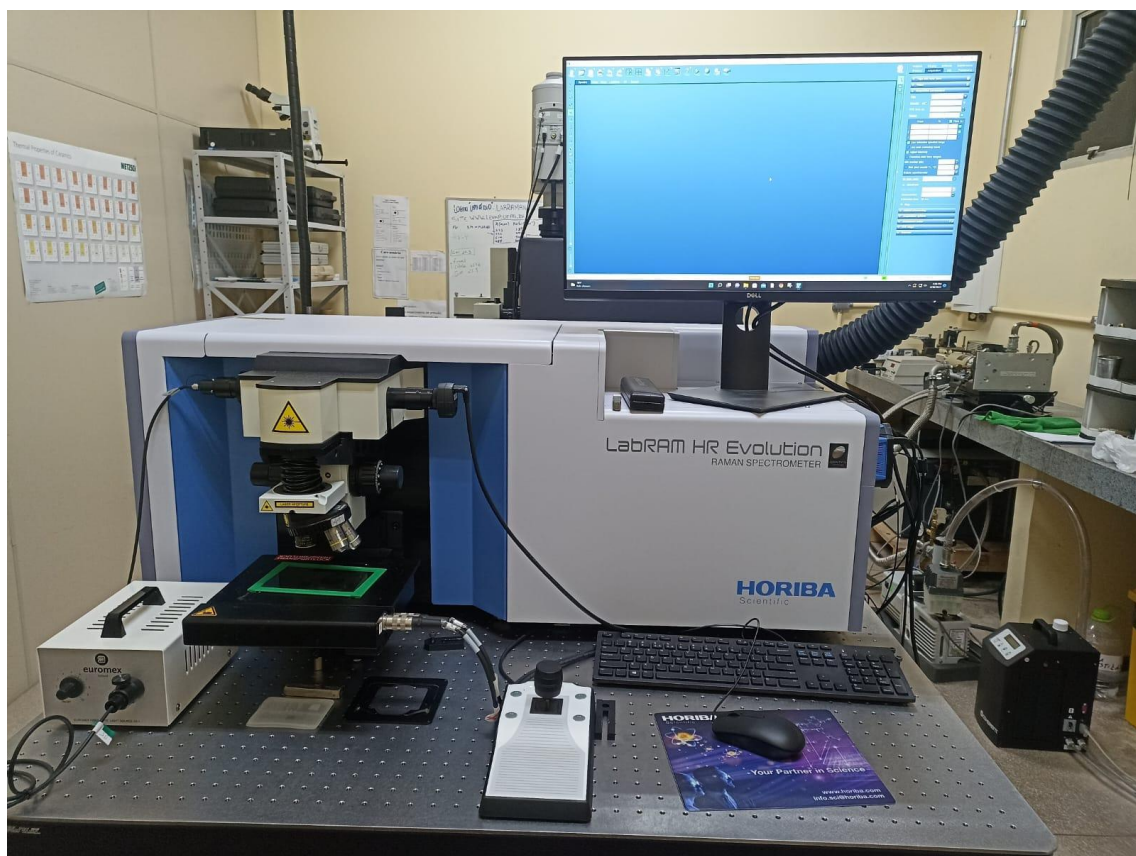


Figura 14 – Espectrômetro Raman *HR Evolution* da HORIBA.

O aquecimento da amostra foi realizado com o sistema de altas temperaturas CCR1000 da *Linkam* (Figura 15), em pressão ambiente e com purga de gás nitrogênio, necessária para remover as moléculas de água liberadas durante o aquecimento. A amostra macerada foi aquecida de 300 K até 473 K.

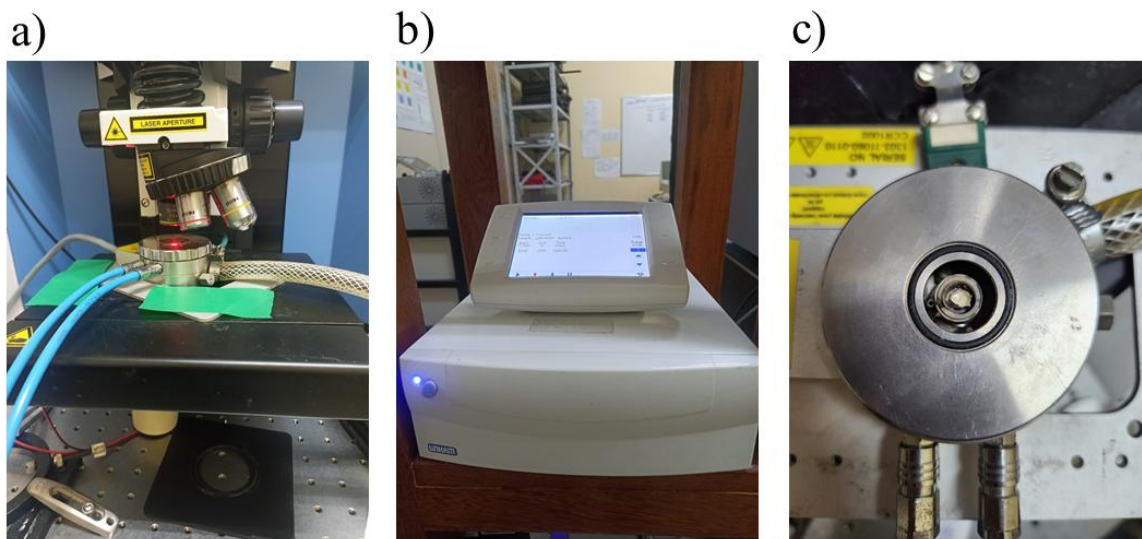


Figura 15 – a) Célula de altas temperaturas durante o experimento, com destaque para os cabos azuis (sistema de refrigeração da célula) e a mangueira maior (sistema de purga de gás nitrogênio). b) Controlador de temperatura. c) Célula de altas temperaturas.

### 3.9 Espectroscopia Raman em altas pressões

O experimento de espectroscopia Raman em altas pressões para o cristal de Phe-Ala.2H<sub>2</sub>O foi realizado utilizando a célula de bigorna de diamantes *Membrane Diamond Anvil Cell*, tipo *Panoramix*, do Laboratório de Altas Pressões do PPGF da UFC (Figura 16). Os diamantes da célula possuem um diâmetro de *cullet* de 350  $\mu\text{m}$ .



Figura 16 – Célula de bigorna de diamantes *Membrane Diamond Anvil Cell*, tipo *Panoramix*, do Laboratório de Altas Pressões do PPGF da UFC.

Os espectros Raman foram obtidos com o espectrômetro Raman da *Jobin-Yvon* modelo T64000 da *Horiba* (Figura 17), configurado em geometria retroespalhamento

(*back-scattering*) e acoplado a um detector CCD (*Charge-Coupled Device*) resfriado a nitrogênio líquido.

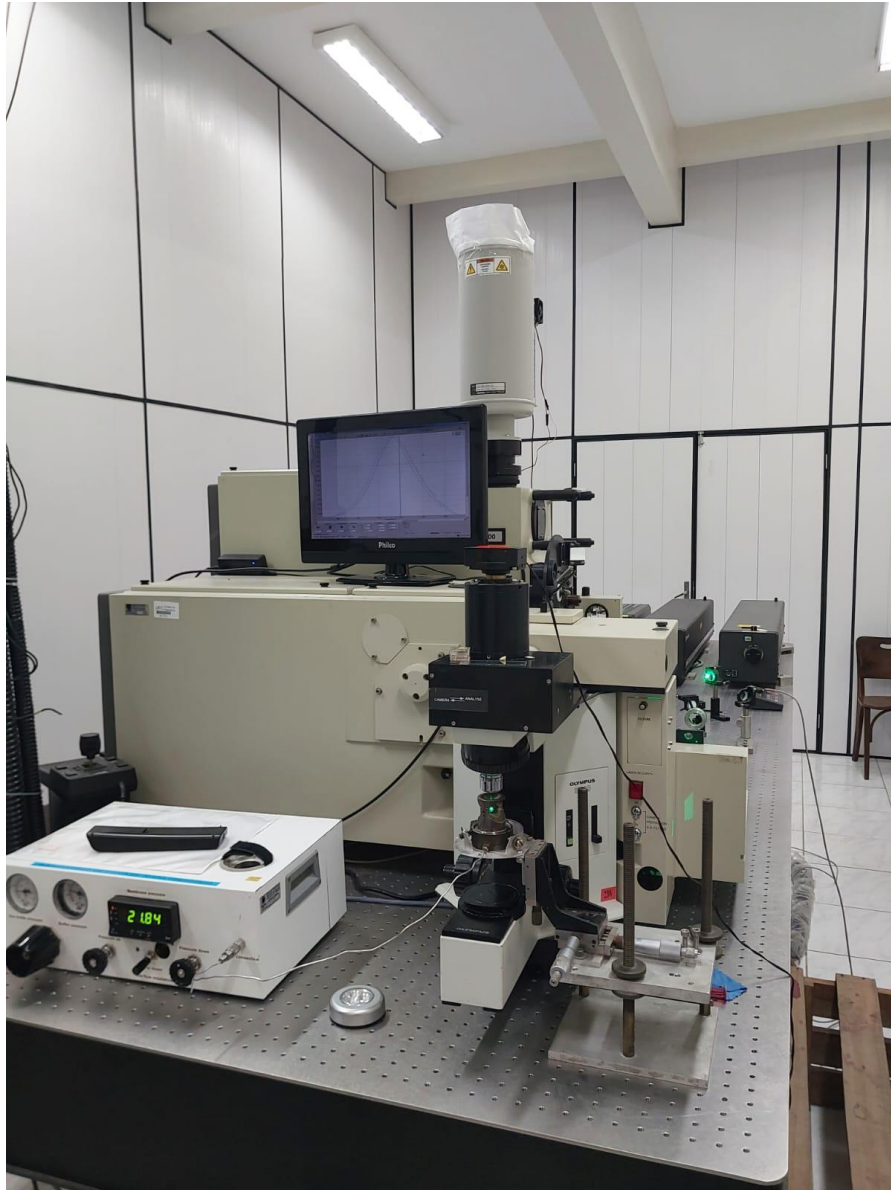


Figura 17 – *Jobin-Yvon* modelo T64000 da *Horiba*.

O laser utilizado foi um *Coherent Innova modelo 70c spectrum* emitindo na linha de 514 nm (Figura 18), com potência de 80 mW no controlador e 3,4 mW na amostra. Cada espectro foi adquirido com tempo de aquisição de 90 segundos e três acumulações.



Figura 18 – Fonte de laser *Coherent Innova* modelo 70c spectrum com linha de 514 nm.

Na preparação da célula de pressão, foi realizada uma indentação na gaxeta (marca do diamante na gaxeta), e, no centro dessa indentação, foi feito um furo com o auxílio de uma microfuradeira *Boehler microDriller*, da *EasyLAB* (Figura 19). O furo resultante possuía um diâmetro de 150  $\mu\text{m}$ .

$$P(\omega) = \frac{\omega_{\text{Ri}} - \omega_{\text{Ri}}^0}{7,535} \quad (1)$$



Figura 19 – Microfuradeira *Boehler microDriller*, da *EasyLAB*.

Após a perfuração, a gaxeta foi alinhada com o *culet* do diamante. Dentro do furo, foram adicionados pequenos pedaços de rubi, usados para aferir a pressão na célula. A fluorescência do rubi varia linearmente com a pressão aplicada, conforme a Eq. (1). Nessa equação,  $\omega_{\text{Ri}}^0$  representa a posição (ou frequência) da luminescência do rubi sem pressão, enquanto  $\omega_{\text{Ri}}$  refere-se à posição sob a pressão desejada.

Além disso, foi inserido no furo um pedaço de cristal da amostra, cuidadosamente selecionado para ser o mais plano possível, a fim de garantir um bom espalhamento. A Figura 20 apresenta o esquema de uma célula de pressão montada.

Também foi adicionado o óleo mineral (Nujol) como meio hidrostático, usado em ambos os experimentos. Esse arranjo permitiu alcançar pressões de até aproximadamente 7,0 GPa.

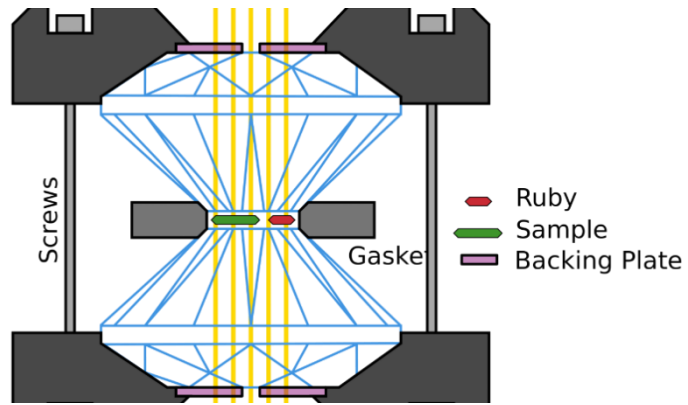


Figura 20 – Esquema de uma célula de bigorna de diamantes montada (SCULLY, 2016).

## 4 Resultados em condições ambientes

### 4.1 Microscopia Eletrônica de Varredura de Alta Resolução (MEV-FEG)

As micrografias da amostra estão apresentadas na Figura 21. Na Figura 21(a), a superfície recristalizada de Phe-Ala.2H<sub>2</sub>O é exibida com uma ampliação de 124x, revelando regiões microtangenciais que formam um padrão acentuado em uma superfície retangular áspera e compacta. Na Figura 21(b), com ampliação de 801x, observa-se a região transversal do Phe-Ala.2H<sub>2</sub>O recristalizado, evidenciando um crescimento densamente agrupado de placas retangulares de tamanhos irregulares. O método de recristalização induzido por dissolução utilizado na preparação da amostra resultou em uma orientação preferencial que minimizou a energia dos microcristais recém-formados.

A Figura 21(c) apresenta uma ampliação de 308x da região tracejada (destacada em branco) da Figura 21(a), revelando aglomerados retangulares com crescimento predominantemente unidirecional. Na Figura 21(d), ampliada em 3,13kx, os aglomerados retangulares apresentam superfícies ásperas e irregulares. Por fim, a Figura 21(e), com uma ampliação de 1,00kx, permite a quantificação dos tamanhos dos aglomerados retangulares, que variam entre 5,46 μm e 11,98 μm.

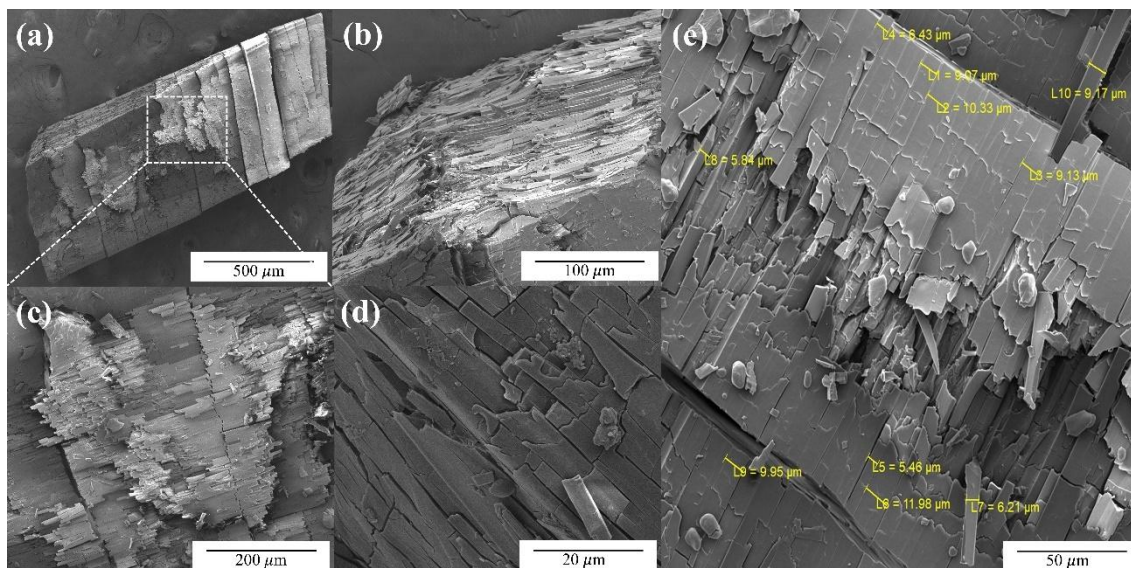


Figura 21 – Microscopia eletrônica de varredura de alta resolução (MEV-FEG): (a) Superfície recristalizada de Phe-Ala.2H<sub>2</sub>O; (b) Região transversal do Phe-Ala.2H<sub>2</sub>O recristalizado; (c) Ampliação da região pontilhada (em branco) da Figura (a); (d) Ampliação dos aglomerados retangulares; (e) Quantificação do tamanho dos aglomerados retangulares.

## 4.2 Difração de raios X

Para confirmar a fase dos cristais de Phe-Ala.2H<sub>2</sub>O foi realizado um experimento de difração de raios X em policristais, conforme descrito na Seção 3.3. O difratograma obtido foi refinado utilizando o *software* EXPO 2014 (ALTOMARE et al., 2013) e o método de Ritveld (YOUNG, 1995). O difratograma teórico utilizado no refinamento foi obtido do banco de dados cristalográficos do *Cambridge Crystallographic Data Center* (CCDC), com o número de deposição da ficha cristalográfica (CIF) 164651 (GÖRBITZ, 2001b).

A Figura 22 apresenta os padrões de difração experimental, teórico (calculado) e a diferença entre eles. Os resultados do refinamento confirmaram que o material analisado nesse trabalho é o cristal de Phe-Ala.2H<sub>2</sub>O, que possui simetria ortorrômbica e pertence ao grupo espacial  $P2_12_12_1$  ( $D_2^4$ ), com quatro moléculas por célula unitária ( $Z = 4$ ). A Figura 23 exibe a célula unitária do cristal de Phe-Ala.2H<sub>2</sub>O.

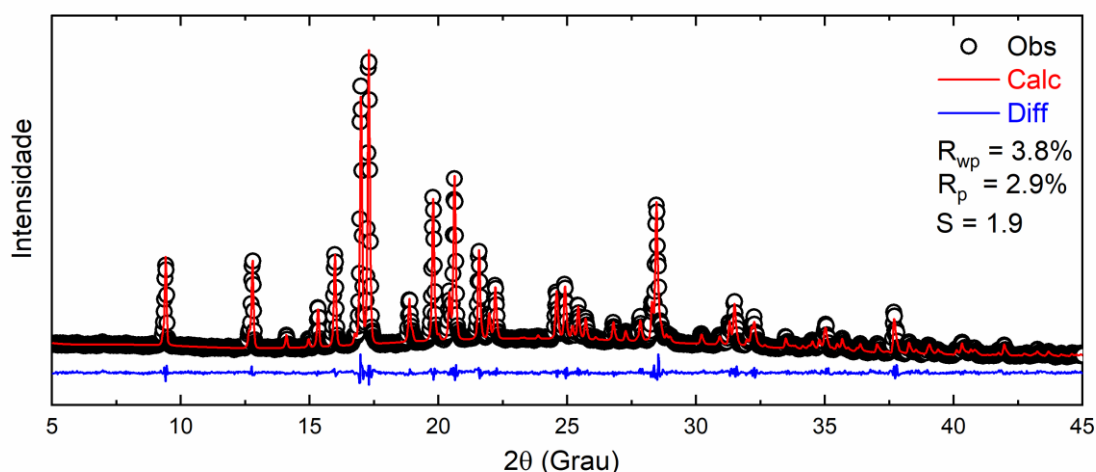


Figura 22 – Difratograma do cristal pulverizado de Phe-Ala.2H<sub>2</sub>O refinado pelo método Rietveld.

Os parâmetros de célula unitária, obtidos pelo refinamento Rietveld, são:  $a = 7,6211(9) \text{ \AA}$ ,  $b = 11,0863(8) \text{ \AA}$  e  $c = 17,7326(5) \text{ \AA}$ , com um volume de  $1498,26 \text{ \AA}^3$ . Como a simetria é ortorrômbica, os ângulos  $\alpha$ ,  $\beta$  e  $\gamma$  são todos iguais a  $90^\circ$ .

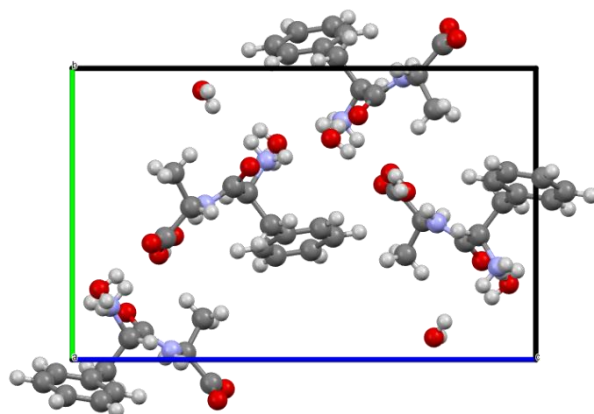


Figura 23 – Célula unitária do cristal de Phe-Ala.2H<sub>2</sub>O.

Os dados cristalográficos obtidos no refinamento estão resumidos na Tabela 1. Uma característica marcante do cristal de Phe-Ala.2H<sub>2</sub>O é sua capacidade de formar uma estrutura tubular (Figura 6), que se deve à hidrofobicidade das moléculas e às ligações de hidrogênio estabelecidas entre as moléculas de Phe-Ala e as moléculas de água (Figura 5). Essa estrutura tubular apresenta um formato retangular e é composta pelas ligações de hidrogênio entre o dipeptídeo e as moléculas de água presentes no cristal. No interior da estrutura tubular, encontram-se os anéis aromáticos e o grupo metil das moléculas de Phe-Ala.2H<sub>2</sub>O.

Tabela 1 – Dados estruturais do cristal de Phe-Ala.2H<sub>2</sub>O.

Propriedades	Phe-Ala.2H <sub>2</sub> O (GÖRBITZ, 2001b)	Phe-Ala.2H <sub>2</sub> O (este trabalho)
Simetria	Ortorrômbica	Ortorrômbica
Grupo espacial	$P2_12_12_1$ ( $D_2^4$ ), $Z = 4$	$P2_12_12_1$ ( $D_2^4$ ), $Z = 4$
Parâmetros de rede	$a = 7,6541(2) \text{ \AA}$ , $b = 11,0918(3) \text{ \AA}$ , $c = 17,5990(5) \text{ \AA}$ $\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$	$a = 7,6211(9) \text{ \AA}$ , $b = 11,0863(8) \text{ \AA}$ , $c = 17,7326(5) \text{ \AA}$ $\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$
Volume da célula	$1494,12 \text{ \AA}^3$	$1498,26 \text{ \AA}^3$

### 4.3 Teoria de Grupos

A molécula de Phe-Ala.2H<sub>2</sub>O possui fórmula química C<sub>12</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> e seu cristal apresenta grupo espacial  $D_2^4$ , simetria ortorrômbica e 4 moléculas por célula unitária ( $Z = 4$ ), conforme já registrado. Isso perfaz um total de 156 átomos por célula unitária, cujas posições de Wickoff correspondem a 4a. De acordo com a Tabela 6A da referência (ROUSSEAU; BAUMAN; PORTO, 1981):

$$D_2^4 = \infty [aC_1(4)], \quad (2)$$

onde todos os sítios pertencem ao tipo  $C_1$  e são ocupados por quatro átomos. Dividindo o número total de átomos (156 átomos) pelo número de moléculas na célula unitária ( $Z=4$ ), obtém-se o total de 39 sítios ocupados.

Segundo a Tabela 6B da mesma referência, a representação irredutível para o sítio  $C_1$  é dada por:

$$C_1: 3 A + 3 B_1 + 3 B_2 + 3 B_3. \quad (3)$$

Considerando os 39 sítios ocupados, a representação irredutível total dos modos normais de vibração do cristal de Phe-Ala.2H<sub>2</sub>O será:

$$\Gamma_{\text{total}} = 39 (3 A + 3 B_1 + 3 B_2 + 3 B_3) = 117 A + 117 B_1 + 117 B_2 + 117 B_3, \quad (4)$$

De acordo com a Tabela 6E, os modos de translação são representados por:

$$\Gamma_{\text{trans}} = B_1 + B_2 + B_3. \quad (5)$$

Subtraindo os modos de translação (5) da representação irredutível (4), obtém-se:

$$\Gamma_{\text{óticos}} = \Gamma_{\text{total}} - \Gamma_{\text{trans}} = 117 A + 116 B_1 + 116 B_2 + 116 B_3, \quad (6)$$

Portanto, o cristal de Phe-Ala.2H<sub>2</sub>O possui 465 modos óticos, todos Raman ativos. Além disso, os modos das representações  $B_1$ ,  $B_2$  e  $B_3$  são ativos no infravermelho. A tabela de caracteres correspondente é fornecida na Tabela 2.

Tabela 2 – Tabela de caracteres para o grupo espacial  $D_2^4$ .

$D_2^4$	E	$C_2^z$	$C_2^y$	$C_2^x$	Regras de Seleção
A	1	1	1	1	$\alpha_{xx}, \alpha_{yy}, \alpha_{zz}$
B <sub>1</sub>	1	1	-1	-1	$T_z; R_z$ $\alpha_{yz}^x$
B <sub>2</sub>	1	-1	1	-1	$T_y; R_y$ $\alpha_{xz}^y$
B <sub>3</sub>	1	-1	-1	1	$T_x; R_x$ $\alpha_{yx}^z$

#### 4.4 Caracterização estrutural

A Tabela 3 apresenta uma comparação entre os comprimentos otimizados de ligação, ângulos de ligação e ângulos diedros calculados usando M062X/6-31++G(d) e os valores determinados experimentalmente por meio de difração de raios X.

A molécula de Phe-Ala.2H<sub>2</sub>O apresenta uma conformação não-linear, com dobras, como ilustrado na Figura 24, e adota uma configuração transoidal. O ângulo diedro formado pela ligação peptídica entre os átomos C1-C9-N2-C10 é de 172,1°, valor alinhado aos dados experimentais relatados por Gorbitz (GÖRBITZ, 2001b).

O ângulo de torção do dipeptídeo Phe-Ala.2H<sub>2</sub>O, calculado usando os átomos de carbono  $\theta = C2-C1 \cdots C10-C11$ , é de 168°. Além disso, o ângulo  $\psi$  formado por C9-N2-C10-C11 é de 72,25°, em excelente concordância com o valor experimental de 72,24°, enquanto o ângulo  $\phi$ , envolvendo C2-C1-C9-N2, é de em -80,85°, próximo ao valor experimental de -80,84°.

O ângulo entre os átomos centrais da cadeia C9-N2-C10 registra 126,1°, coincidindo para os resultados experimentais e calculados. Por fim, o ângulo diedro formado por C1-C2-C3-C8, que conecta o anel aromático à cadeia principal do dipeptídeo, é de -74,7°, também consistente entre os valores experimentais e calculados.

As ligações de hidrogênio envolvendo as moléculas de água e os átomos O2 e N1 da cadeia principal promovem a formação de estruturas tubulares entre as moléculas de Phe-Ala.2H<sub>2</sub>O, característica comum em dipeptídeos hidrofóbicos.

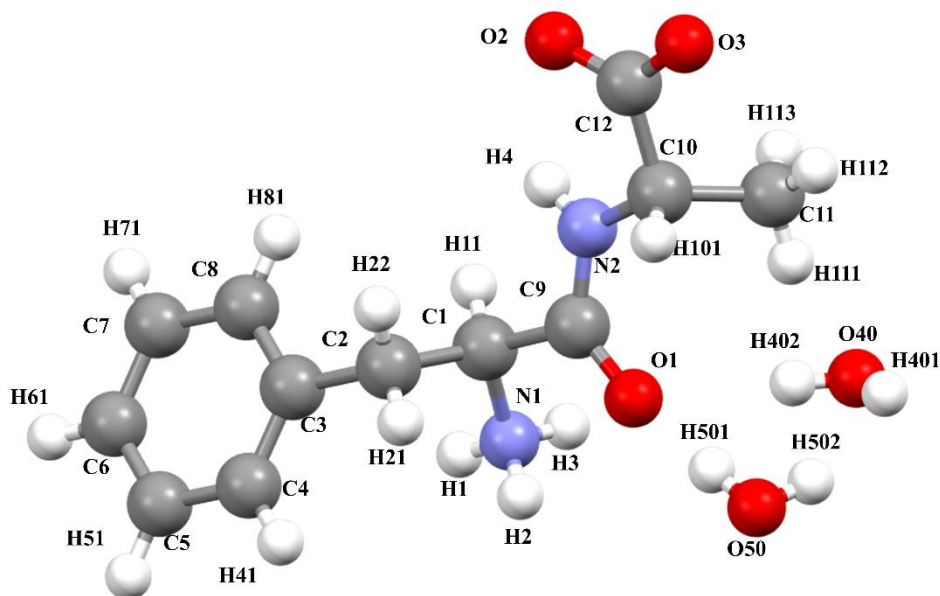


Figura 24 – Molécula de Phe-Ala.2H<sub>2</sub>O com a numeração dos átomos fornecida pelo arquivo CIF. Em cinza estão representados os átomos de carbono, em azul os átomos de nitrogênio, em vermelho os átomos de oxigênio e em branco os átomos de hidrogênio.

Tabela 3 – Comprimento da ligação, ângulo de ligação e ângulo diedral de Phe-Ala·2H<sub>2</sub>O.

<b>Ligação</b>	<b>Comprimento da ligação (angstrom) Calculado</b>	<b>Comprimento da ligação (angstrom) Experimental</b>
O1-C9	1,250	1,250
O1-H402	2,118	2,119
O1-H502	1,952	1,951
O2-C12	1,259	1,259
O3-C12	1,238	1,238
N1-H1	1,031	1,031
N1-H2	1,026	1,026
N1-H3	1,039	1,039
N1-C1	1,500	1,500
N2-H4	1,036	1,036
N2-C9	1,308	1,308
N2-C10	1,461	1,461
C1-H11	1,093	1,093
C1-C2	1,538	1,538
C1-C9	1,535	1,535
C2-H61	1,097	1,097
C2-H22	1,095	1,095
C2-C3	1,510	1,510
C3-C4	1,398	1,398
C3-C8	1,399	1,399
C4-H41	1,089	1,089
C4-C5	1,396	1,396
C5-H51	1,085	1,085
C5-C6	1,392	1,392
C6-H61	1,085	1,085
C6-C7	1,395	1,395
C7-H71	1,085	1,085
C7-C8	1,391	1,391
C8-H81	1,088	1,088
C9-H402	3,056	3,057
C10-H101	1,097	1,097
C10-C11	1,525	1,525
C10-C12	1,570	1,570
C11-H111	1,095	1,095
C11-H112	1,093	1,093
C11-H113	1,095	1,095
H111-O40	2,702	2,703
O40-H401	0,974	0,974
O40-H402	0,968	0,968
O50-H501	0,967	0,967
O50-H502	0,975	0,975
<b>Ligação</b>	<b>Ângulo de ligação (°)</b>	<b>Ângulo de ligação (°)</b>
C9-O1-H502	126,8	126,8

H402-O1-H502	74,45	74,48
H1-N1-H2	108,41	108,4
H1-N1-H3	111,0	111,0
H1-N1-C1	111,3	111,3
H2-N1-H3	107,1	107,1
H2-N1-C1	112,5	112,5
H3-N1-C1	106,2	106,2
H4-N2-C9	124,8	124,8
H4-N2-C10	108,5	108,5
C9-N2-C10	126,1	126,1
N1-C1-H11	107,8	107,8
N1-C1-C2	109,1	109,1
N1-C1-C9	105,2	105,2
H11-C1-C2	111,0	111,0
H11-C1-C9	112,4	112,4
C2-C1-C9	110,8	110,8
C1-C2-H61	108,7	108,7
C1-C2-H22	107,0	107,0
C1-C2-C3	111,5	111,5
H61-C2-H22	107,1	107,1
H61-C2-C3	110,8	110,8
H22-C2-C3	111,2	111,2
C2-C3-C4	120,5	120,5
C2-C3-C8	120,2	120,2
C4-C3-C8	119,0	119,0
C3-C4-H41	119,8	119,8
C3-C4-C5	120,4	120,4
C17-C4-C5	119,6	119,6
C4-C5-H51	119,7	119,7
C4-C5-C6	119,9	119,9
H51-C5-C6	120,3	120,3
C5-C6-H61	120,0	120,0
C5-C6-C7	119,8	119,8
H61-C6-C7	120,0	120,0
C6-C7-H71	120,1	120,1
C6-C7-C8	120,1	120,1
H71-C7-C8	119,7	119,7
C3-C8-C7	120,4	120,4
C3-C8-H81	119,7	119,7
C7-C8-H81	119,7	119,7
O1-C9-N2	126,6	126,6
O1-C9-C1	117,0	117,0
N2-C9-C1	116,1	116,1
N2-C9-H402	113,9	113,9
C1-C9-H402	121,1	121,1
N2-C10-H101	108,5	108,5
N2-C10-C11	112,1	112,1
N2-C10-C12	105,5	105,5

H101-C10-C11	110,9	110,9
H101-C10-C12	108,0	108,0
C11-C10-C12	111,2	111,2
C10-C11-H111	112,5	112,5
C10-C11-H112	108,4	108,4
C10-C11-H113	109,7	109,7
C30-C11-H112	109,3	109,3
C30-C11-H113	108,5	108,5
H112-C11-H113	108,0	108,0
C11-H111-O40	176,4	176,4
O2-C12-O3	130,5	130,5
O2-C12-C10	114,5	114,5
O3-C12-C10	114,8	114,8
H111-O40-H401	75,33	75,29
H111-O40-H402	62,51	62,42
H401-O40-H402	102,1	102,1
O1-H402-O40	150,1	149,9
C9-H402-O40	158,8	158,8
H501-O50-H502	105,7	105,7
O1-H502-H37	157,9	157,8
<b>Ligação</b>	<b>Ângulo Diedro (°)</b>	<b>Ângulo Diedro (°)</b>
H502-O1-C9-N2	22,1	22,1
H502-O1-C9-C1	-154,2	-154,2
H502-O1-H402-O40	9,29	9,57
C9-O1-H502-O50	-136,7	-136,7
H402-O1-H502-O50	-10,04	-10,10
H1-N1-C1-H11	-87,22	-87,23
H1-N1-C1-C2	33,56	33,55
H1-N1-C1-C9	152,5	152,5
H2-N1-C1-H11	34,77	34,77
H2-N1-C1-C2	155,5	155,5
H2-N1-C1-C9	-85,44	-85,44
H3-N1-C1-H11	151,7	151,7
H3-N1-C1-C2	-87,43	-87,44
H3-N1-C1-C9	31,56	31,55
H4-N2-C9-O1	-175,4	-175,4
H4-N2-C9-C1	0,98	0,98
H4-N2-C9-H402	149,1	149,0
C10-N2-C9-O1	-4,22	-4,22
C10-N2-C9-C1	172,1	172,1
C10-N2-C9-H402	-39,6	-39,71
H4-N2-C10-H101	121,6	121,6
H4-N2-C10-C11	-115,3	-115,3
H4-N2-C10-C12	6,01	6,0
C9-N2-C10-H101	-50,76	-50,77
C9-N2-C10-C11	72,25	72,24

C9-N2-C10-H3	-166,3	-166,3
N1-C1-C2-H61	66,45	66,45
N1-C1-C2-H22	-178,1	-178,1
N1-C1-C2-C3	-56,12	-56,12
H11-C1-C2-H61	-174,7	-174,7
H11-C1-C2-H22	-59,29	-59,28
H11-C1-C2-C3	62,69	62,69
C9-C1-C2-H61	-49,04	-49,03
C9-C1-C2-H22	66,39	66,40
C9-C1-C2-C3	-171,6	-171,6
N1-C1-C9-O1	-21,99	-21,97
N1-C1-C9-N2	161,2	161,2
N1-C1-C9-H402	15,54	15,58
H11-C1-C9-O1	-139,1	-139,1
H11-C1-C9-N2	44,06	44,07
H11-C1-C9-H402	-101,6	-101,5
C2-C1-C9-O1	95,90	95,92
C2-C1-C9-N2	-80,85	-80,84
C2-C1-C9-H402	133,4	133,4
C1-C2-C3-C4	102,3	102,3
C1-C2-C3-C8	-74,47	-74,47
H61-C2-C3-C4	-19,05	-19,05
H61-C2-C3-C8	164,1	164,1
H22-C2-C3-C4	-138,1	-138,1
H22-C2-C3-C8	45,04	45,04
C2-C3-C4-H41	5,22	5,22
C2-C3-C4-C5	-176,6	-176,6
C8-C3-C4-H41	-177,9	-177,9
C8-C3-C4-C5	0,16	0,16
C2-C3-C8-C7	176,8	176,8
C2-C3-C8-H81	-3,98	-3,98
C4-C3-C8-C7	0,04	0,04
C4-C3-C8-H81	179,1	179,1
C3-C4-C5-H51	-179,6	-179,6
C3-C4-C5-C6	-0,08	-0,08
H41-C4-C5-H51	-1,48	-1,48
H41-C4-C5-C6	178,0	178,0
C4-C5-C6-H61	-179,8	-179,8
C4-C5-C6-C7	-0,20	-0,20
H51-C5-C6-H61	-0,33	-0,33
H51-C5-C6-C7	179,3	179,3
C5-C6-C7-H71	-179,5	-179,5
C5-C6-C7-C8	0,40	0,40
H61-C6-C7-H71	0,14	0,14
H61-C6-C7-C8	-179,9	-179,9
C6-C7-C8-C3	-0,32	-0,32
C6-C7-C8-H81	-179,4	-179,4
H71-C7-C8-C3	179,5	179,5

H71-C7-C8-H81	0,45	0,45
N2-C9-H402-O40	39,20	39,8
C1-C9-H402-O40	-174,4	-173,8
N2-C10-C11-H111	-60,36	-60,38
N2-C10-C11-H112	178,4	178,4
N2-C10-C11-H113	60,65	60,62
H101-C10-C11-H111	61,29	61,26
H101-C10-C11-H112	-59,84	-59,87
H101-C10-C11-H113	-177,6	-177,7
C12-C10-C11-H111	-178,3	-178,4
C12-C10-C11-H112	60,47	60,44
C12-C10-C11-H113	-57,37	-57,39
N2-C10-C12-O2	-3,86	-3,85
N2-C10-C12-O3	176,8	176,8
H101-C10-C12-O2	-119,8	-119,8
H101-C10-C12-O3	60,82	60,8
C11-C10-C12-O2	118,0	118,0
C11-C10-C12-O3	-61,24	-61,22
C10-C11-H111-O40	18,57	18,74
H112-C11-H111-O40	139,1	139,3
H113-C11-H111-O40	-103,1	-102,9
C11-H111-O40-H401	-92,26	-92,33
C11-H111-O40-H402	20,19	20,20
H111-O40-H402-O1	-70,76	-70,95
H111-O40-H402-C9	-31,16	-31,65
H401-O40-H402-O1	-4,60	-4,89
H401-O40-H402-C9	34,99	34,41
H501-O50-H502-O1	121,0	121,1

#### 4.5 Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)

Os experimentos de Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC) e Termogravimetria (TG) foram realizados no intervalo de 300 – 650 K, conforme ilustrado na Figura 25. Na curva de DSC, quatro eventos exotérmicos distintos foram identificados, sugerindo mudanças de fase. A orientação exotérmica dos eventos indica que, durante essas transições, a amostra libera energia para o ambiente (STRUKOV; LEVANYUK, 1998).

Na curva de TG, observam-se perdas de massa no mesmo intervalo de temperatura em que os eventos exotérmicos ocorrem, sugerindo que a amostra perdeu parte de sua massa. Os eventos observados estão descritos a seguir:

- (I) Evento I: Iniciado em 358 K, com valor máximo de 7,19 mW/mg em 380 K e  $\Delta H$  de 52,4 J/g.

- (II) Evento II: Iniciado em 392 K, com valor máximo de 2,5 mW/mg em 395 K e  $\Delta H$  de 30,2 J/g.
- (III) Evento III: Iniciado em 405 K, com valor máximo de 2,8 mW/mg em 415 K e  $\Delta H$  de 60,2 J/g.
- (IV) Evento IV: Iniciado em 519 K, com valor máximo de 6,3 mW/mg em 531 K e  $\Delta H$  de 64,6 J/g.

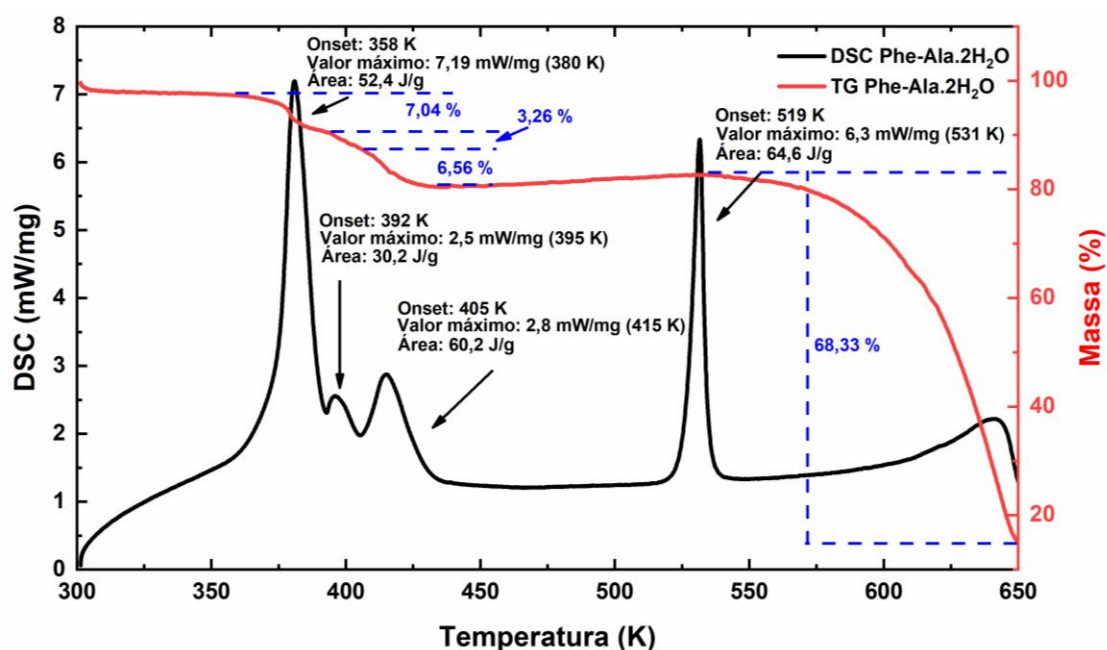


Figura 25 – Curvas de DSC (em preto) e TG (em vermelho) do cristal de Phe-Ala.2H<sub>2</sub>O na região de altas temperaturas.

No primeiro evento, iniciado em 358 K, foi observada a saída das moléculas de água, indicando o início de uma desordem na estrutura cristalina. Essa observação é corroborada pela curva de Termogravimetria (TG), que apresenta um declive acentuado correspondente a uma perda de massa de 7,04 %.

No segundo evento, iniciado em 392 K, houve uma perda de massa de 3,26%, possivelmente associada à saída de moléculas de água fortemente ligadas. Esse processo parece resultar em uma tentativa de reorganização estrutural das moléculas de Phe-Ala desidratadas.

O terceiro evento, iniciado em 405 K, é caracterizado por uma perda de massa de 6,56% na curva TG, sugerindo o início da decomposição do Phe-Ala. Esse evento reflete uma busca por uma nova conformação estrutural estável após o processo de desidratação.

Por fim, o quarto evento, iniciado em 519 K, marca o início da decomposição significativa do Phe-Ala, evidenciada por um declínio substancial de 68,33% na curva TG, indicando uma grande perda de massa.

#### 4.6 Espectroscopia no Infravermelho

Conforme determinado na Seção 4.3, o cristal de Phe-Ala.2H<sub>2</sub>O apresenta 465 modos óticos ( $\Gamma_{\text{óticos}} = 117 A + 116 B_1 + 116 B_2 + 116 B_3$ ), sendo todos Raman ativos. Além disso, os modos das representações B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub> e B<sub>3</sub> são também ativos no infravermelho, resultando em um total de 348 modos vibracionais que são simultaneamente ativos no infravermelho e no Raman.

A Figura 26 apresenta uma comparação entre os espectros infravermelho, experimental e calculado, do cristal de Phe-Ala.2H<sub>2</sub>O. Com base nos resultados calculados, foi realizada uma tentativa de atribuição dos modos vibracionais, conforme indicado na Tabela 4.

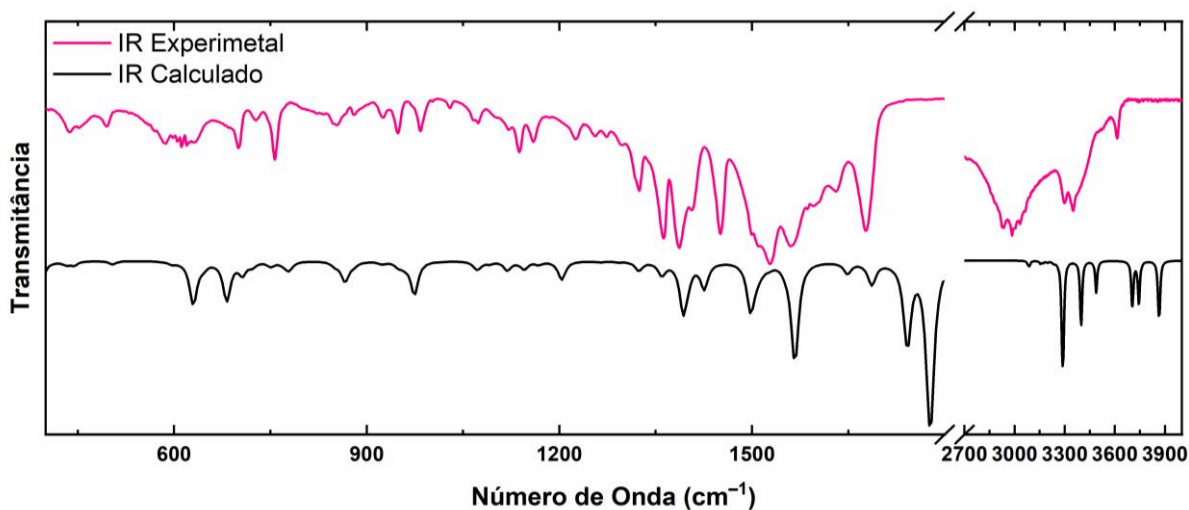


Figura 26 – Comparação entre os espectros no infravermelho calculado e experimental do cristal de Phe-Ala.2H<sub>2</sub>O.

Na região de 400 – 600 cm<sup>-1</sup>, foram observadas bandas de absorção atribuídas a deformações do anel aromático e de grupos funcionais associados às ligações de hidrogênio, como O3C12C10 e N1C1C2. Entre 600 – 700 cm<sup>-1</sup>, as bandas de absorção estão relacionadas a deformações das moléculas de água, destacando-se as bandas centradas em 611 cm<sup>-1</sup>, 619 cm<sup>-1</sup> e 670 cm<sup>-1</sup>. A faixa de 700 – 800 cm<sup>-1</sup> apresenta bandas referentes a deformações e dobramentos do anel aromático.

No intervalo de  $800 - 1000 \text{ cm}^{-1}$ , observam-se bandas associadas ao dobramento da ligação peptídica em  $855 \text{ cm}^{-1}$ , ao estiramento do N1C1 em  $932 \text{ cm}^{-1}$ , a torções do anel aromático. Já na região de  $1000 - 1200 \text{ cm}^{-1}$ , a banda em  $1029 \text{ cm}^{-1}$  foi atribuída ao estiramento do grupo CC, enquanto a banda em  $1158 \text{ cm}^{-1}$  apresenta contribuição de dobramentos do anel aromático.

As bandas de absorção no intervalo  $1200 - 1600 \text{ cm}^{-1}$  apresentam contribuições de dobramentos e torções do anel aromático, além de vibrações de grupos relacionados às ligações de hidrogênio. Destacam-se, nesse intervalo, as bandas em  $1442 \text{ cm}^{-1}$  e  $1451 \text{ cm}^{-1}$ , associadas aos dobramentos do grupo H1N1H3, e a banda em  $1680 \text{ cm}^{-1}$ , atribuída ao estiramento da carbonila e do grupo N2C9.

Em altos números de onda, as bandas de absorção no intervalo de  $2800 - 3100 \text{ cm}^{-1}$  estão relacionadas aos estiramentos dos grupos CH e CH<sub>3</sub>, enquanto as bandas entre  $3100$  e  $3400 \text{ cm}^{-1}$  são atribuídas aos estiramentos dos grupos NH. Por fim, no intervalo de  $3400$  a  $3600 \text{ cm}^{-1}$ , encontram-se bandas associadas aos estiramentos das moléculas de água.

#### **4.7 Análise vibracional**

A Figura 27 apresenta espectro Raman do cristal de Phe-Ala.2H<sub>2</sub>O em condições ambientes comparado ao espectro calculado no intervalo de  $80$  a  $1800 \text{ cm}^{-1}$ . Nota-se uma boa semelhança entre os dois espectros, especialmente na região acima de  $200 \text{ cm}^{-1}$ . Essa correspondência ocorre porque o cálculo computacional foi realizado em uma única molécula em meio aquoso, e não no cristal, o que dificulta a obtenção de informações relacionadas aos modos da rede ( $\omega < 200 \text{ cm}^{-1}$ ) e às ligações de hidrogênio. A atribuição dos modos vibracionais foi realizada e está detalhada na Tabela 4.

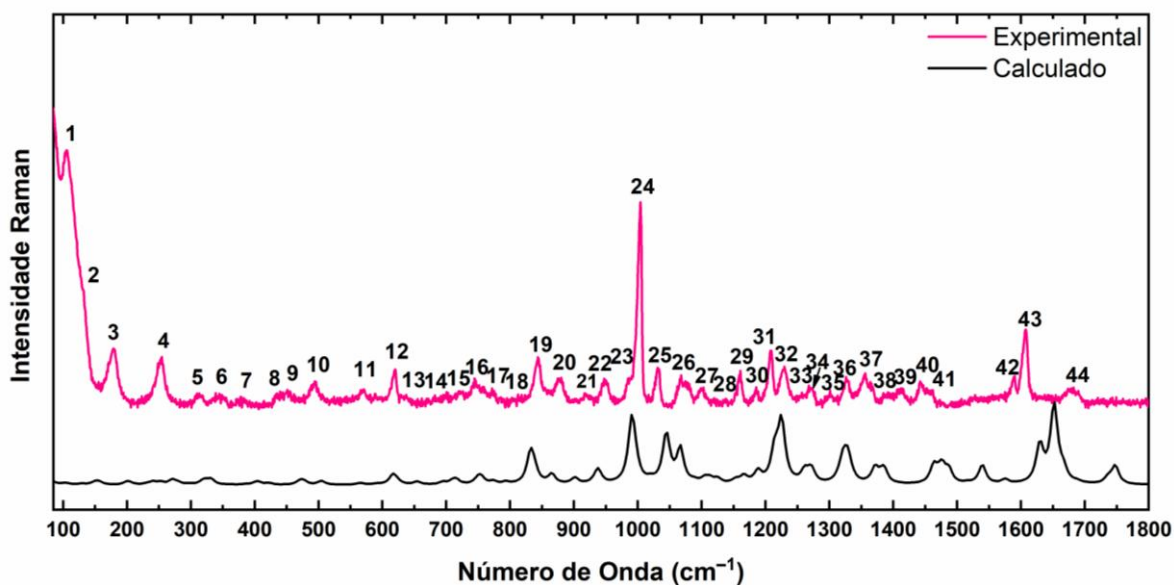


Figura 27 – Comparação entre os espectros Raman experimental e calculado na região de 60 – 1800  $\text{cm}^{-1}$ .

A região abaixo de 200  $\text{cm}^{-1}$ , conhecida como região dos modos da rede, é dominada por vibrações associadas às ligações de hidrogênio. No caso do cristal Phe-Ala.2H<sub>2</sub>O, destacam-se as bandas 1, 2 e 3, atribuídas a vibrações de dobramento e torções das moléculas de água e dos átomos C10N2C9C11, relacionados à conformação da molécula. Essas bandas refletem vibrações associadas às ligações de hidrogênio, o que as torna indicativas de possíveis transições de fase, sejam elas conformacionais ou estruturais.

As bandas de 4 a 10 apresentam contribuições de deformação do átomo N1, que interage por meio de ligações de hidrogênio com a molécula de água H501O50H502. Além disso, essas bandas incluem modos de vibração do anel aromático localizado no interior da estrutura tubular. Alterações nessa região podem indicar deformações estruturais na configuração tubular do Phe-Ala.2H<sub>2</sub>O.

As bandas 11 e 12 são atribuídas a modos de vibração relacionados a dobramentos e torções de grupos associados às ligações de hidrogênio, além de contribuições do anel aromático. Já as bandas de 13 a 23 apresentam estiramentos do grupo amina N1H<sub>3</sub>, além de dobramentos dos átomos que compõem a ligação peptídica. A banda 24 é caracterizada pelos modos de estiramento do grupamento C-C, presentes tanto no anel aromático quanto na cadeia principal do dipeptídeo.

As bandas subsequentes, até a banda 41, abrangem modos de dobramentos e torção de grupos amina ( $\text{NH}_3$ ), da ligação peptídica ( $\text{N}_2\text{C}_9$ ) e de grupos localizados no interior da estrutura tubular, como  $\text{CH}_3$  e o anel aromático.

As bandas 42 e 43 destacam-se por apresentarem modos de deformação do grupo  $\text{NH}_3$ , enquanto a dupla banda 44 é atribuída ao modo de estiramento do grupo carboxila  $\text{C}_9=\text{O}_1$ , sendo relevante observar que o carbono  $\text{C}_9$  participa da ligação peptídica. Essas mudanças são de particular interesse para a compreensão do comportamento molecular em casos de variações no cristal devido à mudanças em parâmetros termodinâmicos.

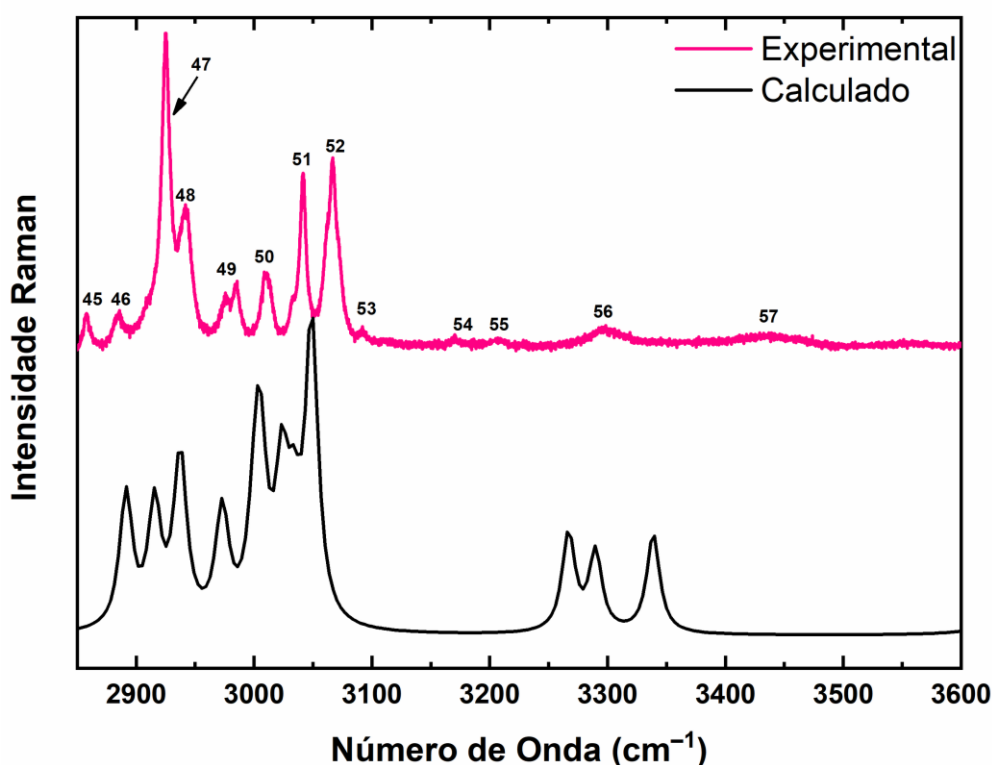


Figura 28 – Comparação entre os espectros Raman experimental e calculado na região de 2800 – 3600  $\text{cm}^{-1}$ .

A Figura 28 apresenta o espectro Raman do cristal de  $\text{Phe-Ala}\cdot 2\text{H}_2\text{O}$  obtido experimentalmente, comparado ao espectro calculado da molécula de  $\text{Phe-Ala}\cdot 2\text{H}_2\text{O}$  no intervalo de 2800 – 3600  $\text{cm}^{-1}$ . As bandas 45 a 53 representam modos de vibração associados aos estiramentos dos grupos  $\text{CH}$ ,  $\text{CH}_2$  e  $\text{CH}_3$ , incluindo estiramentos do anel aromático, que também contém grupos  $\text{CH}$ . As bandas 54 e 55 contêm vibrações relacionadas aos estiramentos dos grupos  $\text{NH}$  e  $\text{NH}_3$ , que participam de ligações de hidrogênio. Por fim, as bandas 56 e 57 estão associadas aos estiramentos das moléculas de água.

Tabela 4 – Tabela de atribuição de modos Raman e IR da molécula de Phe-Ala.2H<sub>2</sub>O.

$\omega_{\text{calc}}$ ( $\text{cm}^{-1}$ )	$\omega_{\text{scal}}$ ( $\text{cm}^{-1}$ )	$\omega_{\text{Ram}}$ ( $\text{cm}^{-1}$ )	$\omega_{\text{IR}}$ ( $\text{cm}^{-1}$ )	Atribuição de vibrações moleculares com PED [%]
22	21			$\gamma(\text{O1C9C1C2})[38]+\gamma_{\text{out}}(\text{C9C1C2C3})[25]$
31	30			$\gamma(\text{O1C9C1C2})[15]+\gamma(\text{C1C2C3C8})[14]+\gamma(\text{C9C1C2C3})[49]$
40	39			$\text{sc}(\text{C1C2C3})[10]+\text{wagg}(\text{C9C1C2})[20]+\gamma(\text{H502O1C9C1})[25]+\gamma_{\text{out}}(\text{C10N2C9C1})[13]$
53	51			$\gamma(\text{O50H502O1C9})[25]+\gamma_{\text{out}}(\text{O3C12C10C11})[13]+\gamma_{\text{out}}(\text{C10N2C9C1})[10]+\gamma(\text{C11C10N2C9})[14]$
55	54			$\delta(\text{H502O1C9})[31]+\text{r}(\text{C10N2C9})[11]+\gamma(\text{H502O1C9C1})[10]+\gamma(\text{H401O50H502O1})[11]$
56	55			$\delta_{\text{out}}(\text{H502O1C9})[21]+\gamma(\text{H502O1C9C1})[26]+\gamma(\text{C10N2C9C1})[10]$
72	70	73		$\gamma(\text{O1C9C1C2})[10]+\gamma_{\text{out}}(\text{C1C2C3C8})[38]+\delta_{\text{out}}(\text{C2C8C4C3})[10]$
85	83			$\text{sc}(\text{C1C2C3})[15]+\gamma_{\text{out}}(\text{O3C12C10C11})[20]+\delta_{\text{out}}(\text{C2C8C4C3})[17]$
90	87	90		$\delta_{\text{out}}(\text{H401O50H502})[13]+\gamma_{\text{out}}(\text{C10N2C9C1})[10]+\gamma(\text{C11C10N2C9})[17]$
99	96	110		$\text{sc}(\text{H502O1C9})[13]+\gamma(\text{C10N2C9C1})[14]$
124	120	121		$\delta(\text{H401O50H502})[17]+\gamma(\text{C11C10N2C9})[19]$
130	126	134		$\tau(\text{N2C9C1})[14]+\text{sc}(\text{C10N2C9})[17]+\gamma(\text{C10N2C9C1})[19]$
149	145		141	$\nu_{\text{s}}(\text{O1H502})[68]$
			152	
177	172	173	179	$\text{r}(\text{C11C10N2})[11]+\text{sc}(\text{C9C1C7})[27]$
		182	184	
225	219			$\nu_{\text{s}}(\text{O50H401})[48]+\gamma(\text{H1N1C1C2})[10]$
229	223			$\nu_{\text{s}}(\text{O50H401})[36]+\gamma_{\text{out}}(\text{H1N1C1C2})[14]+\gamma_{\text{out}}(\text{H2N1C1C2})[11]+\gamma_{\text{out}}(\text{H3N1C1C2})[17]$
243	236		246	$\text{sc}(\text{C12C10C11})[37]+\delta_{\text{out}}(\text{C12C11N2C10})[10]$
262	254	255	254	$\text{sc}(\text{C1C2C3})[19]+\text{sc}(\text{N1C1C2})[13]+\gamma(\text{C3C4C5C6})[14]+\gamma_{\text{out}}(\text{C7C6C5C4})[24]$
273	266			$\gamma_{\text{out}}(\text{O40H401O50H502})[12]+\gamma(\text{H501O50H502O1})[33]+\gamma_{\text{out}}(\text{H111C11C10N2})[14]+\gamma_{\text{out}}(\text{H113C11C10N2})[11]$
282	274		271	$\gamma(\text{O40H401O50H502})[33]+\gamma_{\text{out}}(\text{H501O50H502O1})[15]$
			279	
306	297		287	$\nu_{\text{as}}(\text{C12C10})[13]+\gamma(\text{H501O50H502O1})[13]+\delta(\text{C12C11N2C10})[14]$
325	316	316	313	$\gamma(\text{H401O50H502O1})[10]+\delta(\text{N1C2C9C1})[12]$
329	320		318	$\text{wagg}(\text{C2C3C4})[17]$
			324	

346	336	346	336	$\delta(\text{O40H401O50})[24]+$ $\gamma(\text{H402O40H401O50})[17]+$ $\gamma_{\text{out}}(\text{H501O50H502O1})[16]+$ $\gamma(\text{O50H502O1C9})[20]$
			341	
			344	
			348	
			353	
372	362		365	$\text{sc}(\text{C2C3C4})[36]+$ $\gamma_{\text{out}}(\text{H61C2C3C8})[10]$
390	379		372	$\delta_{\text{out}}(\text{O40H401O50})[23]+$ $\gamma(\text{O40H401O50H502})[36]$
392	381		391	$\text{wagg}(\text{O1C9C1})[13]+\text{wagg}(\text{N1C1C2})[31]$
414	403		408	$\gamma_{\text{out}}(\text{H51C5C4C3})[10]+\gamma_{\text{out}}(\text{H71C7C8C3})[11]$ $+\gamma(\text{C8C7C6C5})[29]+\gamma_{\text{out}}(\text{C3C4C5C6})[20]+$ $\gamma(\text{C7C6C5C4})[13]$
432	420		421	$\text{sc}(\text{C11C10N2})[45]$
444	431	436	430	$\text{wagg}(\text{O3C12C10})[19]+\text{wagg}(\text{N1C1C2})[16]+$ $\delta_{\text{out}}(\text{N1C2C9C1})[18]$
		450	442	
		460	452	
			456	
			463	
			469	
		479	485	
504	490	493	494	$\gamma(\text{C7C6C5C4})[11]+\delta_{\text{out}}(\text{C2C8C4C3})[21]$
		501	498	
			533	
580	563	570	560	$\text{r}(\text{C3C4C5})[12]+\text{sc}(\text{O3C12C10})[11]$
596	580	591	579	$\text{sc}(\text{O3C12C10})[18]+\tau(\text{N2C9C1})[13]+$ $\delta_{\text{out}}(\text{N2C2C9C1})[10]$
			587	
			594	
			604	
629	612		611	$\gamma(\text{H402O40H401O50})[44]+$ $\gamma(\text{H401O50H502O1})[13]$
629	612		619	$\text{sc}(\text{C3C4C5})[16]+\text{sc}(\text{C6C5C4})[27]+$ $\text{sc}(\text{C8C7C6})[18]+\gamma(\text{H402O40H401O50})[13]$
645	627	620	623	$\nu_{\text{as}}(\text{C12C10})[24]+\text{sc}(\text{O2C12O3})[32]$
		638	632	
681	662		670	$\text{wagg}(\text{O50H502O1})[34]+$ $\text{sc}(\text{H401O50H502})[25]$
706	686	683	685	$\delta(\text{N2C1O1C9})[18]$
721	701	703	700	$\gamma(\text{H61C6C5C4})[14]+\gamma_{\text{out}}(\text{H41C4C5C6})[10]+$ $\gamma_{\text{out}}(\text{C8C7C6C5})[16]+\gamma_{\text{out}}(\text{C3C4C5C6})[21]+$ $\gamma(\text{C7C6C5C4})[13]$
750	729	723	725	$\text{wagg}(\text{O1C9C1})[13]+\text{sc}(\text{C7C6C5})[10]+$ $\delta(\text{N2C1O1C9})[17]$
			730	

770	749	745	750	wagg(O2C12O3)[10]+ $\delta_{out}(O2C10O3C12)[47]$
778	757	758	756	$\gamma_{out}(H51C5C4C3)[17]+\gamma_{out}(H61C6C5C4)[13]$ $+\gamma(H71C8C7C3)[17]$
		771	766	
			800	
850	827	813	819	$v_{as}(C12C10)[12]+sc(O2C12O3)[17]$
862	838	841	932	$v_{as}(N1C1)[10]+\gamma_{out}(H4N2C9C1)[32]$
866	842	844	847	$\gamma(H4N2C9C1)[36]$
879	855	857	855	$v_s(N1C1)[20]+\gamma_{out}(H4N2C9C1)[12]$
883	859	876	866	$\gamma_{out}(H51C5C4C3)[20]+\gamma_{out}(H41C4C5C6)[18]$ $+\gamma(H111C11C10N2)[23]+$ $\gamma_{out}(H111C11C10N2)[23]$
		879	880	
923	898		891	$v_s(N2C10)[18]+v_s(C11C10)[22]+\gamma(H111C11$ $C10N2)[11]$
949	922	919	920	$\gamma(H3N1C1C2)[10]+\gamma_{out}(H61C2C3C4)[12]$
959	932	923	925	$\gamma_{out}(H61C6C5C4)[23]+\gamma_{out}(H41C4C5C6)[26]$ $+\gamma_{out}(H81C8C3C2)[25]$
			934	
974	947	948	945	$v_{as}(C1C2)[18]+v_s(C9C1)[21]$
			949	
			970	
1013	985	984	980	$\gamma(H51C5C4C3)[19]+\gamma(H71C7C8C3)[20]+$ $\gamma(H41C4C5C6)[20]+\gamma_{out}(H81C8C3C2)[22]$
			983	
1019	990	989	989	$\tau(C6C5C4)[16]+wagg(C6C7C8)[31]+sc(C7C$ $6C5)[19]$
1038	1010	1001	1003	$\gamma_{out}(H51C5C4C3)[21]+\gamma(H61C6C5C4)[31]+$ $\gamma(H71C7C8C3)[17]+\gamma(C3C4C5C6)[14]$
			1026	
1067	1037	1030	1029	$v_s(C6C5)[19]+v_s(C5C4)[31]+$ $sc(H51C5C6)[10]$
1070	1040		1054	$v_{as}(N1C1)[12]$
1073	1043			$v_{as}(N1C1)[15]+\gamma(H113C11C10N2)[12]$
1090	1060	1066	1063	$sc(H61C2C3)[14]+\gamma(H1N1C1C2)[18]$
			1066	
		1073	1073	
1118	1087	1078	1080	$v_{as}(C5C4)[10]+wagg(H11C1C28)[14]$
1134	1103	1099	1100	$v_s(C11C10)[27]+\gamma_{out}(H111C11C10N2)[27]$
1145	1113	1119	1117	$sc(H61C2C3)[11]$
			1121	
1167	1135	1138	1137	$v_s(N2C10)[35]+v_{as}(C11C10)[11]$
1187	1154	1158	1158	$sc(H51C5C6)[23]+sc(H61C6C5)[40]+sc(H71$ $C7C8)[13]$
1203	1170		1162	$sc(H4N2C9)[36]+wagg(H101C10N2)[31]$
1212	1178	1183	1185	$v_{as}(C8C7)[10]+r(H51C5C6)[16]+sc(H71C7C$ $8)+sc(H41C4C5)[18]+sc(H81C8C3)[23]$
1245	1210	1206	1211	$v_s(C2C3)[31]+\gamma_{out}(H22C2C3C8)[10]$

1263	1228	1227	1225	sc(H61C2C3)[15]
		1230		
1291	1255	1256	1254	sc(H11C1C9)[19]+sc(H101C10N2)[16]+ $\gamma$ (H2C2C3C8)[18]
1323	1286	1271	1273	sc(H4N2C9)[13]+ $\tau$ (H101C10N2)[13]
		1299	1295	
1355	1317		1316	$v_s$ (C3C4)[11]+ $r$ (H71C7C8)[11]
1359	1321	1325	1325	$\gamma$ (H101C10C12O3)[55]
1365	1327	1338		$v_s$ (C8C7)[11]+ $\tau$ (H61C6C5)[12]+wagg(H41C4C5)[21]+sc(H81C8C3)[22]
			1343	
1390	1352	1352	1355	sc(H11C1C9)[18]+sc(H61C2C3)[12]+ $\gamma$ (H61C2C3C8)[17]+ $\gamma_{out}$ (H22C2C3C8)[10]
1392	1354			$v_s$ (O3C12)[22]+ $v_s$ (O2C12)[37]+sc(H112C11H111)[11]
1400	1361	1363	1363	$\gamma$ (H11C1C9O1)[56]
1425	1385	1391	1382	$v_{as}$ (O2C12)[19]+wagg(H41C4C5)[10]+sc(H112C11H111)[25]+sc(H113C11H112)[25]
			1390	
		1408	1408	
1497	1455	1441	1442	sc(H1N1H3)[35]+sc(H2N1H1)[10]+sc(H3N1H2)[10]+sc(H22C2H61)[29]
1502	1460	1451	1451	sc(H1N1H3)[11]+ $\tau$ (H61C6C5)[10]+sc(H22C2H61)[38]
1509	1467	1458		$\tau$ (H61C6C5)[16]+ $\tau$ (H22C2H61)[18]
1516	1474			$\tau$ (H112C11H111)[35]+sc(H113C11H112)[40]+ $\gamma$ (H112C11C10N2)[14]
1526	1484		1483	sc(H111C11H113)[64]+ $\tau$ (H112C11H111)[10]
			1497	
1553	1509		1508	wagg(H51C5C6)[15]+sc(H71C7C8)[22]+wagg(H41C4C5)[17]+sc(H81C8C3)[13]+ $v_s$ (CCC)[12]
1566	1523	1524	1521	$v_s$ (O11C9)[27]+ $v_s$ (N2C9)[23]+sc(H4N2C9)[23]
			1531	
			1554	
		1586	1586	
1648	1602	1602	1598	wagg(H1N1H3)[26]+sc(H2N1H1)[47]+ $\gamma_{out}$ (H1N1C1C2)[10]
		1605	1606	
1673	1627		1629	$v_{as}$ (C6C5)[29]+ $v_s$ (C3C4)[23]+ $\tau$ (C8C7C6)[10]
1685	1638		1635	sc(H501O50H502)[87]
1688	1641			sc(H2N1H1)[23]+ $\tau$ (H3N1H2)[51]+ $\gamma$ (H2N1C1C2)[14]
1694	1647	1674	1668	$v_s$ (C8C7)[28]+ $v_s$ (C5C4)[11]
1741	1693	1686	1680	$v_{as}$ (O1C9)[12]+ $v_s$ (N2C9)[14]+sc(H402O40H401)[67]

1776	1727			$v_s(\text{O3C12})[57]+v_{as}(\text{O2C12})[31]$
1779	1729			$v_{as}(\text{O1C9})[30]+v_s(\text{N2C9})[29]+$ $sc(\text{H402O40H401})[24]$
			2832	
3079	2860	2857		$v_{as}(\text{C11H111})[33]+v_{as}(\text{C11H112})[22]+$ $v_{as}(\text{C11H113})[41]$
3086	2867			$v_s(\text{C10H101})[95]$
		2881		
3092	2873	2885	2874	$v_s(\text{C2H61})[68]+v_s(\text{C2H22})[31]$
			2898	
3144	2921	2911	2922	$v_{as}(\text{C2H61})[27]+v_s(\text{C2H22})[64]$
3155	2931	2923	2937	$v_{as}(\text{C11H111})[49]+v_s(\text{C11H113})[49]$
		2926		
3165	2941	2941		$v_s(\text{C1H11})[90]$
3171	2946			$v_{as}(\text{C11H111})[15]+v_s(\text{C11H112})[75]+$ $v_{as}(\text{C11H113})[10]$
3195	2968		2961	$v_s(\text{C8H81})[95]$
3197	2970	2975		$v_s(\text{C4H41})[94]$
3221	2993	2984	2983	$v_{as}(\text{C5H51})[28]+v_s(\text{C6H61})[50]+$ $v_{as}(\text{C7H71})[17]$
3231	3001	3009	3005	$v_{as}(\text{C5H51})[47]+v_s(\text{C7H71})[48]$
3240	3010	3012	3013	$v_s(\text{C5H51})[19]+v_s(\text{C6H61})[48]+$ $v_s(\text{C7H71})[31]$
		3032	3029	
		3040	3039	
		3062		
3284	3051	3066	3065	$v_s(\text{N1H3})[30]+v_s(\text{N2H4})[65]$
3290	3056	3071		$v_s(\text{N1H3})[58]+v_{as}(\text{N2H4})[33]$
		3092		
3397	3156	3169		$v_s(\text{N1H1})[85]+v_{as}(\text{N1H3})[10]$
		3206		
			3261	
3487	3240	3289		$v_s(\text{N1H2})[92]$
			3298	
			3335	
			3350	
			3365	
			3388	
		3425		
3703	3440	3448	3435	$v_s(\text{O50H501})[11]+v_s(\text{O50H502})[80]$
3742	3476			$v_s(\text{O40H401})[80]+v_s(\text{O40H402})[12]$
			3519	
3860	3586	3553		$v_{as}(\text{O40H401})[10]+v_s(\text{O40H402})[80]+$ $v_s(\text{O50H501})[10]$
3865	3590		3601	$v_s(\text{O50H501})[78]+v_{as}(\text{O50H502})[12]$
		3615	3614	

Nomenclatura:  $\gamma$ =torção,  $\gamma_{out}$  = torção fora do plano, wagg = wagging,  $\delta$  = dobramento,  $\delta_{out}$ = dobramento fora do plano,  $v$  = estiramento,  $v_s$  = estiramento simétrico,  $v_{as}$  = estiramento antissimétrico,  $r$  = rocking,  $\tau$ =twisting.

## 5 Resultados de espectroscopia Raman em altas pressões

### 5.3 Região espectral de 100 – 400 $\text{cm}^{-1}$

A Figura 29(a) apresenta a evolução de espectros Raman selecionados do cristal de Phe-Ala.2H<sub>2</sub>O quando submetidos a pressões de até 7,0 GPa na região espectral de 100 – 400  $\text{cm}^{-1}$ . A Figura 29(b) mostra a relação entre o número de onda dos modos e pressão. Para facilitar a identificação das mudanças estruturais no cristal, os espectros foram divididos em quatro intervalos de pressão, destacados por diferentes colorações.

Na Figura 29(a), observa-se a presença de seis bandas, com destaque para as bandas 1, 2 e 3, conhecidas como modos de rede. Essas bandas estão comumente associadas às ligações de hidrogênio e às vibrações da estrutura tubular de Phe-Ala.2H<sub>2</sub>O.

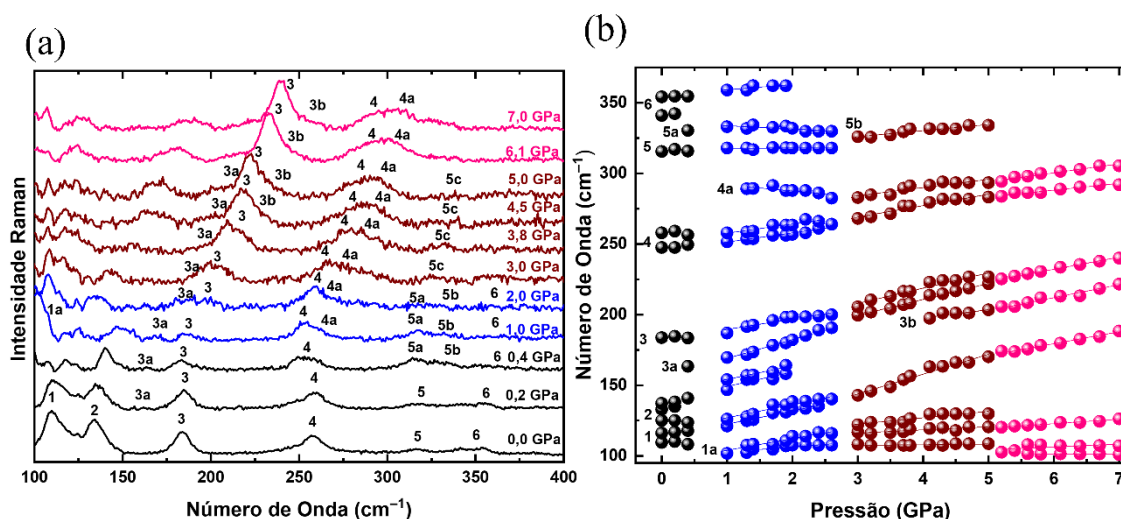


Figura 29 – (a) Evolução de espectros Raman e (b) número de onda vs pressão do cristal de Phe-Ala.2H<sub>2</sub>O sob altas pressões na região de 100 – 400  $\text{cm}^{-1}$ .

A banda 1, localizada em 110  $\text{cm}^{-1}$ , apresenta uma redução de intensidade em 0,4 GPa e um deslocamento do modo localizado em 109  $\text{cm}^{-1}$  para menores números de onda até 4,0 GPa. Em 1,0 GPa, surge uma nova banda em 101  $\text{cm}^{-1}$ , denominada banda 1a nas Figuras 29 (a) e (b). Ambas as bandas (1 e 1a), exibem redução de intensidade até 5,0 GPa, momento a partir do qual tornam-se mais definidas. Além disso, essas bandas deslocam-se significativamente para altos números de onda até 5,0 GPa, como mostrado na região marrom da Figura 29(b).

Na região rosa, a banda 1 continua deslocando-se para altos números de onda, enquanto duas novas bandas surgem em 5,6 GPa e 5,2 GPa, localizadas em 101  $\text{cm}^{-1}$  e

102  $\text{cm}^{-1}$ , respectivamente. Essas bandas são atribuídas a modos de rede, os quais são tipicamente suscetíveis a modificações induzidas por pressão.

O surgimento desses modos próximos a 100  $\text{cm}^{-1}$  sugere mudanças estruturais no cristal, pois os modos dessa região estão diretamente relacionados às ligações de hidrogênio no material. O aparecimento de modos indica uma reorganização ou ajuste nas interações de hidrogênio, refletindo possíveis alterações na estrutura cristalina ou na disposição molecular dentro do cristal.

As bandas 2 e 3, localizadas em 134  $\text{cm}^{-1}$  e 183  $\text{cm}^{-1}$ , respectivamente, apresentam uma redução de intensidade até 2,6 GPa. Após essa pressão, a banda 2 desaparece, enquanto a banda 3 ganha intensidade progressivamente até 7,0 GPa. Observa-se ainda um ombro surgindo em 0,4 GPa, localizado em 163  $\text{cm}^{-1}$ , denominado banda 3a, que permanece até 7,0 GPa, se sobrepondo à banda 3 em 3,0 GPa e desaparecendo em 5,0 GPa. Além disso, outro ombro, identificado como banda 3b, surge em 4,1 GPa em 197  $\text{cm}^{-1}$ , permanecendo até 7,0 GPa, com deslocamento para altos números de onda.

A banda 4, localizada em 258  $\text{cm}^{-1}$ , está associada a movimentos de tesouramento e torção da parte principal da estrutura tubular da molécula e do anel aromático. Ela apresenta alargamento e deslocamento para altos números de onda sob pressão. A banda 5, localizada em 318  $\text{cm}^{-1}$ , atribuída a movimentos de balanço do anel aromático, sofre divisão em duas bandas, centradas em 315  $\text{cm}^{-1}$  e 332  $\text{cm}^{-1}$ , denominadas bandas 5a e 5b, respectivamente, a partir de 0,4 GPa. A banda 5b desloca-se para altos números de onda, enquanto perde intensidade com o aumento da pressão. Por outro lado, a banda 5a desloca-se para menores números de onda até 2,6 GPa, após o que se sobrepõe à banda 4 e permanece até 7,0 GPa.

Um ombro localizado em 352  $\text{cm}^{-1}$ , denominado banda 6, associado a movimentos de tesouramento e torção do anel aromático, desaparece em 0,9 GPa, indicando uma redução na estrutura tubular que restringe o movimento do anel aromático dentro dessa estrutura.

#### **5.4 Região espectral de 400 – 950 $\text{cm}^{-1}$**

A Figura 30(a) apresenta a evolução de espectros Raman selecionados no intervalo espectral de 400 – 950  $\text{cm}^{-1}$ , enquanto a Figura 30(b) mostra os modos ajustados. Nessa

região, os modos exibem um comportamento linear e um deslocamento gradual para altos números de onda com o aumento da pressão.

Em 2,2 GPa, observa-se o desaparecimento de um modo localizado em  $894\text{ cm}^{-1}$ , associado ao estiramento e torção dos grupos NC e CCH, diretamente relacionados à estrutura principal da molécula e ao grupo  $\text{CH}_3$ . Além disso, surgem novos modos vibracionais nessa região: um, denominado 7a, aparece em 3,5 GPa, localizado em  $428\text{ cm}^{-1}$ , e outro, denominado 7b, surge em 3,8 GPa em  $404\text{ cm}^{-1}$ .

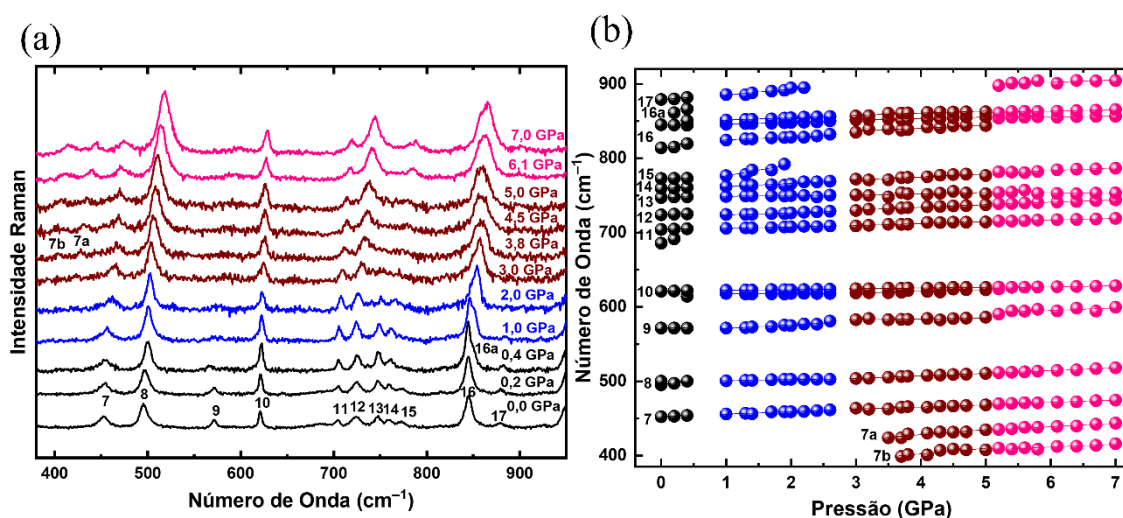


Figura 30 – (a) Evolução de espectros Raman e (b) número de onda vs pressão do cristal de Phe-Ala.2H<sub>2</sub>O sob altas pressões na região de 350 – 950  $\text{cm}^{-1}$ .

A banda 9, localizada em  $571\text{ cm}^{-1}$  e associada a deformações do anel aromático e do grupo  $\text{CH}_3$ , apresenta perda de intensidade e alargamento até 3,0 GPa, mas a partir de 5,2 GPa demonstra um ganho de intensidade que persiste até 7,0 GPa. A banda 12, localizada em  $724\text{ cm}^{-1}$ , exibe alargamento e ganho de intensidade sob pressão. A banda 13, situada em  $747\text{ cm}^{-1}$  e relacionada às ligações de hidrogênio, sofre perda de intensidade e se sobrepõe à banda 12 em torno de 5,2 GPa. Já a banda 14, localizada em  $760\text{ cm}^{-1}$  e atribuída ao dobramento do anel aromático, também apresenta redução de intensidade (DA SILVA FILHO et al., 2017).

A banda 15, localizada em  $774\text{ cm}^{-1}$  e associada a dobramento e torção dos grupos CO e NH (SILVA et al., 2018), desaparece em 2,0 GPa. A banda 16, em  $844\text{ cm}^{-1}$ , foi atribuída a uma torção do grupo  $\text{H}_4\text{N}_2\text{C}_9\text{C}_1$ , diretamente relacionada ao ângulo diedral da Phe-Ala.2H<sub>2</sub>O e, conseqüentemente, à conformação do dipeptídeo. Essa banda sofre divisão em 0,4 GPa, seguida de uma inversão de intensidade em 1,3 GPa, sugerindo uma possível liberação da estrutura principal sob pressão.

A banda 17, localizada em  $880\text{ cm}^{-1}$  e atribuída ao estiramento dos grupos NC e CC, apresenta redução de intensidade em 1,2 GPa, seguida por um ganho parcial de intensidade em 5,2 GPa. Por fim, o modo em  $843\text{ cm}^{-1}$ , associado à torção da estrutura principal, desaparece em 5,0 GPa, indicando uma possível deformação na estrutura tubular induzida pela aplicação da pressão.

### **5.5 Região espectral de $1000 - 1300\text{ cm}^{-1}$**

A evolução dos espectros Raman selecionados e os modos ajustados a partir das bandas observadas no intervalo de  $900 - 1300\text{ cm}^{-1}$ , quando submetidos à pressões de até 7,0 GPa, estão dados nas Figuras 31 (a) e (b).

A banda 18, localizada em  $949\text{ cm}^{-1}$ , foi atribuída ao estiramento dos átomos C1, C2 e C9. Essa banda apresenta uma perda de intensidade até 3,0 GPa, porém não desaparece, exibindo um comportamento linear até 7,0 GPa. A banda 19, localizada em  $991\text{ cm}^{-1}$ , foi associada a torções e dobramentos de carbonos pertencentes ao anel aromático. Inicialmente, essa banda apresenta uma perda de intensidade e desloca-se para altos números de onda, eventualmente sobrepondo-se à banda 20.

A banda 20, por sua vez, que está centrada em  $1002\text{ cm}^{-1}$  e foi associada com torções do anel aromático, apresenta dois modos de vibração com comportamento linear. Em 5,4 GPa surge uma nova banda localizada em  $987\text{ cm}^{-1}$ , região caracterizada por torções de carbonos que compõem o anel aromático; ela apresenta um comportamento linear e permanece visível até 7,0 GPa. O surgimento desse novo modo nessa região pode estar relacionado à compressão da estrutura tubular que causa uma deformação e reorganização do anel aromático dentro da estrutura tubular.

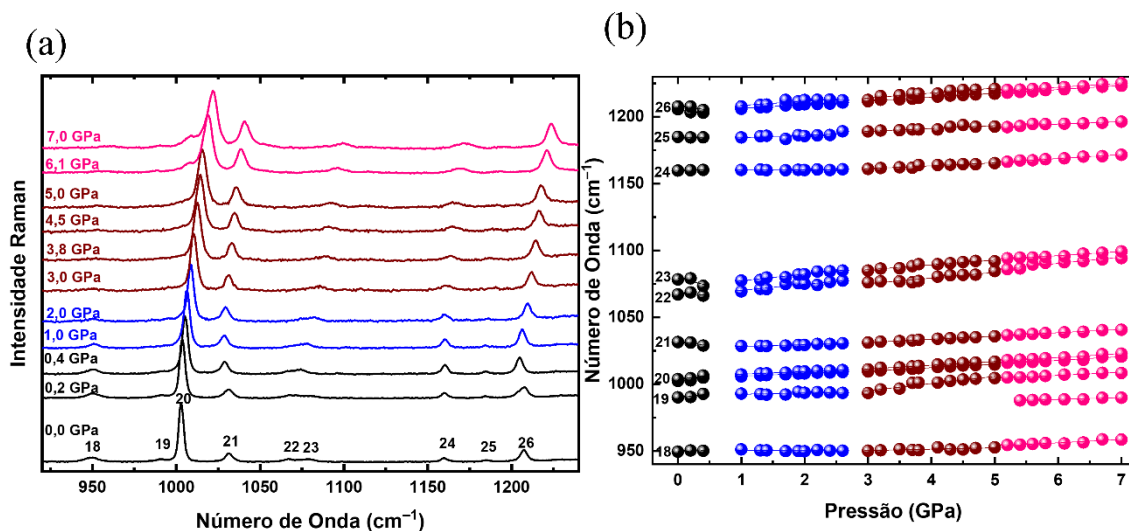


Figura 31 – (a) Evolução de espectros Raman e (b) número de onda vs pressão do cristal de Phe-Ala.2H<sub>2</sub>O sob altas pressões na região de 900 – 1300 cm<sup>-1</sup>.

As bandas 21, 22 e 23, localizadas em 1031, 1066 e 1079 cm<sup>-1</sup>, respectivamente, foram atribuídas a estiramento, assim como dobramentos do anel aromático e deformações dos carbonos C1, C2 e C3, que estão diretamente relacionados com o anel aromático. Essas bandas apresentam um deslocamento para menores números de onda até 0,4 GPa, sugerindo um potencial enfraquecimento das ligações covalentes, consequentemente, expandindo as ligações do anel aromático, induzindo assim uma deformação no mesmo. A partir de 1,0 GPa as bandas passam a apresentar um deslocamento para altos números de onda até 7,0 GPa, indicando uma redução nas ligações covalentes e um estreitamento na estrutura do anel aromático. Ademais, as bandas 22 e 23, centradas em 1066 e 1079 cm<sup>-1</sup>, respectivamente, se sobrepõem e apresentam uma inversão de intensidade em 0,4 GPa. Após essa pressão, eles passam a exibir um comportamento linear com um deslocamento significativo para altos números de onda. A banda 24, centrada em 1159 cm<sup>-1</sup>, foi atribuída à um dobramento do anel aromático e apresenta um aumento de intensidade até 1,3 GPa, seguido por um alargamento. A banda 25, localizada em 1185 cm<sup>-1</sup>, foi associada a um estiramento e dobramento do anel aromático, apresenta uma perda de intensidade até 1,3 GPa e após isso ela permanece com intensidade baixa e com um comportamento linear até 7,0 GPa. Já a banda 26, centrada em 1207 cm<sup>-1</sup>, foi associada à estiramentos e torções do anel aromático. Ele apresentou um deslocamento para menores números de onda até 0,4 GPa e após esse valor de pressão, ele apresentou um deslocamento para altos números de onda até a pressão final do experimento.

## 5.6 Região espectral de 1500 – 1700 $\text{cm}^{-1}$

A evolução de espectros Raman selecionados e os modos ajustados a partir das bandas observadas quando submetido à pressão até 7,0 GPa no intervalo de 1500 – 1700  $\text{cm}^{-1}$ , são dados nas Figuras 32 (a) e (b). As bandas 27 e 28 foram atribuídas como estiramento do grupo carbonil ( $\text{CO}_2$ ) e dobramento do grupo amina ( $\text{NH}_3$ ), respectivamente. Elas apresentam um deslocamento considerável para altos números de onda, aproximadamente 21  $\text{cm}^{-1}$  para a banda 27 e 18  $\text{cm}^{-1}$  para a banda 28. Vale destacar que o grupo amina está ligado com moléculas de água através de ligações de hidrogênio, responsáveis pela estrutura tubular formada pelas moléculas. Então, o deslocamento para menores números de onda desse modo específico pode indicar que possivelmente as ligações de hidrogênio estejam sofrendo alterações durante a compressão.

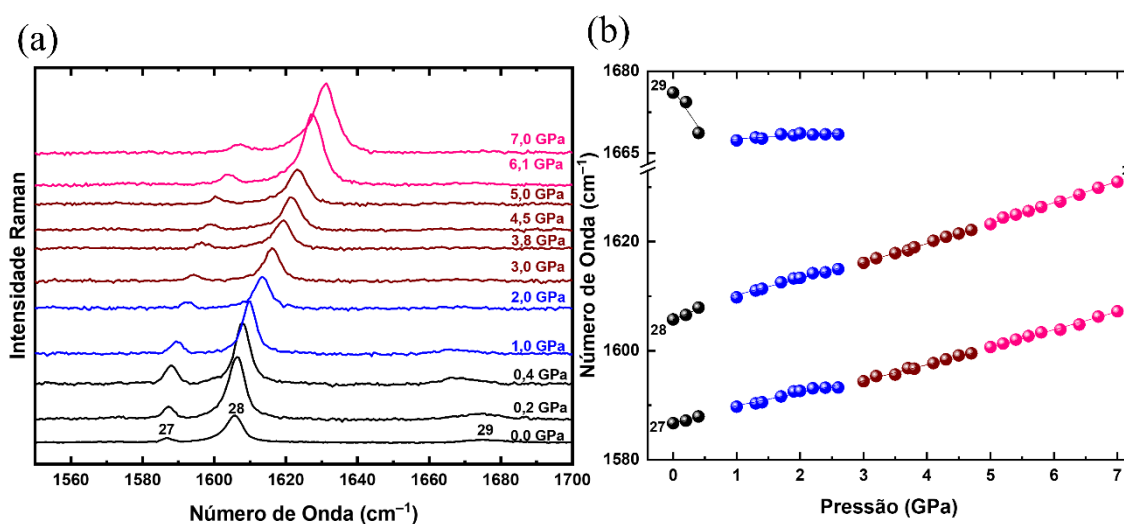


Figura 32 – (a) Evolução de espectros Raman e (b) número de onda vs pressão do cristal de Phe-Ala.2H<sub>2</sub>O sob altas pressões na região de 1500 – 1700  $\text{cm}^{-1}$ .

Em 1625  $\text{cm}^{-1}$  está localizada a banda 29, que foi associada ao estiramento do anel aromático, cujo grupo funcional está localizado no interior da estrutura tubular, sofre um deslocamento para menores números de onda, assim como as bandas 21, 22 e 23. Acima de 1,0 GPa a banda 29 apresenta um comportamento linear e desaparece em torno de 3,0 GPa. Esse comportamento da banda 29 pode inferir que até 1,0 GPa a estrutura tubular apresenta uma deformação com a aplicação de pressão fazendo com que o anel aromático precise se reorganizar no interior da estrutura tubular e após essa pressão ele se torna um pouco mais estável até 3,0 GPa, tendo, provavelmente, sofrido uma pequena torção.

## 5.7 Região espectral de 2800 – 3500 $\text{cm}^{-1}$

Na Figura 33 (a) é apresentada a evolução de espectros Raman selecionados e na Figura 33 (b) são apresentados os modos ajustados a partir das bandas Raman observadas, quando submetido à pressão até 7,0 GPa, nos intervalos de 2800 – 3500  $\text{cm}^{-1}$  e de 3000 – 3500  $\text{cm}^{-1}$ , respectivamente. As bandas no intervalo de 2800 – 3000  $\text{cm}^{-1}$  acabaram se sobrepondo com as bandas do líquido hidrostático utilizado no experimento, resultando na deformação das bandas sob aplicação de pressão, por este motivo elas não serão discutidas neste trabalho. As bandas 37 e 38, centradas em 3032 e 3040  $\text{cm}^{-1}$ , respectivamente, atribuídas a um estiramento do grupo CH, apresentaram uma sobreposição em 0,4 GPa e uma redução de intensidade a partir de 4,1 GPa. Além disso, essas bandas sofrem um deslocamento considerável para altos números de onda. A banda 39, que está centrada em 3064  $\text{cm}^{-1}$ , foi atribuída a um estiramento do grupo N1H3 e N1H4, diretamente relacionado com as ligações de hidrogênio envolvidas na formação da estrutura tubular, sofre um deslocamento substancial para altos números de onda. Ademais, em 0,4 GPa, um ombro surge em 3073  $\text{cm}^{-1}$ , que se separa da banda 29 em 2,2 GPa. Dois novos modos surgem em 3075  $\text{cm}^{-1}$  e 3119  $\text{cm}^{-1}$ , em 0,4 e 2,2 GPa, respectivamente. Esses modos desaparecem em 2,0 e 4,1 GPa respectivamente. Ambos os modos podem estar relacionados com vibrações do grupo NH. Este comportamento observado pode indicar uma libração da molécula dentro da célula unitária, já que o grupo NH está diretamente relacionado com as ligações de hidrogênio.

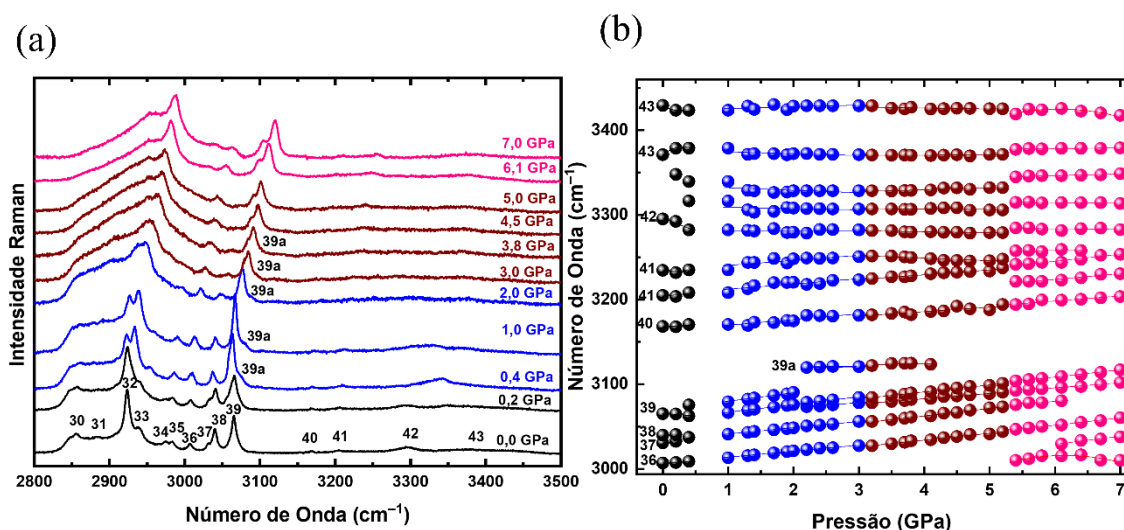


Figura 33 – (a) Evolução de espectros Raman e (b) número de onda vs pressão do cristal de Phe-Ala.2H<sub>2</sub>O sob altas pressões na região de 2800 – 3500  $\text{cm}^{-1}$ .

As bandas 40, centrada em  $3167\text{ cm}^{-1}$ , atribuída a um estiramento do N1H1 e um estiramento antissimétrico do N1H3; 41, centrada em  $3167\text{ cm}^{-1}$ , atribuída a um estiramento do N1H1; 42 e 43 localizadas em  $3203$  e  $3297\text{ cm}^{-1}$ , respectivamente, atribuídas a um estiramento antissimétrico do  $\text{NH}_3$  (SILVA et al., 2018); apresentam uma baixa intensidade na Figura 33 (a), por este motivo uma melhor visualização do seu comportamento é apresentada na Figura 33 (b), onde é possível observar descontinuidades entre 0,4 e 1,0 GPa e entre 5,2 e 5,4 GPa. Além disso, em pressões de até 1,0 GPa alguns modos apresentam deslocamento para menores números de onda, indicando um enfraquecimento das ligações de hidrogênio. Ademais, em 5,4 GPa ocorre o surgimento de dois novos modos em  $3010$  e  $3221\text{ cm}^{-1}$ , tipicamente relacionados ao estiramento do grupo  $\text{CH}_3$  e do anel aromático, e do grupo  $\text{NH}$ , respectivamente. O modo em  $3010\text{ cm}^{-1}$  apresenta um comportamento não linear, indicando sensibilidade à variação de pressão. Um novo modo surge em  $3029\text{ cm}^{-1}$  enquanto outro modo desaparece em  $3080\text{ cm}^{-1}$  em 6,1 GPa. O primeiro foi atribuído inicialmente a um estiramento do grupo  $\text{CH}$  do anel aromático, enquanto o último pode estar relacionado à um estiramento do grupo  $\text{NH}$ .

Assim, resumindo essa seção, pode-se afirmar que os espectros Raman da Phe-Ala. $2\text{H}_2\text{O}$  sob várias condições de pressão, apresentaram uma série de modificações. Essas alterações abrangem o surgimento de bandas, a divisão de modo *wagging* do anel fenil em baixas pressões, além de modificações em modos *twisting* e torção do anel fenil, indicativos de movimento impedido. Além disso, o desaparecimento de bandas associadas a ligações de hidrogênio, bem como aquelas ligadas à dobramento e torção de grupos  $\text{CO}$  e  $\text{NC}$ , juntamente com modificações no movimento de torção da estrutura principal, possivelmente associadas a deformações na estrutura tubular, foram observadas. Além disso, é digno de nota que modos associados às vibrações de átomos de carbono ligados ao anel fenil e ao grupo amina, juntamente com modos diretamente associados ao anel fenil, exibem um desvio para o vermelho para pressões de até aproximadamente 1,0 GPa. Isso sugere um leve enfraquecimento das interações covalentes, implicando um aumento potencial no comprimento do anel, levando-o a ocupar um espaço maior dentro da região tubular. No entanto, além dessa faixa de pressão, os modos exibem um desvio para o azul novamente, indicando um rearranjo molecular em que as interações se fortalecem mais uma vez, e o anel ocupa menos espaço dentro do tubo. Conseqüentemente, uma diminuição no volume da célula unitária é esperada em

experimentos de alta pressão. Esta representação intrincada sugere uma transição de fase no cristal quando ele se encontra sob baixa pressão, acompanhada por mudanças conformacionais abrangendo uma faixa de pressão significativa durante a compressão.

## 6 Resultados de espectroscopia Raman em altas temperaturas

### 6.3 Região espectral de 65 a 400 $\text{cm}^{-1}$

Na Figura 34 (a) e (b) são apresentados a evolução dos espectros Raman normalizados e modos ajustados a partir das bandas Raman observadas, variando a temperatura de 273 até 473 K no intervalo de 65 a 400  $\text{cm}^{-1}$ . É possível observar três intervalos de temperatura com cores distintas nas figuras, que destacam regiões com mudanças notáveis. Vale destacar que as mudanças aqui observadas estão de acordo com o que foi observado no resultado de DSC, onde foram observadas mudanças nas temperaturas 358 K, 392 K e 405 K. Outro fato importante para dar ênfase é que, por serem experimentos diferentes, realizados em condições diferentes, a discrepância entre as temperaturas onde foram observados os inícios das mudanças é esperada. Destaca-se também que a Phe-Ala.2H<sub>2</sub>O apresenta uma estrutura tubular formada através de suas ligações de hidrogênio realizadas em sua maioria por intermédio das moléculas de água.

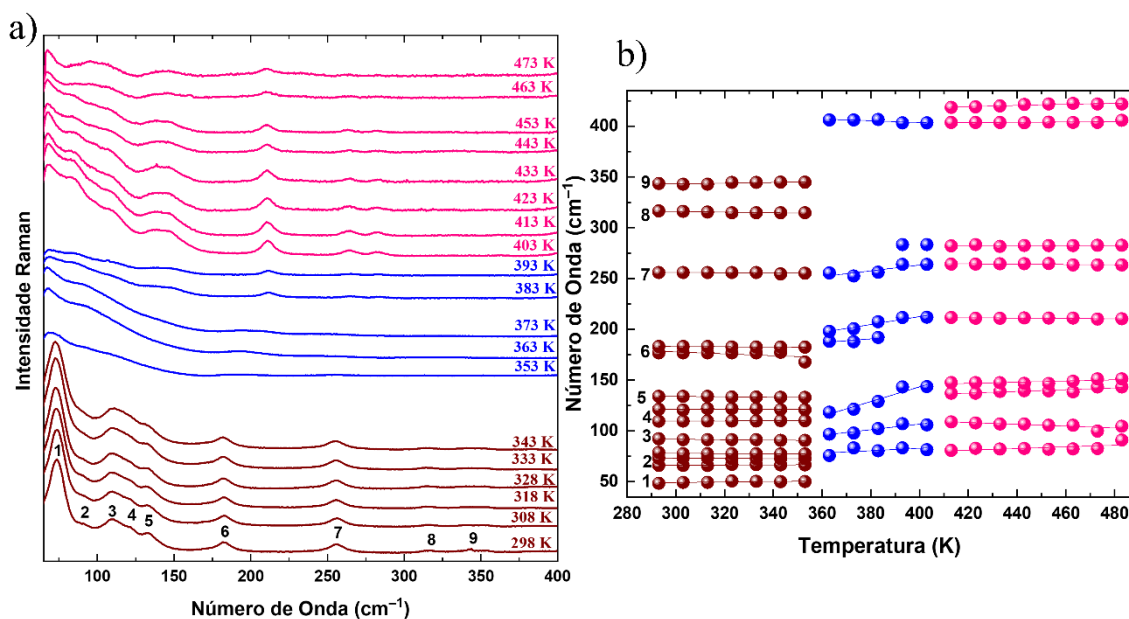


Figura 34 – (a) Evolução de espectros Raman e (b) número de onda vs temperatura do cristal de Phe-Ala.2H<sub>2</sub>O sob altas temperaturas na região de 65 – 400  $\text{cm}^{-1}$ .

Na Figura 34(a) podemos observar a evolução dos espectros Raman normalizados à medida que aumentamos a temperatura. As bandas de 1 à 5 são comumente chamadas de modos da rede, como comentado anteriormente, além disso essa região é caracterizada pelos modos estarem diretamente relacionados com as ligações de hidrogênio realizadas pelo material, então pode-se inferir que mudanças nessa região indicam uma possibilidade

de mudança de fase. A banda 1, localizada em  $73\text{ cm}^{-1}$ , aparentemente desaparece na temperatura de 353 K, esta temperatura está próxima da temperatura de ebulição da água que se dá em 373,5K. É possível observar esse comportamento tanto na Figura 34(a) quanto na Figura 34(b), onde os modos de vibração desaparecem na região azul. Através da Tabela 4, a banda 1 foi atribuída a torções de carbonos que estão relacionados com o resíduo da fenilalanina e, conseqüentemente, com o anel aromático, que está localizado no interior da estrutura tubular formada pela Phe-Ala.2H<sub>2</sub>O. A banda 2, localizada em  $91\text{ cm}^{-1}$ , também aparentemente desaparece em 353 K, comportamento possível de ser observado tanto na Figura 34(a) quanto na Figura 34(b), onde os modos de vibração relacionados a ela desaparecem na região em azul. Ela foi atribuída a torções do anel aromático e deformações da molécula de água.

A banda 3, localizada em  $109\text{ cm}^{-1}$  e o ombro localizado em  $120\text{ cm}^{-1}$  chamado de banda 4, junto com a banda 5, localizada em  $133\text{ cm}^{-1}$ , se sobrepõem em 353 K e se tornam quase imperceptíveis, porém, foram ajustadas como três modos, como pode ser visto na Figura 34(b) na região em azul. Essas três bandas foram atribuídas a dobramentos e torções da ligação peptídica (C<sub>9</sub>N<sub>2</sub>), juntamente com dobramentos e torções das moléculas de água. Essas estruturas se destacam por estarem diretamente relacionadas com a formação das ligações de hidrogênio e, conseqüentemente, da formação da estrutura tubular. Acima de 403 K, pode-se observar que a região referente às bandas de 1 a 5 começa a se tornar um pouco mais definida, onde observamos uma banda centrada em  $83\text{ cm}^{-1}$ , outra centrada em  $110\text{ cm}^{-1}$  e, por fim, uma banda larga centrada em  $142\text{ cm}^{-1}$ . Esse comportamento pode ser entendido como uma tentativa de reordenação das moléculas de Phe-Ala, após a saída das moléculas de água iniciada em 353 K, pois comumente o surgimento e desaparecimento de modos indica uma libração na molécula (P. GURGEL et al., 2023a; SANTOS SOUZA et al., 2020a). Vale destacar também o deslocamento considerável para altos números de onda observado no intervalo de 353 – 393 K das bandas sobrepostas, observado na região em azul da Figura 32 (b).

A banda 6, localizada em  $193\text{ cm}^{-1}$ , apresenta uma perda de intensidade no intervalo de 353 – 393 K, porém, após 403 K ela apresenta um ganho de intensidade e permanece até o fim do experimento. Esta banda foi atribuída à uma torção do grupo NH<sub>3</sub> (SILVA et al., 2018), que também está diretamente relacionado com as ligações de hidrogênio. A banda 7, localizada em  $255\text{ cm}^{-1}$ , apresenta um comportamento semelhante à banda 6, porém, acima de 403 K, ela apresenta uma divisão e como pode ser visto na

Figura 34 (b), após esta temperatura, ela apresenta um deslocamento para altos números de onda. Esta banda foi atribuída a torções e dobramentos do anel, em sua maioria. Já as bandas 8 e 9, localizadas em 316 e 345  $\text{cm}^{-1}$ , respectivamente, desaparecem após 353 K. Estas bandas foram atribuídas a torções e deformações das moléculas de água. O desaparecimento delas após 353 K indica a possível saída das moléculas de água da estrutura cristalina, causando assim o início de uma possível desordem no cristal. Além disso, na Figura 34(b) observa-se o surgimento de dois modos que são imperceptíveis na Figura 34(a), o primeiro deles surge em 353 K, localizado em 363  $\text{cm}^{-1}$  e o outro surge após 403 K em 413  $\text{cm}^{-1}$ , ambos permanecem até o fim do experimento.

#### **6.4 Região espectral de 400 – 950 $\text{cm}^{-1}$**

Na Figura 35 (a) e (b) apresenta-se a evolução de espectros Raman normalizados e os modos ajustados a partir das bandas Raman observadas quando submetido à temperatura até 473 K no intervalo 400 – 950  $\text{cm}^{-1}$ . É possível observar uma série de mudanças nessa região, como o surgimento de uma nova banda após 373 K e o desaparecimento de bandas após 353 K. Na Figura 35(b) pode-se observar o surgimento de dois novos modos, um a partir de 383 K e outro a partir de 413 K, localizados em 382 e 413  $\text{cm}^{-1}$ , respectivamente, que permanecem até o final do experimento. O surgimento de novos modos pode indicar uma possível libração das moléculas dentro da célula unitária. Nesse caso, é possível supor que a saída das moléculas de água causou uma desordem no cristal, pois as mesmas são intermediárias das ligações de hidrogênio, responsáveis pela formação da estrutura tubular, e após a saída delas as moléculas de Phe-Ala tendem a se reordenar e com isso uma libração pode ter acontecido, explicando assim o surgimento desses novos modos.

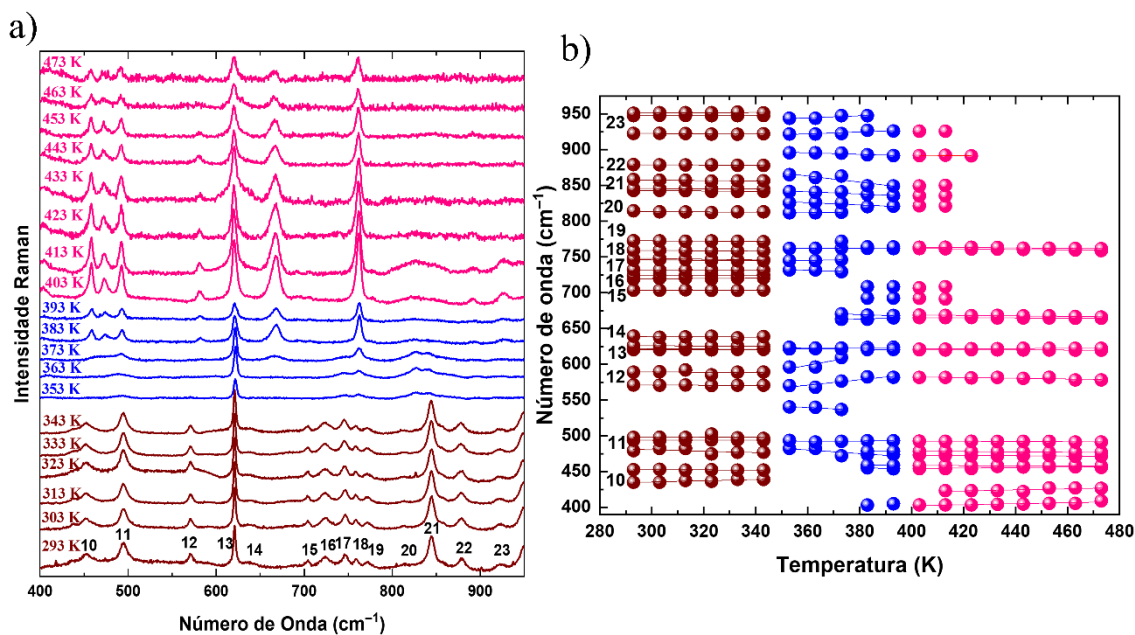


Figura 35 – (a) Evolução de espectros Raman e (b) número de onda vs temperatura do cristal de Phe-Ala.2H<sub>2</sub>O sob altas temperaturas na região de 400 – 950 cm<sup>-1</sup>.

A banda 10 e a banda 11, localizadas em 451 e 494 cm<sup>-1</sup>, respectivamente, sofrem uma perda de intensidade entre 353 e 373 K, porém, após 383 K elas passam a ganhar intensidade e aparentemente a banda 10 sofre uma divisão, como é possível observar na Figura 35(b), onde, em azul, uma nova banda surge entre as bandas 10 e 11, localizada em 474 cm<sup>-1</sup>. À medida que a temperatura vai aumentando, a nova banda tende a ganhar intensidade e ao final do experimento sua intensidade se iguala com a das bandas 10 e 11. As bandas 10 e 11 foram atribuídas a torções e deformações do anel aromático. Além disso, na Figura 35(b) é possível observar um novo modo em 352 cm<sup>-1</sup> que é quase imperceptível na Figura 35(a). Ademais, a banda 12, localizada em 571 cm<sup>-1</sup>, foi atribuída a dobramentos de carbonos do anel com dobramentos de grupo CH<sub>3</sub>, ambos localizados no interior da estrutura tubular. Observa-se que eles sofrem uma perda de intensidade no intervalo de 353 à 373 K, após isso ele ganha intensidade novamente e se desloca para altos números de onda, permanecendo até ao final, porém, com intensidade reduzida. Em 621 cm<sup>-1</sup> pode-se observar a banda 13, que foi atribuída a dobramentos dos carbonos ligados à carbonila. Essa banda apresenta uma perda de intensidade e um alargamento no intervalo de 353 à 373 K. Após isto, ela começa a ganhar intensidade novamente, porém, um ombro começa a surgir em 618 cm<sup>-1</sup>, possível de ser observado na Figura 35(b). A banda 14, localizada em 637 cm<sup>-1</sup>, foi atribuída a torções de carbonos e oxigênios relacionados com a carbonila (SILVA et al., 2018), desaparece após 343 cm<sup>-1</sup>. Porém, em

373  $\text{cm}^{-1}$ , é possível observar o surgimento de uma nova banda, localizada em 667  $\text{cm}^{-1}$ , que apresenta um ganho de intensidade até 403 K e após isso tem uma redução na intensidade, porém, permanecendo até as mais altas temperaturas atingidas no experimento.

As bandas de 15 a 17, que estão localizadas em 703, 724, 746, 758 e 771  $\text{cm}^{-1}$  foram atribuídas da seguinte maneira: a primeira, em 703  $\text{cm}^{-1}$ , está relacionada à torção do anel; a segunda, em 724  $\text{cm}^{-1}$ , é atribuída a dobramentos na ligação peptídica; a terceira, em 746  $\text{cm}^{-1}$ , também representa dobramentos na ligação peptídica; a quarta, em 758  $\text{cm}^{-1}$ , está ligada a torções no anel aromático; e a quinta, em 771  $\text{cm}^{-1}$ , é associada a torções da carbonila. As bandas 15, 16 e 19 desaparecem após 353 K, já a banda 17 perde intensidade até desaparecer em 383 K. Já a banda 18 ganha intensidade a partir de 383 K, permanecendo até o final do experimento.

Entre 383 e 413 K, é possível observar um rápido surgimento e desaparecimento de dois modos, localizados em 689 e 708  $\text{cm}^{-1}$ , respectivamente. As bandas 20 e 21, estão localizadas em 814 e 844  $\text{cm}^{-1}$ , respectivamente, onde o primeiro foi atribuído a estiramento e dobramentos relacionados com a carbonila, e o segundo foi atribuído a dobramentos da ligação peptídica. Ambas as bandas, à medida que a temperatura é aplicada sofrem uma perda de intensidade e tendem a desaparecer após 393 K. Já as bandas 22 e 23, localizadas em 878 e 923  $\text{cm}^{-1}$ , respectivamente, atribuídas a estiramento do grupo  $\text{CH}_3$  e a torções do anel aromático, apresentam uma redução de intensidade após 353 K e tendem a desaparecer após 413 K como pode ser visto na Figura 35(b).

### **6.5 Região espectral de 950 – 1320 $\text{cm}^{-1}$**

Na Figura 36 (a) e (b) são mostradas a evolução de espectros Raman normalizados e dos modos ajustados a partir das bandas Raman observadas quando submetido à temperatura até 473 K no intervalo de 950 – 1320  $\text{cm}^{-1}$ . A banda 24, centrada em 989  $\text{cm}^{-1}$ , aparenta ser bem estável até 343 K, porém, após essa temperatura ela apresenta uma perda de intensidade e um alargamento, permanecendo assim até o final do experimento. Esta banda foi atribuída a deformações no anel aromático. A banda 25, centrada em 1002  $\text{cm}^{-1}$ , foi atribuída a torções do anel aromático. Ela apresentou uma perda de intensidade e um alargamento com o aumento da temperatura. A banda 26, centrada em 1031  $\text{cm}^{-1}$ , foi atribuída a estiramentos do anel aromático, ela apresenta perda de intensidade e um

alargamento em 353 K, em 383 K ela quase desaparece, porém em 403 K ela volta a ganhar um pouco de intensidade e permanece assim até o fim do experimento.

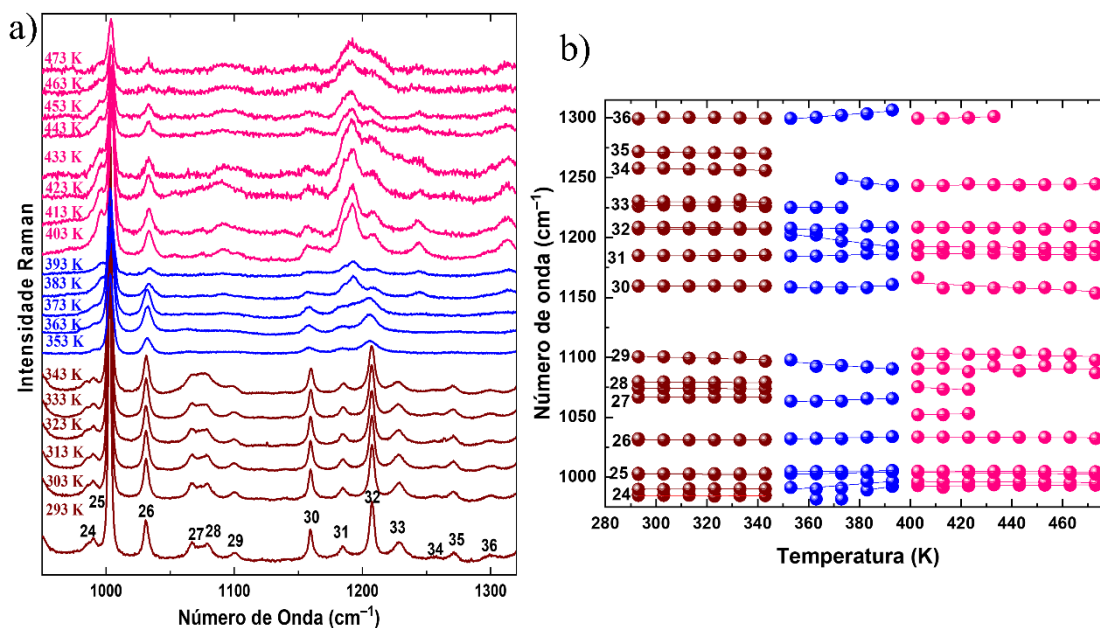


Figura 36 – (a) Evolução de espectros Raman e (b) número de onda vs temperatura do cristal de Phe-Ala.2H<sub>2</sub>O sob altas temperaturas na região de 950 – 1320 cm<sup>-1</sup>.

As bandas 27 e 28, centradas em 1067 e 1079 cm<sup>-1</sup>, respectivamente, foram atribuídas a estiramentos e dobramentos do anel aromático e de carbonos ligados a ele. Essas duas bandas desaparecem em torno de 353 K. Em torno de 403 K uma nova banda larga surge em torno de 1074 e 1090 cm<sup>-1</sup>, essas bandas se sobrepõem em torno de 423 K. A banda 29, centrada em 1100 cm<sup>-1</sup>, foi atribuída a estiramento do grupo CH<sub>3</sub> e torções do resíduo da alanina. Esta banda em especial apresenta um comportamento peculiar, como é possível ver na Figura 36(b), ela apresenta um leve deslocamento para menores números de ondas no intervalo de temperatura de 353 – 393 K, nos intervalos de temperatura anterior e posterior a este, ela apresenta um comportamento linear. Esse comportamento possivelmente se dá pela desordem causada durante a saída das moléculas de água. A banda 30, centrada em 1159 cm<sup>-1</sup>, foi atribuída a dobramentos de carbonos relacionados ao resíduo da fenilalanina. Esta banda apresenta uma perda de intensidade e um alargamento após 353 K, porém ela permanece até o final do experimento. Já as bandas 31 e 32, centradas em 1184 e 1207 cm<sup>-1</sup>, respectivamente, apresentam uma inversão de intensidade e uma sobreposição em 383 K; é possível notar que nessa nova banda larga há a presença de um novo ombro em 1193 cm<sup>-1</sup>.

As bandas 31 e 32 foram atribuídas a dobramentos e estiramentos do anel aromático. Outro comportamento que se pode destacar é o da banda 32, que apresenta um deslocamento para menores números de onda como pode ser visto na região em azul da Figura 36(b). A banda 33, centrada em  $1228\text{ cm}^{-1}$ , foi atribuída a um estiramento dos carbonos C2C3 que estão ligados com o anel aromático. Esta banda apresenta uma perda de intensidade e um alargamento no intervalo de 353 – 373 K.

Após 373 K uma nova banda surge em  $1244\text{ cm}^{-1}$ , ela pode ser vista tanto na Figura 36(a) quanto na região em azul da Figura 36(b). As bandas 34 e 35, centradas em  $1256$  e  $1271\text{ cm}^{-1}$ , respectivamente, aparentemente desaparecem após 353 K. Essas duas bandas foram atribuídas a dobramentos e torções da ligação peptídica e do anel aromático. Por fim, a banda 36, centrada em  $1300\text{ cm}^{-1}$ , apresenta perda de intensidade e um alargamento após 353 K, porém, após 403 K ela apresenta um ganho de intensidade e um deslocamento para altos números de onda aparentemente desaparecendo após 443 K, como pode ser visto na Figura 36(b).

## **6.6 Região espectral de $1300 - 1700\text{ cm}^{-1}$**

Na Figura 37 (a) e (b) é apresentada a evolução de espectros Raman normalizados e dos modos ajustados a partir das bandas Raman observadas quando submetido à temperatura até 473 K no intervalo de  $1300 - 1700\text{ cm}^{-1}$ . A banda 37, que está centrada em  $1325\text{ cm}^{-1}$ , e foi atribuída a um dobramento da carbonila, apresenta uma perda de intensidade e um deslocamento para menores números de onda (que pode ser visto na Figura 37(b)) após 353 K. Porém, após 383 K ela volta a ganhar intensidade e permanece até o final do experimento.

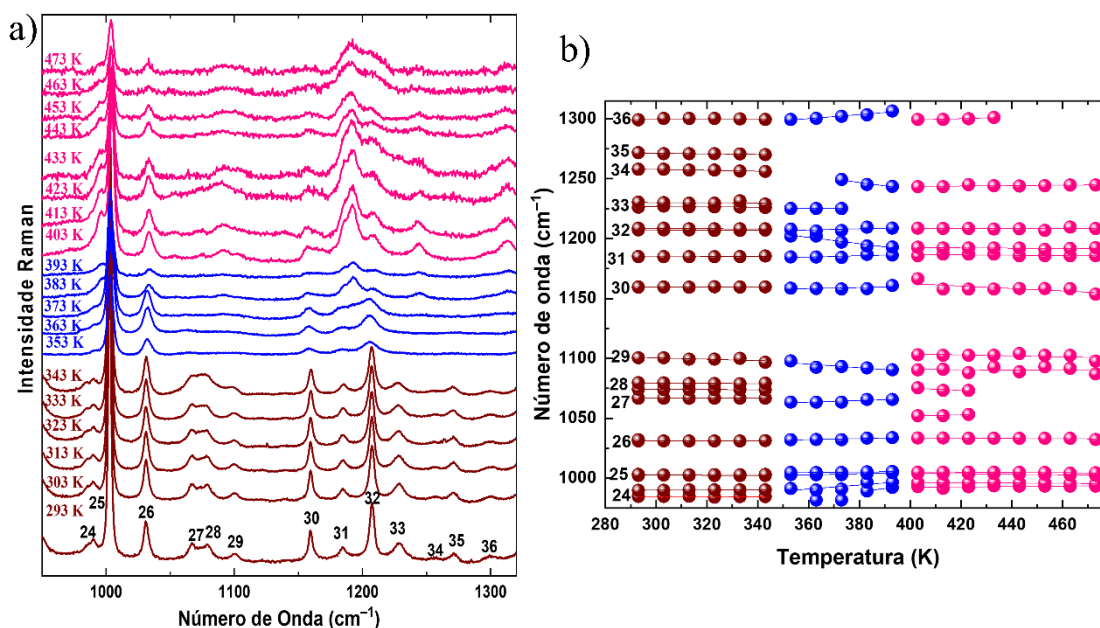


Figura 37 – (a) Evolução de espectros Raman e (b) número de onda vs temperatura do cristal de Phe-Ala.2H<sub>2</sub>O sob altas temperaturas na região de 1300 – 1700 cm<sup>-1</sup>.

As bandas 38, 39 e 40, centradas em 1339, 1352 e 1364 cm<sup>-1</sup>, respectivamente, foram classificadas da seguinte forma: a primeira em 1339 cm<sup>-1</sup> foi atribuída a estiramentos e dobramentos do anel aromático, a segunda, em 1352 cm<sup>-1</sup>, foi atribuída a torção e dobramento do anel aromático, e o terceiro, em 1364 cm<sup>-1</sup>, foi atribuído a um dobramento do C1C9O1, diretamente relacionado com as ligações de hidrogênio realizadas pela Phe-Ala.2H<sub>2</sub>O. Essas três bandas apresentam uma sobreposição e uma perda de intensidade após 353 K voltando a ganhar intensidade após 383 K. Além disso, no intervalo de 353 – 393 K a banda que surgiu da sobreposição das três bandas iniciais apresenta um deslocamento para baixos números onda, ou seja, apresenta um comportamento anarmônico que pode ser explicado pela desordem gerada pela saída das moléculas de água, visto que as três bandas iniciais estão diretamente relacionados com as ligações de hidrogênio formadas pelas moléculas e com a estrutura tubular formada através dela.

A banda 41, centrada em 1388 cm<sup>-1</sup>, que foi atribuída a estiramentos do grupo CH<sub>3</sub>, desaparece após 353 K. Já a banda 42, centrada em 1409 cm<sup>-1</sup>, foi atribuída a estiramentos do grupo CH<sub>3</sub> (SILVA et al., 2018), apresentou uma perda de intensidade após 353 K; posteriormente, ela apresentou um comportamento anarmônico, onde ela se desloca para menores números de onda, que pode ser visto na Figura 37 (b) (semelhante

ao da banda larga formado pela sobreposição das bandas 38, 39 e 40), e após 403 K ela apresentou um deslocamento para altos números de onda.

As bandas 43 e 44, centradas em 1442 e 1455  $\text{cm}^{-1}$ , foram atribuídas a dobramentos do grupo  $\text{NH}_3$ , apresentam uma sobreposição após 353 K e se sobrepõem também com a banda 42 após 403 K, como pode ser visto tanto na Figura 37(a) quanto (b).

As bandas 45 e 46, centradas em 1586 e 1605  $\text{cm}^{-1}$ , respectivamente, foram atribuídas a estiramento do  $\text{CO}_2$  e estiramento do anel aromático (SILVA et al., 2018), respectivamente. Ambas apresentam perda de intensidade após 353 K e após 403 K voltam a ganhar intensidade, como ocorre com outras bandas, como já visto. Além disso, em torno 463 K elas se sobrepõem em uma banda larga. Já a banda 37, centrada em 1676  $\text{cm}^{-1}$ , foi atribuída a um estiramento dos carbonos do anel aromático, apresenta uma perda de intensidade e um alargamento após 353 K e aparentemente desaparece em 383 K. As mudanças observadas nas bandas 45, 46 e 47, nos fornece indícios de que a suposição de uma desordem causada pela saída das moléculas de água, que ocorre entre 353 e 403 K, seja verdadeira, além disso, após 403 K podemos observar uma tentativa de ordenação realizada pelas moléculas, agora somente de Phe-Ala, observadas no aumento de intensidade de diversas bandas.

## **6.7 Região espectral de 2800 – 3500 $\text{cm}^{-1}$**

Na Figura 38 (a) e (b) é apresentada a evolução de espectros Raman normalizados e dos modos ajustados a partir das bandas Raman observadas quando submetido à temperatura até 473 K no intervalo de 2800 – 3500  $\text{cm}^{-1}$ . As bandas 48 e 49, centradas em 2857 e 2885  $\text{cm}^{-1}$ , respectivamente, foram atribuídas a estiramentos dos grupos  $\text{CH}_3$  e  $\text{CH}_2$ , respectivamente. Elas apresentam uma sobreposição após 353 K e de 393 K para 403 K essa banda apresenta um salto menores números de onda, e após isso, em 423 K a banda 48 desaparece e a banda 49 segue até o final do experimento. As bandas 50 e 51, centradas em 2924 e 2940  $\text{cm}^{-1}$ , respectivamente, se sobrepõem após 353 K. Essas bandas foram atribuídas a estiramentos dos grupos  $\text{CH}_2$  e  $\text{CH}$ , respectivamente. Já as bandas 52 e 53, centradas em 2975 e 2985  $\text{cm}^{-1}$ , atribuídas a estiramentos de grupos  $\text{CH}$  do anel aromático, apresentam uma sobreposição em 353 K. Além disso, uma nova banda surge em 353 K, localizada em 2967  $\text{cm}^{-1}$ .

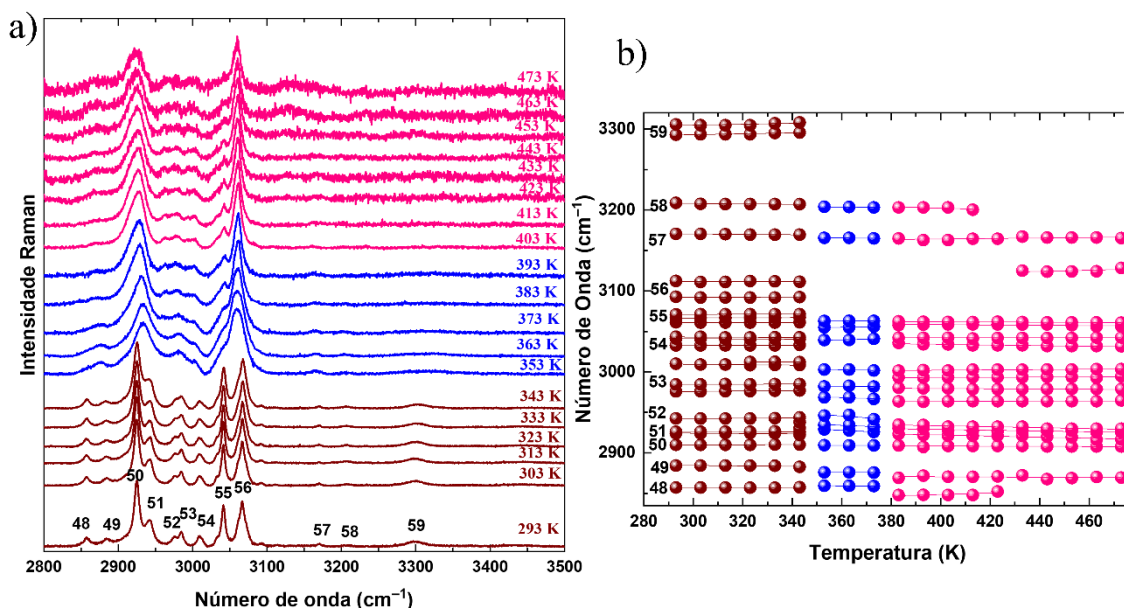


Figura 38 – (a) Evolução de espectros Raman e (b) número de onda vs temperatura do cristal de Phe-Ala.2H<sub>2</sub>O sob altas temperaturas na região de 2800 – 3500 cm<sup>-1</sup>.

A banda 54, centrada em 3009 cm<sup>-1</sup>, foi atribuída a estiramentos de grupos CH do anel aromático, apresenta uma descontinuidade e em seguida passa a se deslocar para menores números de onda em 353 K. Além disso, após 403 K ela apresenta uma divisão, que pode ser visto tanto na Figura 38(a) quanto na região em rosa da Figura 38(b). As bandas 55 e 56, localizadas em 3040 e 3066 cm<sup>-1</sup>, respectivamente, foram atribuídas a estiramentos do anel aromático (SILVA et al., 2018) e estiramentos dos grupos NH e NH<sub>3</sub>, respectivamente. Após 353 K essas duas bandas se sobrepõem, além disso, um ombro que estava ao lado da banda 55, em 3033 cm<sup>-1</sup>, atribuída a um estiramento do anel aromático (SILVA et al., 2018), se torna mais definida e se separa da banda resultante da sobreposição das bandas 55 e 56.

A banda 57, centrada em 3171 cm<sup>-1</sup>, foi atribuída a estiramentos do grupo NH<sub>3</sub>, ela apresenta um suave deslocamento para menores números de onda, e após 453 K, apresenta um alargamento. O grupo NH<sub>3</sub> se destaca por realizar ligações de hidrogênio, estando assim, diretamente relacionado à formação da estrutura tubular da Phe-Ala.2H<sub>2</sub>O. A banda 58, está centrada em 3207 cm<sup>-1</sup>, foi atribuída a estiramentos do grupo NH<sub>3</sub>. Assim como a banda 57, a banda 58 apresenta uma leve tendência ao deslocamento para menores números de onda, porém, em 433 K, ela desaparece. Já a banda 59, ajustada por dois modos, foi atribuída ao estiramento das moléculas de água. Após 373 K, temperatura de ebulição da água em condições normais de pressão, essa banda desaparece, indicando

assim a saída das moléculas de água. Vale destacar que as moléculas de água são intermediárias das ligações de hidrogênio realizadas e, conseqüentemente, da forma tubular adquirida pela Phe-Ala.2H<sub>2</sub>O. Portanto, após a saída delas, é esperado que boa parte das ligações de hidrogênio sejam desfeitas, causando uma desestruturação na estrutura tubular e, conseqüentemente, um estado de desordem.

## Conclusões da Parte I

Nesta primeira parte foram estudados os cristais de Phe-Ala.2H<sub>2</sub>O em condições ambientes e a sua estabilidade tanto em altas pressões (até ~ 7 GPa), quanto em altas temperaturas (até ~ 473 K). Em condições ambientes foram realizados experimentos de micrografia de emissão de campo (MEV-FEG), onde foi observado que o cristal crescido apresenta uma forma retangular distinta, caracterizada por um aglomerado compactado exibindo uma superfície retangular rugosa. Além disso, através do experimento de difração de raios X foi determinada a fase do material, e através do método de Rietveld foi determinada a fase dos cristais de Phe-Ala.2H<sub>2</sub>O (ortorrômbica:  $P2_12_12_1$ ), bem como os parâmetros de rede. Ademais, com auxílio da teoria do funcional da densidade (*DFT*) as atribuições dos modos normais de vibração foram realizadas tanto para os modos Raman quanto os modos infravermelho.

Foram realizados experimentos de Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC) e análise termogravimétrica (TG), dos quais foram observados quatro eventos: o primeiro iniciando a 358 K, o segundo a 392 K, o terceiro a 405 K e o último a 519 K. Esses eventos indicam que a saída das moléculas de água ocorre de forma gradual. Algumas moléculas de água, fortemente ligadas, começam a evaporar no segundo evento, iniciado a 392 K, corroborando o que foi observado no experimento de espectroscopia Raman com variação de temperatura.

O estudo do cristal de Phe-Ala.2H<sub>2</sub>O sob altas pressões foi realizado utilizando espectroscopia Raman, onde a pressão foi aplicada da pressão ambiente até cerca de 7 GPa. Mudanças notáveis são observadas no comportamento do anel aromático e do grupo CH<sub>3</sub> dentro da estrutura tubular. Essas modificações indicam que a pressão afeta tanto a estrutura tubular quanto a conformação molecular, sugerindo mudanças conformacionais nos intervalos de pressão de 2,6–3,0 e 5,0–5,1 GPa, além de uma transição de fase estrutural entre 0,4 e 1,0 GPa. O comportamento de certos modos sugere alterações na estrutura tubular. Inicialmente, a estrutura tubular do sistema exibe um padrão retangular, mas as mudanças observadas nos modos de baixa frequência e o comportamento de um modo associado ao estiramento NH, indiretamente ligado à ligação de hidrogênio, indicam modificações nesse padrão estrutural. Em pressões de até 1,0 GPa, alguns modos exibem deslocamentos para menores números de onda, possivelmente acompanhados de um pequeno enfraquecimento de certas ligações de hidrogênio. Esse fenômeno induz desordem dentro da rede cristalina, como evidenciado pela diminuição da intensidade dos

modos de rede além desse limite de pressão. À medida que a pressão é aplicada, até 5,0 GPa, a intensidade dos modos diminui, acompanhada por uma redução na relação sinal-ruído, conforme esperado. Esse fenômeno ocorre porque a aplicação de pressão leva a uma diminuição do volume da célula unitária, provocando a reorganização das moléculas dentro dela, induzindo, assim, desordem. Uma possível transição de fase em baixa pressão, indicada principalmente por alterações nos modos em menores números de onda, requer investigação adicional através de medições de difração de raios X para validar sua ocorrência.

O estudo do cristal de Phe-Ala.2H<sub>2</sub>O sob altas temperaturas foi realizado utilizando espectroscopia Raman, onde a amostra foi aquecida da temperatura ambiente até 473 K. Foram observadas três regiões com diferentes características espectroscópicas, sendo elas nos intervalos de 293 – 343 K, 353 – 393 K e 403 – 473 K. Quando o experimento chega à temperatura de 353 K ocorre a ebulição das moléculas de água, intermediárias de boa parte das ligações de hidrogênio que são responsáveis pela estrutura tubular realizada pela molécula de Phe-Ala.2H<sub>2</sub>O. A saída das moléculas de água não ocorre bruscamente, como pode ser notado nos espectros Raman, então durante o aumento da temperatura, possivelmente ocorre uma desordem na estrutura, pois boa parte das ligações de hidrogênio estará sendo quebrada. Isto se reflete nos modos da rede, que aparentemente desaparecem, no alargamento das bandas, desaparecimento de bandas, surgimento de novas bandas, além do comportamento anarmônico apresentado por algumas bandas. Como exemplos temos as bandas 39 e 40 sobrepostas, da banda 42 e das bandas 57 e 58, bandas estas que estão diretamente relacionados com as ligações de hidrogênio ou foram atribuídas a vibrações de grupos que estão contidos no interior da estrutura tubular. A partir de 403 K podemos observar tanto nos modos de rede como nos modos internos uma tentativa de ordenação realizada pelo material, onde algumas bandas apresentam um aumento da intensidade, bem como o surgimento de algumas bandas. Isso ocorre pelo simples fato de a molécula tender para seu estado de menor energia, fazendo assim uma tentativa de ordenação. Após a temperatura de 473 K não foi possível mais obter espectros Raman pois a amostra degradou-se.

## **Parte II: Ácido Araquídico (forma C)**

## 7 Introdução

Os ácidos graxos (AGs) são compostos orgânicos que apresentam compatibilidade com a pele e baixa toxicidade. Eles desempenham um papel fundamental no organismo humano, fazendo parte da estrutura da membrana celular. Formados por uma cadeia de hidrocarbonetos com um grupo carboxila ( $-\text{COOH}$ ) em uma de suas extremidades, podem ser classificados como insaturados, quando apresentam uma ou mais insaturações na sua cadeia de hidrocarbonetos, ou saturados, quando não apresentam nenhuma insaturação (ALBAHRANI et al., 2019; BRUNORO COSTA; GOUVEIA PELUZIO, 2008; MOREIRA, 2014; RAMALHO; SUAREZ, 2013).

Uma característica importante desses compostos é a capacidade de se cristalizar em diferentes formas dependendo da condição a que seu crescimento é submetido. Essa propriedade é chamada de polimorfismo que se refere às diferentes formas que uma molécula pode ocupar as estruturas cristalinas (SILVA et al., 2015, 2019; SILVA JUNIOR et al., 2018). Até onde se sabe foram observados sete polimorfos para AGs saturados pares (MORENO et al., 2007; MORENO-CALVO et al., 2009, 2010).

O ácido eicosanóico, comumente chamado de ácido araquídico (AA), é um AG que apresenta 20 carbonos na sua cadeia de hidrocarbonetos e, como todo AG, apresenta polimorfismo. O AA foi estudado junto com um oligossacarídeo para o transporte de drogas cancerígenas (TERMSARASAB et al., 2013). Ademais, ele foi combinado com bacteriófago e hidroxapatita mineral para combater o biofilme de *Xanthomonas campestris pv campestris* (PAPAIANNI et al., 2020). Além disso, estudos de computação quântica foram realizados para obter o espectro NIR desse material e através desses resultados foi realizado a atribuição dos modos de vibração nessa região (GRABSKA et al., 2018). O AA também foi estudado em relação ao risco de diabetes tipo 2, e foi observado que concentrações mais elevadas desse AG estão associadas a um menor risco de diabetes (FRETTS et al., 2019). Além disso, estudos comprovaram que porcentagens elevadas de AGs de cadeia longa no organismo estão associadas a resultados positivos para a saúde cardiovascular (LIU et al., 2024).

Devido à sua capacidade de cristalização, os AGs têm sido amplamente estudados, com pesquisas focadas em sua morfologia de crescimento, estabilidade, polimorfismo e politipismo. Estudos para compreender a estabilidade e o comportamento de AGs sob condições extremas já foram realizados, como exemplos, o ácido esteárico (forma C), o

ácido palmítico (forma C) e o ácido láurico (forma C) foram estudados sob altas pressões. Além disso, os ácidos cáprico, láurico, mirístico, palmítico e esteárico na forma C também foram estudados em baixas temperaturas (ALBAHRANI et al., 2019; DE SOUSA et al., 2010, 2012, 2015a, 2016; MIRANDA et al., 2019; P. GURGEL et al., 2023b; SANTOS SOUZA et al., 2020a).

Com o objetivo de aprofundar a compreensão sobre o comportamento e a estabilidade do ácido eicosanóico (AA), além de contribuir para os estudos existentes na literatura, este trabalho apresenta uma investigação do AA tanto em condições ambientes quanto sob condições extremas de pressão e temperatura. Foram realizados experimentos de difração de raios X com refinamento pelo método de Rietveld. Adicionalmente, foram obtidos espectros Raman em condições ambientes e também sob variação de temperatura e pressão, respectivamente

Esta segunda parte é composta por seis capítulos. No capítulo 8, é apresentada uma introdução sobre a amostra. No capítulo 9, são detalhadas as condições dos experimentos realizados com o ácido araquídico (AA) na forma C. Os resultados obtidos em condições ambientes, incluindo microscopia eletrônica de varredura (FEG), difração de raios X (DRX), análises de espectroscopia infravermelho e espectroscopia Raman em condições ambientes, com atribuição de modos realizadas através da literatura, são discutidos no capítulo 10. Nos capítulos 11 e 12, são apresentados os resultados obtidos sob altas pressões e baixas temperaturas, respectivamente. Por fim, as conclusões desta segunda parte são expostas.

## 8 Ácido Graxo

Ácidos graxos (AGs) são moléculas orgânicas que apresentam uma cadeia de hidrocarbonetos com um grupo carboxila ( $-\text{COOH}$ ) em uma de suas extremidades, como relatado, o que confere um caráter polar à molécula, e um grupo metil na outra extremidade, que contribui para seu caráter apolar. Quando ligados a um álcool, formam lipídeos que, junto com o colesterol, fazem parte da membrana celular, responsável por selecionar os nutrientes que entram na célula. Além disso, os AGs são fontes essenciais de energia, sendo armazenados no organismo como triacilgliceróis, ou gorduras neutras, no tecido adiposo, de onde são mobilizados para suprir as necessidades energéticas de células ou do corpo como um todo. Outra função importante dos ácidos graxos é servirem como unidades básicas de construção dos fosfolipídios e glicolipídios, moléculas anfipáticas que são componentes das membranas celulares. Além disso, derivados de ácidos graxos atuam como hormônios e mensageiros intracelulares. Como é possível notar, o organismo humano necessita de ácidos graxos para seu bom funcionamento, porém, não é capaz de produzi-los, sendo necessário obtê-los através da ingestão de alimentos como leite e derivados, que são ricos em ácido mirístico, óleo de palma, que é rico em ácido palmítico, e óleo de buriti, que contém ácido araquídico, ácido palmítico, ácido oleico, entre outros (BERG et al., [s.d.]; BRUNORO COSTA; GOUVEIA PELUZIO, 2008; MARTIN; SAMBLES, 1990; MOREIRA, 2014; SERRA et al., 2019).

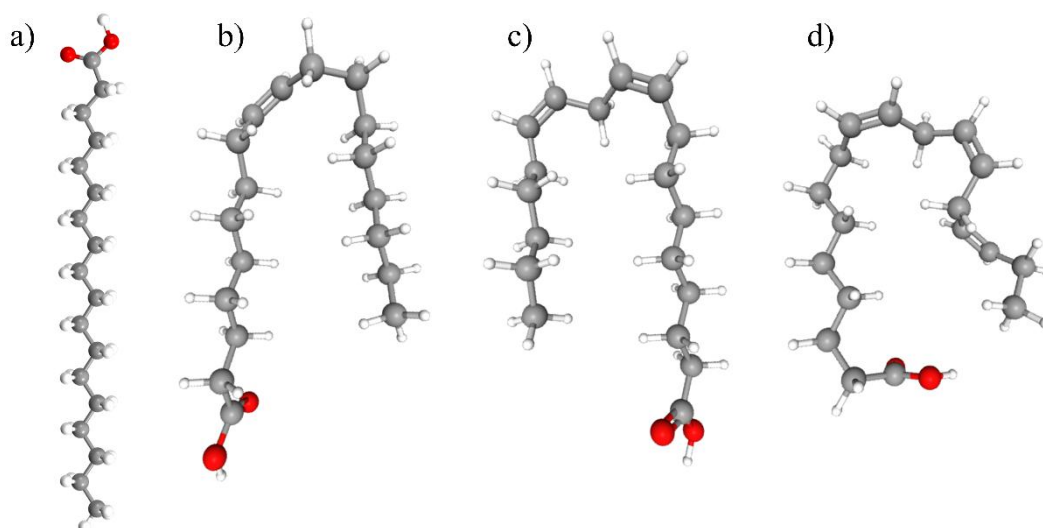


Figura 39 – Comparação entre o (a) ácido esteárico (C18), (b) ácido oléico, (c) ácido linoléico e (d) ácido linolênico, mostrando a deformação da cadeia de ácido graxo com a quantidade de insaturações. Na representação, átomos de carbono estão em cinza, oxigênio em vermelho e hidrogênio em branco.

Na natureza, encontram-se ácidos graxos (AGs) com cadeias de hidrocarbonetos que podem ter tanto um número par quanto ímpar de átomos de carbono, sendo mais comum encontrar aqueles com números pares. Eles podem ser classificados como AGs saturados, que apresentam somente ligações simples na sua cadeia de hidrocarboneto, como o ácido cáprico (C10:0), ácido láurico (C12:0) e o ácido palmítico (C16:0); e insaturados, que apresentam uma ou mais insaturações na sua cadeia, como o ácido oléico (C18:1) e o ácido linoléico (C18:3). Vale destacar que, quanto maior o número de insaturações na cadeia, mais deformada será a estrutura do ácido graxo (Figura 39) (BRUNORO COSTA; GOUVEIA PELUZIO, 2008; DEMBITSKY; KUKLEV, 2017; RAMALHO; SUAREZ, 2013).

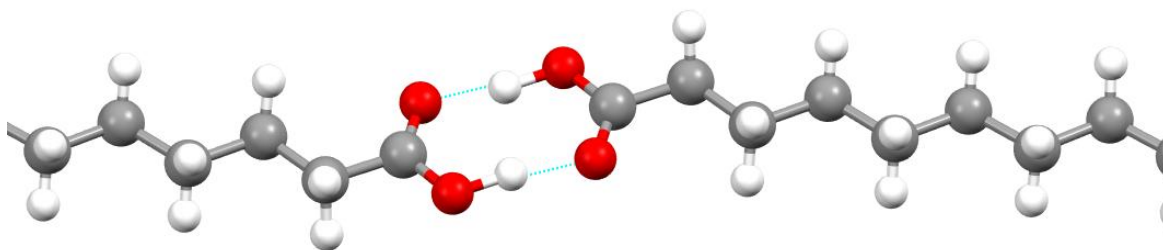


Figura 40 – Conformação all-trans. Na representação, átomos de carbono estão em cinza, oxigênio em vermelho e hidrogênio em branco.

Os ácidos graxos têm sido estudados devido à sua capacidade de cristalização, o que levou a pesquisas sobre sua morfologia de crescimento, estabilidade, polimorfismo e politipismo. Essas propriedades são importantes, pois estão intimamente relacionadas à sua conformação molecular (BRUNORO COSTA; GOUVEIA PELUZIO, 2008; DEMBITSKY; KUKLEV, 2017; RAMALHO; SUAREZ, 2013).

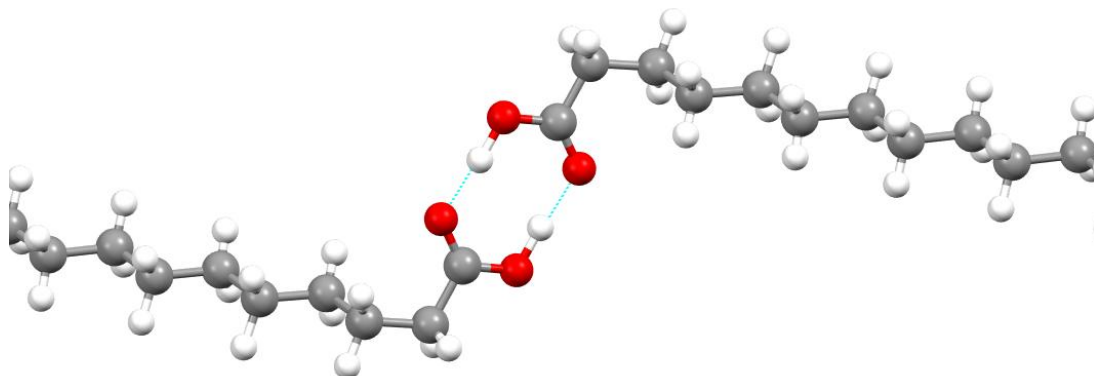


Figura 41 – Conformação gauche. Na representação, átomos de carbono estão em cinza, oxigênio em vermelho e hidrogênio em branco.

Uma propriedade importante que os ácidos graxos possuem é o polimorfismo, que se caracteriza pelo fato de que várias formas de uma molécula poderem ocupar diferentes estruturas cristalinas. Existem alguns exemplos de polimorfos de ácidos graxos, como o ácido esteárico (AE), que pode ser encontrado nas formas A triclínica, B monoclínica e C monoclínica, onde o que diferencia uma forma da outra é somente a maneira como as ligações de hidrogênio das moléculas de AE são estruturadas, ou seja, a conformação das moléculas. É possível encontrar AGs saturados pares em duas conformações distintas: *all-trans* (Figura 40), que ocorre quando a cadeia de hidrocarbonetos está no mesmo plano que os dímeros e *gauche* (Figura 41) que, para os ácidos graxo saturados pares, se trata de uma torção de aproximadamente  $68^\circ$  entre os carbonos C2 e C3. Até onde se sabe, foram encontrados sete tipos de polimorfos distintos para ácidos graxos pares, eles são: A, A<sub>super</sub>, B<sub>o</sub>, B<sub>m</sub>, C, E<sub>o</sub> e E<sub>m</sub>. Outra propriedade importante para os AGs é o politipismo, que ocorre quando uma molécula com a mesma conformação ocupa estruturas cristalinas diferentes, como exemplo, é possível destacar as formas B e E de ácidos graxos saturados pares, que podem ser encontradas tanto em uma estrutura monoclínica (B<sub>m</sub> e E<sub>m</sub>) como numa estrutura ortorrômbica (B<sub>o</sub> e E<sub>o</sub>) (Figura 42) (KOBAYASHI; KOBAYASHI; TADOKORO, 1984; MORENO et al., 2007; MORENO-CALVO et al., 2009, 2010).

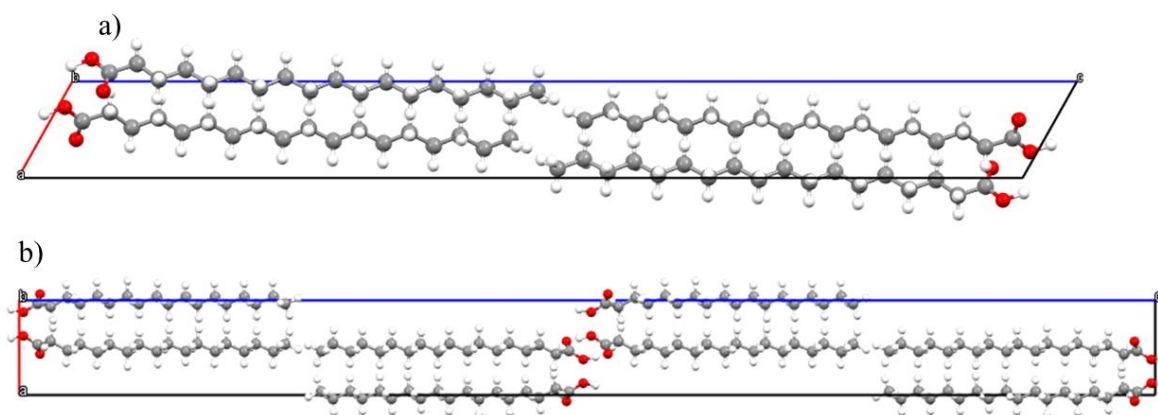


Figura 42 – Politipos do ácido esteárico na forma a) E<sub>m</sub> e b) E<sub>o</sub>. Na representação, átomos de carbono estão em cinza, oxigênio em vermelho e hidrogênio em branco.

Uma outra característica importante dos AGs é que quando aquecidos até sua temperatura de fusão, não importando a forma em que esteja, ao ser resfriado e recristalizado ele sempre assumirá a forma C monoclínica. Um detalhe importante é que a temperatura de fusão dos AGs varia dependendo do tamanho da sua cadeia de

hidrocarbonetos (quanto maior a cadeia, maior a temperatura de fusão) como é possível ver na Tabela 5 (MORENO et al., 2007; MORENO-CALVO et al., 2009, 2010).

Tabela 5 – Temperatura de fusão de alguns ácidos graxos saturados par (MORENO et al., 2007).

Ácido Graxo	Temperatura de fusão (K)
Ácido decanóico (C10)	303,8
Ácido dodecanóico (12)	316,2
Ácido tetradecanóico (C14)	326,5
Ácido hexadecanóico (C16)	334,7
Ácido octadecanóico (C18)	342,4
Ácido eicosanóico (C20)	347,6

Como relatado, um exemplo de ácido graxo de cadeia longa, saturado e par é o ácido eicosanóico (Figura 43). Comumente conhecido como ácido araquídico (AA), possui fórmula química  $C_{20}H_{40}O_2$ , massa molar de 312,53 g/mol e temperatura de fusão de 347,6 K. Ele pode ser encontrado no óleo de cupuaçu, óleo de kusum, óleo de buriti, óleo de semente de maracujá, óleo de andiroba, óleo de patauí, óleo de castanha do Pará, entre outros [46].

Martin *et al.* (MARTIN; SAMBLES, 1990) estudaram guias de onda à base de filmes de *Langmuir* de ácido eicosanóico. Os filmes foram depositados sobre um filme fino de prata que foi depositado através de evaporação lenta em uma pirâmide de vidro truncada de alto índice de refração. Essa geometria permite o estudo da refletividade dependente do ângulo para dois planos ortogonais de incidência. Ao utilizar radiação TE (s-polarizada) e TM (p-polarizada) e comparando as curvas de refletividade resultantes com as previsões da teoria de Fresnel, é possível caracterizar completamente a espessura da camada do filme de Langmuir-Blodgett (LB). Foi observado que as propriedades ópticas das multicamadas LB variam com a pressão de deposição, e, logo abaixo da pressão limite de 26 mN/m, a inclinação molecular parece ser de cerca de 9° em relação à normal do substrato.

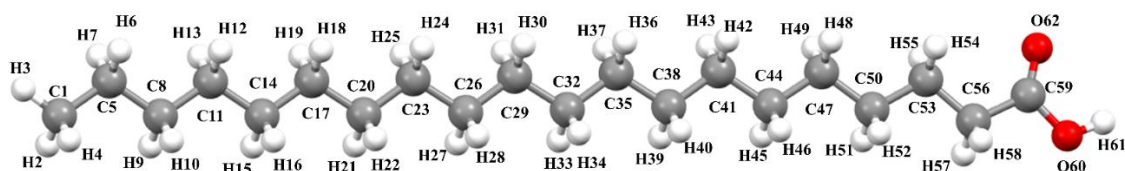


Figura 43 – Molécula de AA fornecido pelo Mercury. Na representação, átomos de carbono estão em cinza, oxigênio em vermelho e hidrogênio em branco.

Grabska *et al.* (GRABSKA et al., 2018) realizaram um estudo computacional utilizando cálculos quânticos para simular espectros NIR (*Near Infrared Spectroscopy*), que analisa a absorção de luz na faixa de 780 a 2500 nanômetros, para diferentes ácidos graxos, incluindo o ácido eicosanóico. Para reproduzir com precisão as características espectrais relacionadas à saturação do ácido graxo, os autores aplicaram a teoria de perturbação de segunda ordem vibracional (DVPT2), que considera os efeitos anarmônicos, ou seja, desvios das aproximações harmônicas simplificadas na vibração molecular. Eles obtiveram espectros na faixa de 4000 a 7500  $\text{cm}^{-1}$  e realizaram a atribuição dos modos normais de vibração correspondentes a essa região espectral.

Papaianni *et al.* (PAPAIANNI et al., 2020) estudaram bacteriófago, hidroxapatita mineral (HA) e ácido araquídico contra o biofilme de *Xanthomonas campestris* pv *campestris*, uma bactéria Gram-negativa que causa a doença da podridão negra em crucíferas como brócolis, repolho, entre outros. Os pesquisadores observaram que a combinação de HA+AA+bacteriófago interfere nas vias metabólicas envolvidas na formação do biofilme. A partir disso, essas vias alteradas podem se tornar alvos para o tratamento do biofilme bacteriano, além de fornecer uma indicação da eficácia do tratamento.

Termsarasab *et al.* (TERMSARASAB et al., 2013) estudaram o AA conjugado à cadeia principal do oligossacarídeo quitosana (CSO) para desenvolver um derivado anfifílico do CSO que produziria nanopartículas automontadas em solução aquosa que seria utilizada para transportar doxorrubicina. Ao final, eles concluíram que essas nanopartículas podem ser um promissor transportador de drogas anticâncer.

Além disso, Fretts *et al.* (FRETTS et al., 2019) estudaram a influência de ácidos graxos de cadeia longa, C20 – C24, ao risco de diabetes tipo 2 e observaram que concentrações mais elevadas desses AGs estão associadas a um menor risco de diabetes. Outro estudo de AGs de cadeia longa foi realizado por Liu *et al.* (LIU et al., 2024) onde

eles observaram que porcentagens elevadas desses AGs no organismo estão associadas a resultados positivos para a saúde cardiovascular.

Cardoso *et al.* (CARDOSO et al., 2023) sintetizaram uma forma inédita do ácido eicosanóico, denominada forma B<sub>m</sub>, utilizando o método de evaporação lenta com cetona como solvente. Eles investigaram essa nova estrutura e suas propriedades vibracionais por meio de difração de raios X e espalhamento Raman polarizado. Além disso, foram empregadas superfícies de Hirshfeld para analisar as interações intermoleculares a temperaturas de 100 e 300 K. Os resultados mostraram que o cristal mantém sua simetria e estabilidade estrutural mesmo a baixas temperaturas, com todas as moléculas adotando uma configuração gauche.

Sousa *et al.* (DE SOUSA et al., 2016) estudaram como o ácido palmítico (forma C) se comporta com a redução de temperatura. Com o auxílio de análises de difração de raios X, DSC, DFT e espectroscopia Raman eles identificaram uma possível transição de fase em torno de 200 K e realizaram a atribuição de modos do espectro Raman sob condições ambientes.

Souza *et al.* (SANTOS SOUZA et al., 2020a) estudaram o comportamento do cristal de ácido láurico (forma C) em baixas temperaturas, até 38 K, e observaram mudanças tanto nos espectros Raman quanto nos padrões de difração. Eles concluíram que o resfriamento induziu uma mudança de simetria na rede cristalina do ácido dodecanóico, além de alterar a orientação do grupo carboxila de trans para gauche.

Além disso, Gurgel *et al.* (P. GURGEL et al., 2023b) estudaram o cristal de ácido decanóico (ácido cáprico (AC)) também em baixas temperaturas. Durante o resfriamento, o cristal de AC passou por algumas transições de fase, incluindo mudanças conformacionais e estruturais, como a transição da estrutura monoclinica (forma C) para uma estrutura triclinica (forma A), e posteriormente para outro polimorfo em temperaturas mais baixas.

O estudo da estabilidade do cristal de ácido láurico (forma C) sob altas pressões foi realizado por Albahrani *et al.* (ALBAHRANI et al., 2019). Eles submetem o AL a altas pressões até 25 GPa e apesar das mudanças nos modos vibracionais Raman, eles observaram somente uma mudança contínua, porém, sem transição de fase.

Sousa *et al.* (DE SOUSA et al., 2010) estudaram a estabilidade do cristal de ácido esteárico (forma C) sob altas pressões, onde foram observadas três possíveis mudanças de fase, a primeira entre 0,8 e 1,2 GPa, a segunda em aproximadamente 2,47 GPa e a terceira entre 3,3 e 3,8 GPa, onde esta última foi interpretada como uma mudança de fase estrutural.

Além destes, o ácido palmítico (forma C) também foi estudado sob altas pressões por Sousa *et al.* (DE SOUSA et al., 2012). O AP foi submetido a altas pressões até 21 GPa e foram observadas quatro regiões com mudanças: a primeira entre 0,0 e 1,0 GPa; a segunda entre 3,0 e 5,0 GPa; a terceira entre 8,0 e 11,3 GPa; e a última em 14,0–15,4 GPa. Algumas dessas mudanças foram classificadas como mudanças de fase estrutural devido às fortes mudanças espectrais nos modos CH<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub> e modos da rede.

Neste trabalho, é apresentado um estudo do AA em condições ambientes e variando os parâmetros termodinâmicos de pressão e temperatura. Em condições ambientes foram realizados experimentos de difração de raios X (DRX) e o resultado foi refinado utilizando o método Rietveld, ademais experimentos de infravermelho (IR) e Raman em condições ambientes também foram realizados. Experimentos de Raman em altas pressões e baixas temperaturas foram ainda realizados.

## 9 Seção Experimental

### 9.1 Crescimento do cristal

De acordo com Moreno *et al.* (MORENO *et al.*, 2007), ao aquecer um ácido carboxílico até sua temperatura de fusão e deixá-lo resfriar naturalmente, ele se recrystalizará na forma C, que é a forma mais comum de se encontrar os ácidos graxos. Nesse contexto, o cristal de AA na forma C foi obtido através do aquecimento e posterior resfriamento da amostra. O AA utilizado neste trabalho foi fornecido pela *SIGMA-ALDRICH* (código A3631) com pureza maior ou igual à 99,0 % (Figura 44). O aquecimento da amostra se deu com um sistema de altas temperaturas CCR1000 da *Linkam* do Laboratório de Espectroscopia Vibracional e Altas Pressões da UFPa (Figura 15). O AA foi depositado no cadinho e aquecido até 347,6 K. Em seguida o sistema foi resfriado para 273 K até a total recrystalização da amostra.

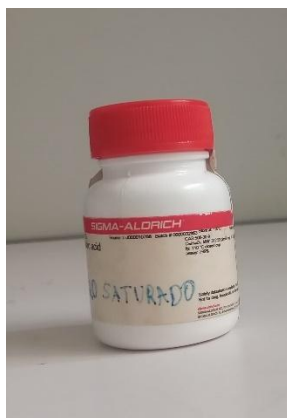


Figura 44 – A3631 – Sigma-Aldrich com pureza  $\geq 99,0\%$ .

### 9.2 Microscopia Eletrônica De Varredura De Alta Resolução (MEV-FEG)

A análise superficial morfológica das amostras por microscopia eletrônica de varredura de alta resolução (MEV-FEG) foi realizada utilizando um microscópio eletrônico de varredura de alta resolução (MEV-FEG), do modelo MIRA 3, da TESCAN Brasil. (Figura 8), localizado no Laboratório de Microscopia Eletrônica, do Museu Paraense Emílio Goeldi (LME). Foi utilizada uma tensão de 5,0 kV e uma distância de trabalho de aproximadamente 10 mm.

Para o processo de metalização as amostras foram colocadas sob uma fita de carbono e em seguida, durante o processo de metalização uma fina camada de uma liga,

ouro/paládio de 20 nm, é pulverizada sobre as amostras. Para isso, utilizou-se uma Metalizadora (*QUORUM TECHNOLOGIES, SC7620*).

### **9.3 Difração de raios X**

O experimento foi realizado no Laboratório de Difração de Raios X do Departamento de Física da Universidade Federal do Ceará. Para obter o difratograma do cristal de AA na forma C foi utilizado o difratômetro de raios X da *Bruker*, modelo *D8 Advance* (Figura 9), operando com a linha de radiação  $K_{\alpha}$  do cobre, com comprimento de onda igual 1,54 Å. O padrão foi obtido na região angular de 5-45° (em  $2\theta$ ), com passo angular de 0,02° por segundo em modo contínuo.

### **9.4 Espectroscopia Infravermelha**

O experimento de infravermelho foi realizado no do Laboratório de Espectroscopia Vibracional e Altas Pressões do Programa de Pós-Graduação em Física da UFPA. Foi utilizado o espectrômetro a vácuo FT-IR *VERTEX 70v* da *BRUKER* (Figura 11). O experimento foi realizado no modo ATR, com 256 *scans* e 4 de resolução, a medida do espectro foi realizada no intervalo de 4000 – 400  $\text{cm}^{-1}$ .

### **9.5 Espectroscopia Raman em condições ambiente**

O experimento de espectroscopia Raman em condições ambientes foi realizado no Laboratório de Espectroscopia Vibracional e Altas Pressões do Programa de Pós-Graduação em Física da Universidade Federal do Pará. Os espectros Raman do cristal de AA na forma C foi medido com a utilização do espectrômetro Raman da *Jobin-Yvon* modelo T64000 da *Horiba* (Figura 46), usando a geometria retro espalhamento (*back-scattering*), acoplado a um detector CCD (*Charge-Coupled Device*) resfriado a nitrogênio líquido, no modo triplo e com a fenda ajustada para se obter uma resolução de 2  $\text{cm}^{-1}$ . Um microscópio da marca Olympus BX41, que é acoplado com uma lente de aumento de 20x de distância focal de 20,5 nm, foi utilizado para focar o *laser* na amostra.



Figura 45 – Espectrômetro Raman T64000 da Horiba.

Para o experimento foi utilizado a amostra macerada do cristal de AA, o *laser* utilizado foi o de criptônio *Coherent Innova modelo 70c spectrum* emitindo na linha 514 nm (Figura 47), com potência de 50 mW na fonte. Foram realizadas medidas em duas regiões espectrais:  $20\text{-}1800\text{ cm}^{-1}$  e  $2700\text{-}3500\text{ cm}^{-1}$  com tempo de aquisição de 90s e 5 acumulações.



Figura 46 – Fonte de laser Coherent Innova modelo 70c spectrum com linha de laser 514 nm.

## 9.6 Espectroscopia Raman em baixas temperaturas

O experimento de Raman em baixas temperaturas foi realizado no Laboratório de Altas Pressões (LAP) do Programa de Pós-Graduação em Física da Universidade Federal do Ceará. Os espectros Raman foram obtidos utilizando o espectrômetro Raman *Jobin Yvon* modelo T64000 da Horiba (Figura 17), o laser utilizado foi o de criptônio *Coherent Innova modelo 70c spectrum* emitindo na linha 514 nm (Figura 47)

Para baixar a temperatura foi utilizado um criostato modelo DE202S da *Air Products and Chemicals Inc.* (Figura 48), acoplado a um sistema de alto vácuo modelo E2M8 da *Edwards Vacuum Ltda.* Para refrigerar o criostato foi utilizado um sistema de ciclo fechado de hélio contínuo da *Air Products and Chemical Inc.* modelo 0-10000HR.

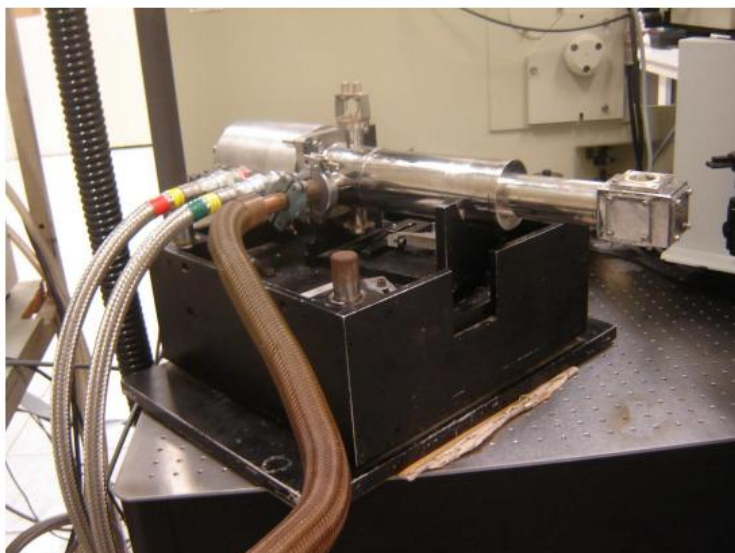


Figura 47 – DE202S da *Air Products and Chemicals Inc.*

O experimento foi realizado no cristal de AA onde o mesmo foi resfriado da temperatura ambiente (295 K) até a temperatura de 10 K. A temperatura foi medida utilizando um termopar do tipo T ligado a um controlador de temperatura Lakeshore modelo 330 cuja precisão é de  $\pm 0,1$  K.

### 9.7 Espectroscopia Raman em altas pressões

Para o experimento de altas pressões do cristal de AA na forma C foi utilizada a célula de bigorna de diamantes *Diacell®  $\mu$ ScopeDAC-HT (S)* (Figura 49), cujos diamantes possuem o diâmetro do *culet* de 500  $\mu$ m.



Figura 48 – Célula de bigorna de diamantes *Diacell®  $\mu$ ScopeDAC-HT (S)* em algumas perspectivas.

Para obtenção dos espectros foi utilizado o espectrômetro Raman da *Jobin-Yvon* modelo T64000 da *Horiba* (Figura 46), usando a geometria retro espalhamento (*back-scattering*), acoplado a um detector CCD (*Charge-Coupled Device*) resfriado a nitrogênio líquido.

O laser utilizado foi o de argônio-criptônio *Coherent Innova modelo 70c spectrum* emitindo na linha 514 nm (Figura 47) com potência de 80 mW no controlador e 3.4 mW na amostra, com tempo de aquisição de 100s e 3 acumulações.

Na montagem da célula de pressão foi realizada uma indentação da gaxeta que consiste em um furo no centro da indentação com o auxílio de uma microfuradeira *Boehler microDriller*, da *EasyLAB* (Figura 19), cujo buraco possuía um diâmetro de 150  $\mu\text{m}$ .

$$P(\omega) = \frac{\omega_{Ri} - \omega_{Ri}^0}{7,535} \quad (8)$$

Após furada, a gaxeta foi alinhada no *culet* do diamante e dentro do furo foram adicionados alguns pedaços de rubi, que são usados para aferir a pressão dentro da célula, já que o valor da fluorescência do rubi varia linearmente com o valor de pressão de acordo com a Eq. (8). Nessa equação,  $\omega_{Ri}^0$  representa a posição (ou frequência) da luminescência do rubi sem pressão aplicada, enquanto  $\omega_{Ri}$  corresponde à posição do rubi sob a pressão que se deseja determinar. Além disso, um pedaço de cristal também foi inserido ao furo. Vale ressaltar que a amostra foi escolhida de maneira a ser a mais plana possível para proporcionar um bom espalhamento, na Figura 20 temos a forma esquemática de uma célula de pressão montada. Também foi adicionado o óleo mineral conhecido como Nujol como meio hidrostático para os dois experimentos. Este arranjo permitiu alcançar pressões de aproximadamente 7,0 GPa. Na figura 50 é possível a célula de pressão que foi para este experimento.

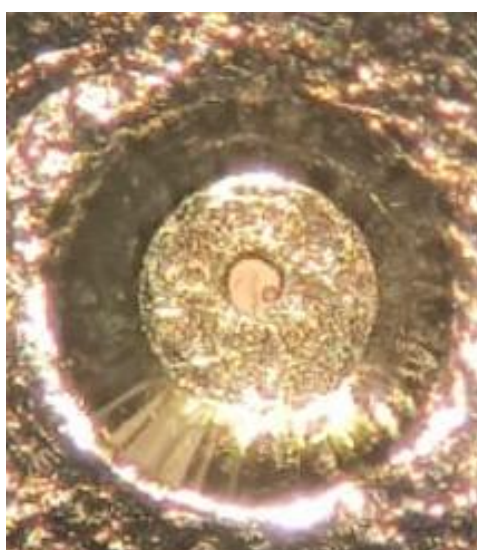


Figura 49 – Imagem da célula de pressão montada para o experimento do cristal de AA forma C.

## 10 Resultado nas Condições Ambiente

### 10.1 Microscopia Eletrônica De Varredura De Alta Resolução (MEV-FEG)

O cristal de AA na forma C foi obtido através do aquecimento e posterior resfriamento da amostra, permitindo uma recristalização livre. Isso proporcionou a formação de lamelas longitudinais cristalinas, como pode ser visto na Figura 51(a) com amplificação de 2,77 kx. Essas lamelas aparentemente se superpuseram formando blocos de cristais com morfologias irregulares internamente, porém, com superfícies planas, como pode ser visto na Figura 51(b) que apresenta magnificação de 5,54 kx. Na Figura 51(c), ampliada em 1,11 kx, é possível ver a formação do cristal a partir da superposição das lamelas longitudinais.

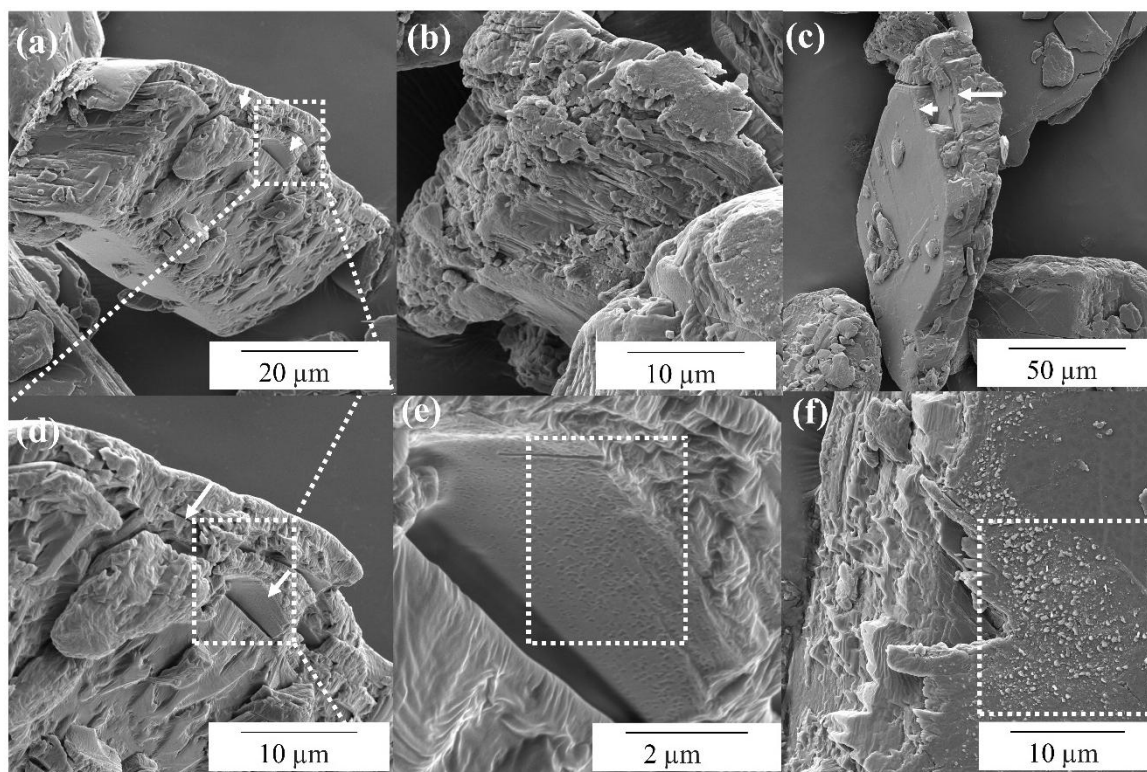


Figura 50 – Microscopia eletrônica de varredura de alta resolução (MEV-FEG) em (a) superfície do cristal de AA (b) Cristal do AA mostrando o crescimento irregular (c) cristal de AA visto de cima enfatizando a formação em blocos (d) ampliação da região pontilhada na Figura (a) aglomerados retangulares (e) ampliação da região pontilhada (em branco) presente na Figura (d) (f) aglomerado de microcristais formados na superfície dos cristais.

Na Figura 51(d), magnificada em 5,53 kx, mostram-se com mais clareza as formações cristalinas em blocos que foi citada nas figuras anteriores. A Figura 51(e), que

é uma ampliação em 27,7 kx da região tracejada em branco na Figura 51(d), mostra que essas superfícies planas apresentam regiões com poros de dimensões irregulares. Além disso, na região superficial da Figura 51(f), com ampliação de 5,53 kx, pode ser encontrado em destaque com um quadro tracejado branco uma região que apresenta microcristais que lembram rugosidades, porém, na verdade se trata da formação de microcristais.

## 10.2 Difração de Raios X

Objetivando-se confirmar a fase estrutural dos cristais de AA foi realizado um experimento de difração de raios X (DRX) de policristais como descrito na Seção 9.3. O difratograma obtido foi refinado com o auxílio do programa GSAS (TOBY, 2001), utilizando o método de Rietveld (“(International Union of Crystallography Monographs on Crystallography) R. A. Young - The Rietveld Method-Oxford University Press, USA (1995) (1)”, [s.d.]; YOUNG, 1995). O difratograma teórico utilizado para o refinamento foi obtido no banco de dados cristalográficos do *Cambridge Crystallographic Data Center* (CCDC), cujo número de deposição da ficha cristalográfica CIF é 738621 (MORENO-CALVO et al., 2009). Na Figura 52 são apresentados os padrões de difração experimental, teórico (calculado) e a diferença entre eles, onde os valores obtidos para os fatores R estão de acordo com o esperado para materiais orgânicos, dada a quantidade de planos cristalinos observadas em um difratograma deste tipo. De acordo com os resultados, é possível confirmar que o material utilizado neste trabalho é o cristal de AA na forma C, simetria monoclinica (Figura 53), pertencente ao grupo espacial  $P2_1/c$  ( $C_{2h}^5$ ) com quatro moléculas por célula unitária,  $Z=4$ .

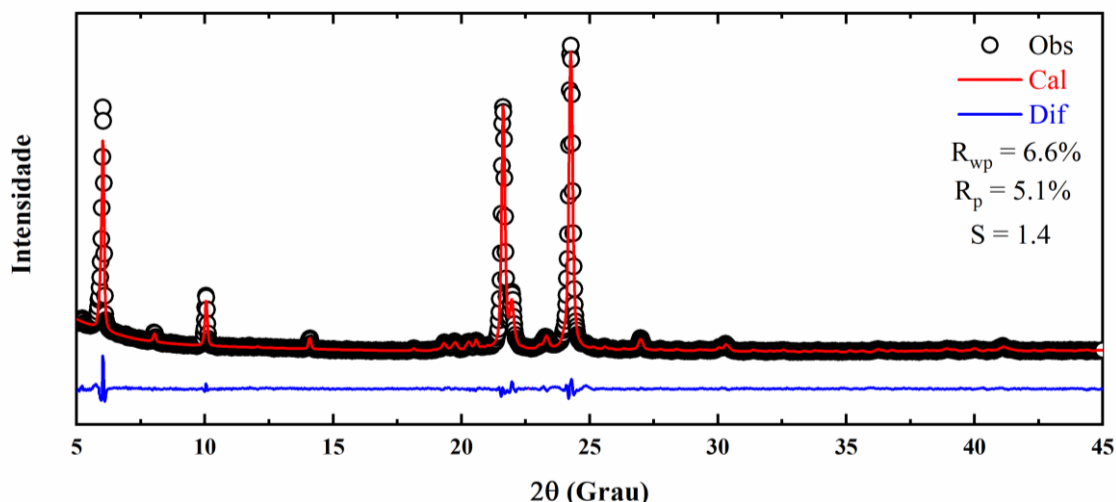


Figura 51 – Difratoograma de raios X do cristal de AA na forma C refinado pelo método Rietveld.

Os parâmetros da rede cristalina  $a$ ,  $b$  e  $c$  são iguais, respectivamente, a 44,109(3), 4,957(4) e 9,315(7) Å. O volume da célula unitária apresentou valor de 2032,911 Å<sup>3</sup> e o ângulo monoclinico  $\beta$  foi de 93,669°.

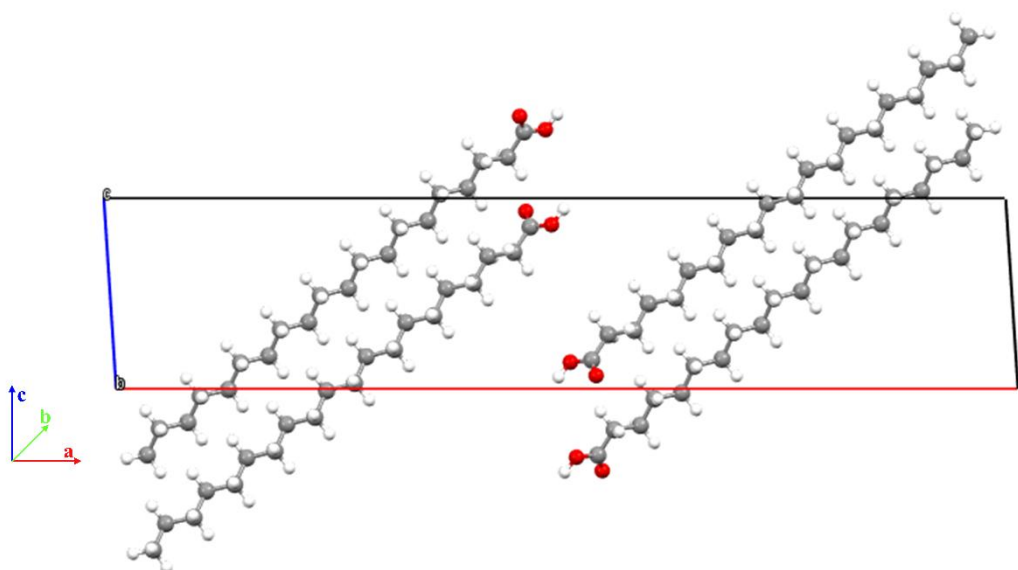


Figura 52 – Célula unitária do cristal de AA na forma C.

Um resumo dos dados cristalográficos do cristal de AA obtidos através do refinamento Rietveld pode ser visualizado na Tabela 6. Destaca-se que os ácidos graxos apresentam polimorfismo, uma propriedade que ocorre através do empacotamento de moléculas que se ligam formando dímeros através de ligações de hidrogênio (O–H...O), que possuem um padrão típico para ácidos carboxílicos, conhecidos como  $R_2^2(8)$ . Esses

dímeros podem formar duas conformações distintas para ácidos graxos: conformação *gauche* (Figura 41) e conformação *all-trans* (Figura 40). Para o caso do AA na forma C, todas as moléculas dentro da célula unitária assumem a conformação *all-trans*.

Tabela 6 – Dados estruturais do cristal de AA na forma C.

Propriedades	AA forma C [26]	AA forma C (este trabalho)
<b>Simetria</b>	Monoclínica	Monoclínica
<b>Grupo espacial</b>	$P2_1/c$ ( $C_{2h}^5$ ), $Z=4$	$P2_1/c$ ( $C_{2h}^5$ ), $Z=4$
<b>Parâmetros de rede</b>	$a = 44,1183$ , $b = 4,9650$ , $c = 9,3183$ Å	$a = 44,1177(6)$ , $b = 4,9573(6)$ , $c = 9,3152(9)$ Å
<b>Ângulos</b>	$\alpha = 90^\circ$ , $\beta = 93,69^\circ$ e $\gamma = 90^\circ$	$\alpha = 90^\circ$ , $\beta = 93,669^\circ$ , $\gamma = 90^\circ$
<b>Volume da célula</b>	2036,9 Å <sup>3</sup>	2032,911 Å <sup>3</sup>

### 10.3 Teoria de Grupos

A molécula de AA apresenta fórmula química  $C_{20}H_{60}O_2$  e seu cristal na forma C possui simetria monoclínica, grupo espacial  $C_{2h}^5$ , com quatro moléculas ( $Z = 4$ ) e 248 átomos por célula unitária. De acordo com a tabela 5A da referência (ROUSSEAU; BAUMAN; PORTO, 1981):

$$C_{2h}^5 \infty [eC_1(4)] + (d+c+b+a) C_i(2) \quad (9)$$

As posições de Wyckoff para o cristal de AA são 4e, portanto, existem somente sítios do tipo  $C_1$  que podem ser ocupados por quatro átomos. O total de sítios será obtido dividindo o número total de átomos pelo número de moléculas na célula unitária, fornecendo, portanto, 62 sítios. Por outro lado, a partir da tabela 5B da mesma referência, a representação irredutível para o sítio  $C_1$  será:

$$C_1: 3 A_g + 3 A_u + 3 B_g + 3 B_u, \quad (10)$$

Considerando os 62 sítios ocupados, a representação irredutível total dos modos normais de vibração do cristal de AA na forma C será:

$$\Gamma_{total} = 62 (3 A_g + 3 A_u + 3 B_g + 3 B_u) = 186 A_g + 186 A_u + 186 B_g + 186 B_u, \quad (11)$$

De acordo com a tabela 6E da Ref. [33], os modos de translação são:

$$\Gamma_{\text{trans}} = A_u + 2 B_u. \quad (12)$$

Subtraindo os modos de translação dos modos totais:

$$\Gamma_{\text{óticos}} = \Gamma_{\text{total}} - \Gamma_{\text{trans}} = 186 A_g + 185 A_u + 186 B_g + 184 B_u, \quad (13)$$

Portanto, o cristal de AA na forma C apresentará 741 modos óticos, entre os quais 372 serão Raman ativos e 369 modos infravermelho ativos como pode ser visto nas seguintes equações

$$\Gamma_{\text{Raman}} = 186 A_g + 186 B_g, \quad (14)$$

$$\Gamma_{\text{IR}} = 185 A_u + 184 B_u, \quad (15)$$

Tabela 7 – Tabela de caracteres para o grupo espacial  $C_{2h}^5$ .

$C_{2h}^5$	E	$C_2^z$	i	$\sigma_h$	Regras de Seleção
$A_g$	1	1	1	1	$R_z$ $\alpha_{xx}, \alpha_{yy}, \alpha_{zz}, \alpha_{xy}$
$A_u$	1	1	-1	-1	$T_z$
$B_g$	1	-1	1	-1	$R_x; R_y$ $\alpha_{xz}, \alpha_{yz}$
$B_u$	1	-1	-1	1	$T_x; T_y$

#### 10.4 Espectroscopia Infravermelha

De acordo com a teoria de grupos realizada na seção 10.3, o cristal de AA na forma C apresentará 741 modos óticos. Dentre eles, são esperados 369 modos infravermelho ativos para o cristal de AA na forma C.

Na Figura 54, é apresentado o espectro no infravermelho do cristal de ácido araquídico (AA) na forma C. Com base na literatura, foi realizada uma tentativa de atribuição dos modos vibracionais, conforme mostrado na Tabela 8.

Na região de  $400 - 700 \text{ cm}^{-1}$ , é possível observar bandas de absorção referentes a dobramento do grupo CCC, torções do grupo HOCC e estiramentos do grupo CC e OC. No intervalo de  $700 - 1000 \text{ cm}^{-1}$  as bandas de absorção são atribuídas a dobramentos e torções da cadeia, como no caso da banda em  $728 \text{ cm}^{-1}$ , além de estiramentos de grupo CC, exemplificado pela banda em  $807 \text{ cm}^{-1}$ . Também são observadas torções de grupamentos relacionados às ligações de hidrogênio, como a banda centrada em  $836 \text{ cm}^{-1}$ .

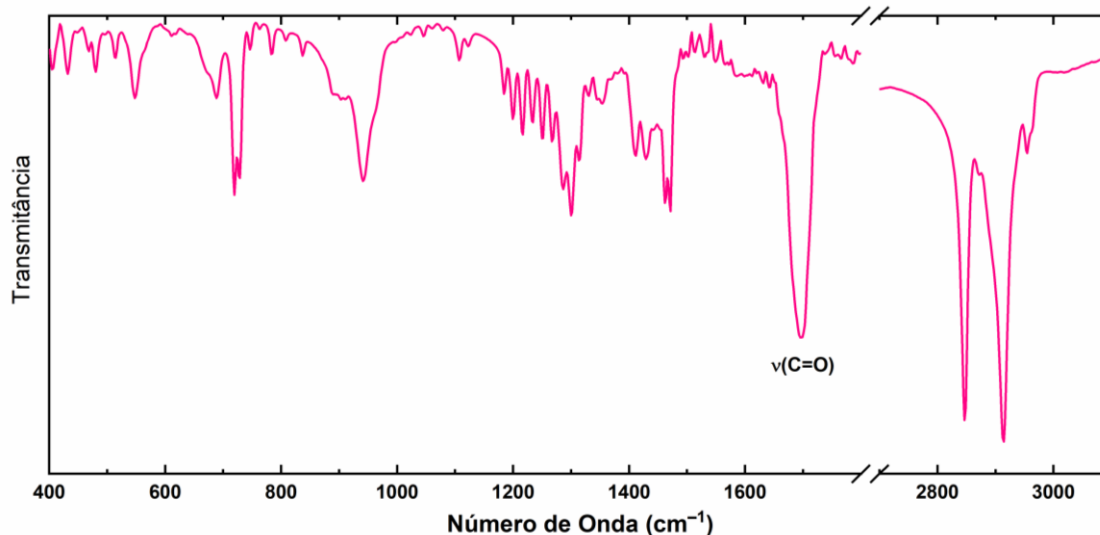


Figura 53 – Espectro no infravermelho do cristal de AA (forma C).

No faixa de  $1000 - 1800 \text{ cm}^{-1}$ , encontram-se bandas de absorção referentes a estiramentos e dobramentos do grupo CC, como exemplo, pode-se citar as bandas  $1007$  e  $1022 \text{ cm}^{-1}$ . Além disso, é possível encontrar dobramentos e torções da cadeia, como no caso das bandas centradas em  $1199$ ,  $1344$  e  $1471 \text{ cm}^{-1}$ . Nessa região destacam-se as bandas de absorção centradas em  $1686$  e  $1832 \text{ cm}^{-1}$ , que foram atribuídas ao estiramento do grupo carbonila ( $\text{C} = \text{O}$ ). A carbonila é importante em ácidos graxos pois através da ligação de hidrogênio realizada por elas, são formados os dímeros. Já no intervalo de  $2800 - 3000 \text{ cm}^{-1}$ , estão as bandas de absorção referentes a vibrações de estiramento do grupo  $\text{CH}$ ,  $\text{CH}_2$  e  $\text{CH}_3$ .

Tabela 8 – Modos vibracionais no infravermelho e suas respectivas classificações dos cristais de AA na forma C em condições ambiente (SILVA et al., 2017).

$\omega_{\text{Exp}}$	$\omega_{\text{Cal}}$	Atribuição
468	463	$\delta$ (CCC)
480	485	$\delta$ (CCC)
513	507	$\delta$ (CCC)
548	550	$\nu$ (CC) + $\delta$ (OCO)
562	601	$\tau$ (HOCC)
613	617	$\nu$ (OC) + $\delta$ (OCO)
670	652	$\tau$ (HOCC) + $\tau$ (HOCC)
688	684	$\tau$ (HOCC) + $\tau$ (HCCO)

718	715	$\delta$ (HCC) + $\tau$ (HCCC)
728	721	$\delta$ (HCC) + $\tau$ (HCCO) + $\tau$ (HCCC)
746	748	$\tau$ (HCCO) + $\tau$ (HCCC)
763	771	$\tau$ (HCCC)
783	775	$\tau$ (HCCC)
807	800	$\nu$ (CC)
836	856	$\tau$ (OCOC)
887	876	$\nu$ (CC) + $\tau$ (HCCC)
907	915	$\tau$ (HCCH)
941	936	$\delta$ (HCC) + $\delta$ (HCC)
964	976	$\nu$ (CC)
1107	1091	$\nu$ (CC) + $\delta$ (CCC)
1122	1116	$\nu$ (CC) + $\delta$ (CCC)
1184	1185	$\delta$ (CH <sub>2</sub> )
1199	1190	$\tau$ (HCCC) + $\delta$ (CH <sub>2</sub> )
1216	1218	$\delta$ (CH <sub>2</sub> ) + $\tau$ (HCCC)
1233	1233	$\delta$ (HCC)
1250	1247	$\delta$ (CH <sub>2</sub> )
1267	1262	$\delta$ (HOC) + $\tau$ (HCCH) + $\delta$ (CH <sub>2</sub> )
1285	1280	$\delta$ (CH <sub>2</sub> ) + $\tau$ (HCCC)
1300	1294	$\delta$ (CH <sub>2</sub> )
1314	1311	$\delta$ (CH <sub>2</sub> )
1330	1336	$\delta$ (CH <sub>2</sub> )
1344	1345	$\delta$ (CH <sub>2</sub> )
1355	1352	$\delta$ (CH <sub>2</sub> )
1409	1389	$\tau$ (HCCO)
1429	1430	sc (CH <sub>2</sub> )
1443	1444	sc (CH <sub>2</sub> )
1461	1461	sc (CH <sub>2</sub> )
1471	1473	sc (CH <sub>2</sub> )
1588		
1696	1734	$\nu$ (C = O)

1832	1734	$\nu$ (C = O)
2829	2865	$\nu_s$ (CH <sub>2</sub> )
2846	2865	$\nu_s$ (CH <sub>2</sub> )
2871	2871	$\nu_s$ (CH <sub>2</sub> )
2893	2892	$\nu$ (CH <sub>3</sub> )
2913	2914	$\nu_{as}$ (CH <sub>2</sub> )
2937	2931	$\nu_{as}$ (CH <sub>2</sub> )
2954	2953	$\nu_{as}$ (CH <sub>2</sub> )
2963	2961	$\nu$ (CH <sub>3</sub> )

Nomenclatura:  $\tau$  = torção;  $\delta$  = dobramento; sc. = scissoring;  $\nu$  = estiramento simétrico;  $\nu_{as}$  = estiramento antissimétrico.

## 10.5 Análise vibracional

Para a discussão a seguir, os modos de vibração do ácido araquídico (AA) foram atribuídos com base em artigos da literatura sobre ácidos graxos previamente estudados (CARDOSO et al., 2023; SANTOS SOUZA et al., 2020a; SILVA et al., 2017). Os dados dos modos de vibração e suas atribuições estão apresentados na Tabela 9.

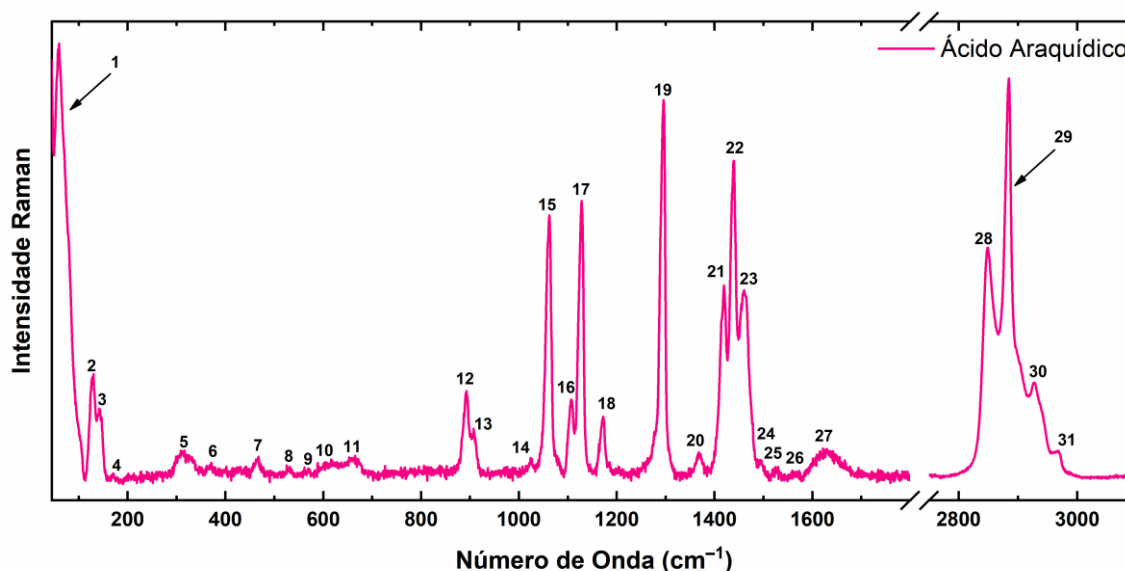


Figura 54 – Espectro Raman experimental em condições ambientes do AA na forma C em pó na região de 45 – 3000 cm<sup>-1</sup>.

Na Figura 54, observa-se o espectro Raman em condições ambientes do ácido eicosanoico na forma C. Destacam-se os modos abaixo de 200 cm<sup>-1</sup>, comumente

conhecidos como modos da rede. No caso do AA, há quatro modos nessa região que, de acordo com a Tabela 9, são classificados como modos da rede, exceto a banda 4, em  $171\text{ cm}^{-1}$ , que foi atribuída a um dobramento entre carbonos e hidrogênios. Nessa faixa espectral, também é possível observar modos acoplados às ligações de hidrogênio que formam os dímeros, fornecendo informações sobre possíveis mudanças nas moléculas dentro da célula unitária. Além disso, essa região mostra sensibilidade a variações em parâmetros termodinâmicos como pressão e temperatura (SAGIRI et al., 2015).

Já a região entre  $200$  e  $800\text{ cm}^{-1}$  é caracterizada por dobramentos entre carbonos, e entre carbonos e oxigênios. É importante destacar que os oxigênios das moléculas são responsáveis pela formação das ligações de hidrogênio e, conseqüentemente, dos dímeros. Portanto, mudanças nessa região podem fornecer informações sobre a conformação molecular. No intervalo de  $800$  a  $1200\text{ cm}^{-1}$ , são observadas as bandas 12 a 18. As bandas 12, 13 e 14 foram relacionadas com estiramentos e dobramentos entre carbonos e hidrogênios. Já as bandas 15, 16 e 17 foram atribuídas a estiramentos entre carbonos, enquanto a banda 18 foi atribuída a um dobramento entre carbonos e hidrogênios.

Na região de  $1200$  a  $1800\text{ cm}^{-1}$ , são observadas as bandas 19 a 27. A banda 19 foi ajustada com três modos de vibração,  $1276$ ,  $1291$  e  $1296\text{ cm}^{-1}$ , que foram atribuídos à torção do grupo CCCH, ao dobramento do grupo HCC e ao dobramento dos grupos  $\text{CH}_2$  e HOC, respectivamente. A banda 20 foi atribuída a um dobramento do grupo CCH. As bandas 21, 22 e 23 foram ajustadas com dois modos de vibração cada. A banda 21 foi ajustada com os modos  $1413$  e  $1419\text{ cm}^{-1}$ , atribuídos a uma torção do grupo HCOO. A banda 22 foi ajustada com os modos  $1435$  e  $1439\text{ cm}^{-1}$ , atribuídos à torção do grupo CCCH e ao movimento de tesoura do grupo  $\text{CH}_2$ . Já a banda 23 foi ajustada com os modos  $1456$  e  $1464\text{ cm}^{-1}$ , atribuídos ao movimento de tesoura do grupo  $\text{CH}_2$  e à torção do grupo CCCH. A banda 24 foi atribuída ao movimento de tesoura do grupo HCH. As bandas 25 e 26 não foram identificadas, pois não foi encontrada uma correspondência na literatura. Por outro lado, a banda 27, apesar da baixa intensidade, foi ajustada com dois modos de vibração,  $1619$  e  $1646\text{ cm}^{-1}$ , ambos atribuídos ao estiramento do grupo  $\text{C} = \text{O}$ . Essas vibrações de estiramento da carbonila estão associadas às ligações de hidrogênio formadoras de dímeros, o que significa que modificações nesses modos de vibração fornecem informações relevantes sobre mudanças nos materiais (DE SOUSA et al., 2015b; SILVA et al., 2017).

Já na região de alto número de onda, ou seja, na região de 2800 – 3100 cm<sup>-1</sup>, é possível observar as bandas 28, 29, 30 e 31. Como pode ser visto na Tabela 8, essa região é caracterizada por vibrações de estiramento dos grupos CH, CH<sub>2</sub> e CH<sub>3</sub>. Dessa maneira, conclui-se a identificação tentativa dos modos normais de vibração de cristais de AA através da espectroscopia Raman.

Tabela 9 – Modos vibracionais Raman e suas respectivas classificações dos cristais de AA na forma C em condições ambiente (CARDOSO et al., 2023; SILVA et al., 2017).

$\omega_{Exp}$	$\omega_{Cal}$	Atribuição
58	53 (CARDOSO et al., 2023)	Rede
79	84 (CARDOSO et al., 2023)	Rede
128	128 (CARDOSO et al., 2023)	Rede
143	135 (CARDOSO et al., 2023)	Rede
171	186 (CARDOSO et al., 2023)	$\delta CCH$
308	239 (SILVA et al., 2017)	$\delta CCC$
326	328 (CARDOSO et al., 2023)	$\delta OCC$
464	465 (CARDOSO et al., 2023)	$\delta OCC$
529	515 (CARDOSO et al., 2023)	$\delta CCC$
569	557 (CARDOSO et al., 2023)	$\delta CCO$
612	617 (SILVA et al., 2017)	$\nu CO + \delta OCO$
661	684 (SILVA et al., 2017)	$\tau HCOO$
886	878 (CARDOSO et al., 2023)	$\nu CC + \nu CC + \delta CCH$
893	892 (CARDOSO et al., 2023)	$\delta CCH$
908	906 (SILVA et al., 2017)	$\delta HCC$
1023	1040 (CARDOSO et al., 2023)	$\nu CC$
1057	1049 (CARDOSO et al., 2023)	$\nu CC$
1062	1093 (CARDOSO et al., 2023)	$\nu CC$
1106	1113 (SILVA et al., 2017)	$\delta HCC$

1123	1118 (CARDOSO et al., 2023)	$\delta\text{CCC}$
1129	1124 (SILVA et al., 2017)	$\text{vOC} + \delta\text{HOC} + \delta\text{CCC}$
1165	1165 (SILVA et al., 2017)	$\delta\text{HOC} + \tau\text{HCCO}$
1172	1177 (SILVA et al., 2017)	$\delta\text{HCC} + \tau\text{HCCC}$
1204	1196 (CARDOSO et al., 2023)	$\tau\text{HOCC}$
1276	1181 (CARDOSO et al., 2023)	$\tau\text{CCCH}$
1291	1293 (CARDOSO et al., 2023)	$\delta\text{HCC}$
1296	1297 (SILVA et al., 2017)	$\delta\text{HOC} + \delta\text{CH}_2$
1369	1368 (CARDOSO et al., 2023)	$\delta\text{CCH}$
1413	1389 (SILVA et al., 2017)	$\tau\text{HCOO}$
1419	1389 (SILVA et al., 2017)	$\tau\text{HCOO}$
1435	1429 (CARDOSO et al., 2023)	$\tau\text{CCCH}$
1439	1444 (SILVA et al., 2017)	$\text{scCH}_2$
1456	1453 (SILVA et al., 2017)	$\text{scCH}_2$
1464	1463 (CARDOSO et al., 2023)	$\tau\text{CCCH}$
1502	1490 (CARDOSO et al., 2023)	$\text{scHCH}$
1525		
1564		
1619	1679 (CARDOSO et al., 2023)	$\text{vCO} + \text{vCO}$
1646	1679 (CARDOSO et al., 2023)	$\text{vCO} + \text{vCO}$
2848	2865 (SILVA et al., 2017)	$\text{vCH}_2$
2858	2853 (CARDOSO et al., 2023)	$\text{vCH}$
2878	2867 (CARDOSO et al., 2023)	$\text{vCH} + \text{vCH} + \text{vCH}$
2884	2886 (CARDOSO et al., 2023)	$\text{vCH} + \text{vCH} + \text{vCH}$
2903	2901 (SILVA et al., 2017)	$\text{vCH}_2$
2927	2939 (CARDOSO et al., 2023)	$\text{vCH} + \text{vCH}$

2941	2945 (CARDOSO et al., 2023)	$\nu\text{CH} + \nu\text{CH} + \nu\text{CH}$
2967	2960 (SILVA et al., 2017)	$\nu\text{CH}_3$

Nomenclatura:  $\tau$  = torção;  $\delta$  = dobramento; sc. = scissoring;  $\nu$  = estiramento simétrico;  
 $\nu_{\text{as}}$  = estiramento antissimétrico.

## 11 Resultado de espectroscopia Raman em altas pressões

### 11.1 Região espectral de 250 – 600 $\text{cm}^{-1}$

O estudo de ácidos graxos sob pressão tem sido realizado há algum tempo, com exemplos notáveis, como aqueles relativos aos ácidos esteárico, palmítico e láurico na forma C. No caso do ácido palmítico, foram identificadas quatro possíveis mudanças até pressões de aproximadamente 21 GPa. No que diz respeito o ácido esteárico, foram observadas três mudanças até cerca de 8 GPa. Já para o ácido láurico, três mudanças foram identificadas até pressões de 25 GPa. A importância de estudar esses materiais sob altas pressões está no entendimento do polimorfismo, uma vez que esses materiais são sensíveis a variações de pressão. Nesse sentido, o estudo do ácido araquídico na forma C sob altas pressões é importante para ampliar nosso conhecimento sobre as propriedades estruturais e as possíveis transições de fase que esse composto possa apresentar.

Na Figura 55 (a) e (b), observa-se a evolução dos espectros Raman normalizados do AA sob pressão de até 8,1 GPa, na região espectral de 40 a 600  $\text{cm}^{-1}$ . A Figura 56 mostra o comportamento dos modos ajustados a partir das bandas Raman do AA, observadas até 8,1 GPa, no intervalo de 40 a 500  $\text{cm}^{-1}$ . Ambas as figuras mostram que os resultados podem ser divididos em quatro intervalos de pressão, com cores distintas representando quatro possíveis fases identificadas. Nessas faixas de pressão, é possível notar uma descontinuidade na maioria das frequências dos modos vibracionais.

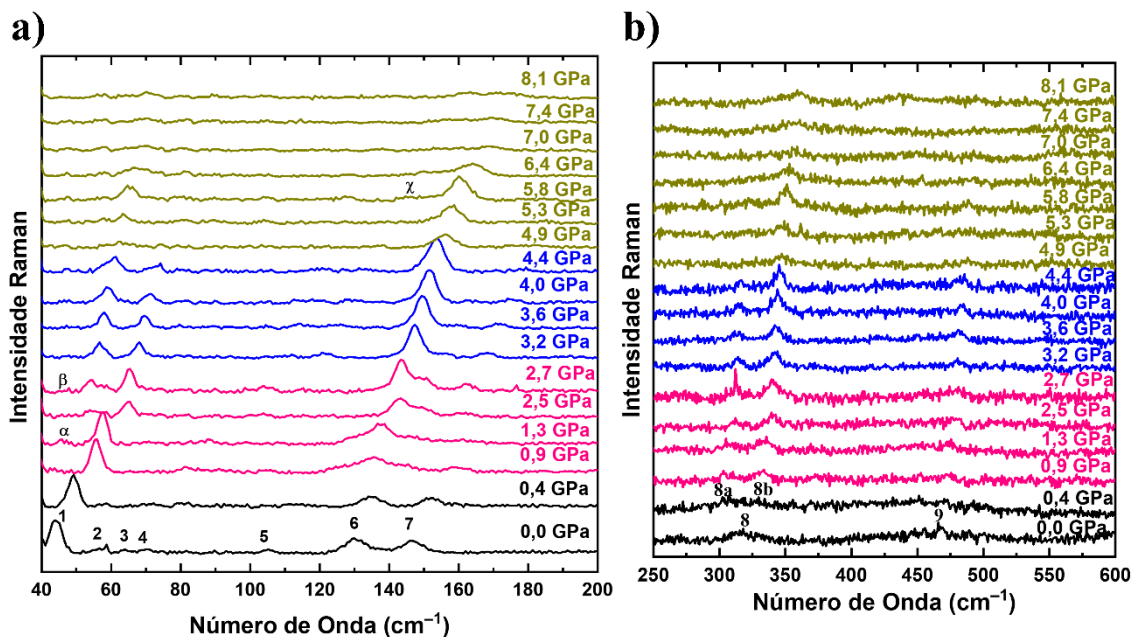


Figura 55 – (a) Evolução de espectros Raman do cristal de AA sob altas pressões na região de 40 – 200  $\text{cm}^{-1}$  (b) Evolução de espectros Raman normalizados do cristal de AA sob altas pressões na região de 250 – 600  $\text{cm}^{-1}$ .

Na Figura 55(a), sete bandas são visíveis, atribuídas como modos da rede, por estarem abaixo de 200  $\text{cm}^{-1}$ . A banda 1, centrada em 44  $\text{cm}^{-1}$ , mostra um deslocamento para altos números de onda, apresentando uma descontinuidade em 0,9 GPa. Ela continua a se deslocar até 4,9 GPa, onde aparentemente desaparece; entretanto, a Figura 56 revela que, apesar da baixa intensidade, a banda 1 persiste até o fim do experimento. Em 1,3 GPa, surge uma nova banda, denominada  $\alpha$ , que se desloca para altos números de onda, ganhando intensidade e se alargando até 5,8 GPa, onde começa a perder intensidade e se alargar, permanecendo até 8,1 GPa. Em 2,5 GPa, surge outra banda, denominada  $\beta$ , larga e de muito baixa intensidade, que permanece assim até o fim do experimento. O aparecimento dessas bandas sugere que a molécula dentro da célula unitária começa a sofrer uma libração em torno de 1,3 GPa e a experimentar desordem a partir de 5,8 GPa. As bandas 2 e 3 tendem a desaparecer após 0,4 GPa, enquanto a banda 4 apresenta um aumento na largura de linha e desaparece em 5,3 GPa.

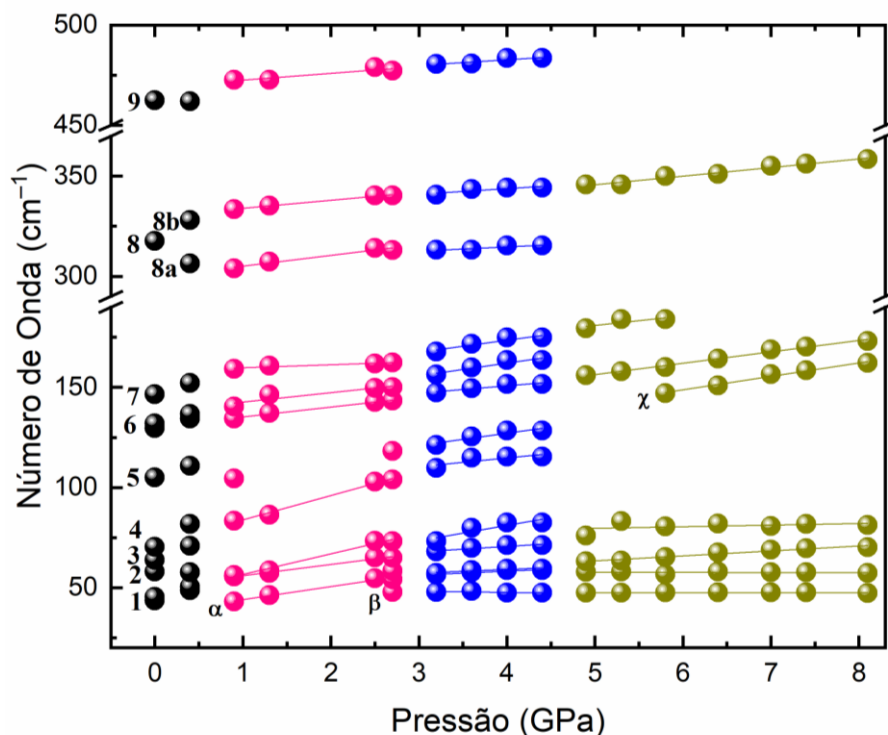


Figura 56 – Número de onda vs pressão do cristal de AA sob altas pressões na região de 45 – 500  $\text{cm}^{-1}$ .

É possível observar que a banda 5, apesar da baixa intensidade, apresenta um comportamento não linear até 0,9 GPa, conforme mostrado na Figura 56. Após essa pressão, ela desaparece, reaparecendo em 3,2 GPa e permanecendo até 5,3 GPa, onde novamente desaparece. Tal efeito, certamente, pode ser creditado à baixíssima intensidade da referida banda. As bandas 6 e 7 tendem a perder intensidade até 1,3 GPa. Após 4,6 GPa, a banda 6 sofre uma perda de intensidade e um alargamento, passando a exibir apenas um modo, como é possível ver na Figura 56. Entretanto, em torno de 5,8 GPa, surge uma nova banda, denominada  $\chi$ , que permanece até o final do experimento. A banda 7 apresenta uma mudança de comportamento após 0,9 GPa, deslocando-se para menores números de onda até 3,2 GPa; após essa pressão, ela volta a se deslocar para altos números de onda até 5,8 GPa, onde desaparece. O deslocamento dos modos nessa região para menores números de onda sugere que as ligações de hidrogênio estão sendo afetadas, uma vez que a aplicação de pressão reduz o volume da célula unitária, forçando as moléculas a se reorganizarem espacialmente. Outra evidência dessa reorganização é o surgimento e desaparecimento de modos, indicando rotações moleculares na tentativa da molécula de se reacomodar. Além disso, o alargamento das bandas a partir de 5,8 GPa indica sinais de desordem na rede cristalina.

Na Figura 55(b), observa-se que, em pressão ambiente, as bandas 8 e 9, centradas em 326 e 464  $\text{cm}^{-1}$ , foram atribuídas ao dobramento do grupo OCC, estando diretamente relacionadas às ligações de hidrogênio que formam os dímeros. A Figura 56 mostra que, a partir de 0,4 GPa, a banda 8 sofre uma divisão nos modos 8a e 8b. Os novos modos apresentam uma descontinuidade em 0,9 GPa e outra em 3,2 GPa. Após 4,4 GPa, o modo 8a desaparece, enquanto o modo 8b se alarga e permanece até o fim do experimento. A banda 9, por sua vez, apresenta uma descontinuidade em 0,9 GPa, seguida por um deslocamento para altos números de onda, desaparecendo após 4,4 GPa. Essas mudanças indicam que uma libração na molécula ocorre em torno de 1,3 GPa, além de sugerir o início de desordem molecular a partir de 4,4 GPa.

## 11.2 Região espectral de 1350 – 1500 $\text{cm}^{-1}$

Na Figura 57 (a) e (b), observa-se a evolução dos espectros Raman normalizados do AA sob pressões de até 8,1 GPa, na região de 650 a 1500  $\text{cm}^{-1}$ . A Figura 58 mostra o comportamento dos modos ajustados a partir das bandas Raman do AA, observadas até 8,1 GPa, no intervalo de 650 a 1450  $\text{cm}^{-1}$ . Assim como nas regiões anteriores, os gráficos estão divididos em quatro intervalos de pressão onde foram observadas as principais mudanças.

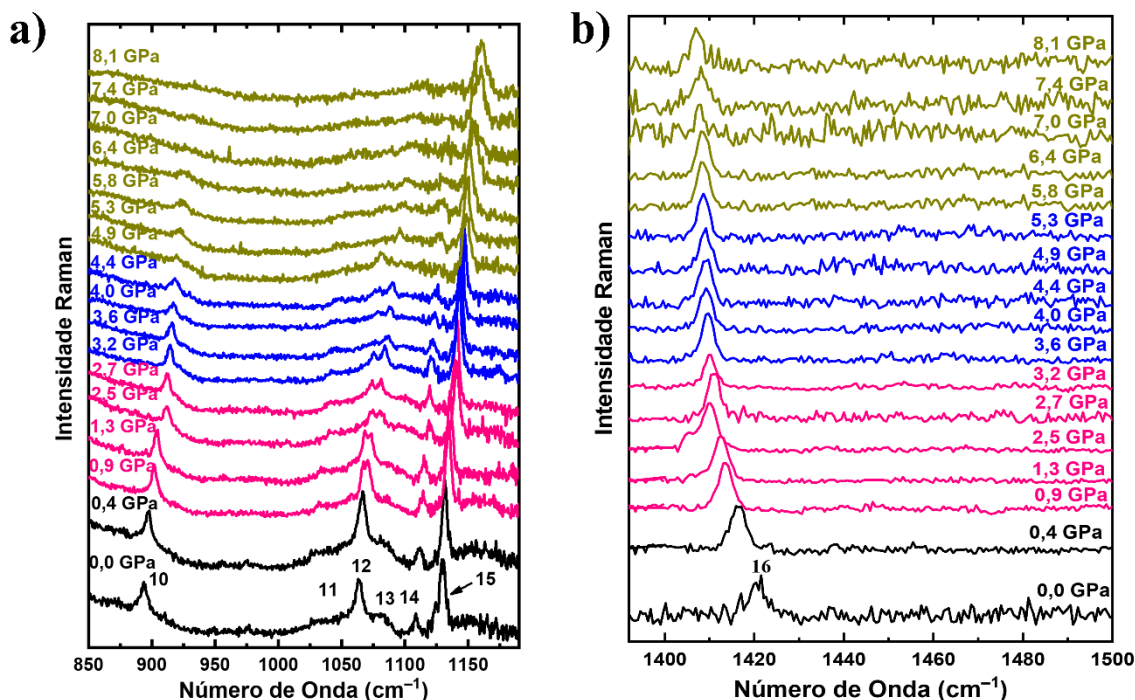


Figura 57 – (a) Evolução de espectros Raman do cristal de AA sob altas pressões na região de 650 – 1200  $\text{cm}^{-1}$  (b) Evolução de espectros Raman normalizados do cristal de AA sob altas pressões na região de 1350 – 1500  $\text{cm}^{-1}$ .

Na Figura 57(a), são observadas as bandas marcadas de 10 a 15. A banda 10, centrada em  $893\text{ cm}^{-1}$ , foi atribuída a um dobramento do grupo CCH, ou seja, está relacionada à cadeia de hidrocarbonetos. De acordo com a Figura 58, essa banda apresenta um deslocamento significativo para altos números de onda ( $\omega \approx 39\text{ cm}^{-1}$ ), indicando uma alta sensibilidade ao aumento da pressão. Além disso, há uma descontinuidade entre 2,7 e 3,2 GPa, sugerindo que a molécula está sofrendo uma libração. Outro aspecto relevante é o alargamento do modo 10 a partir de 4,9 GPa, o que indica desordem nessa banda. Como essa banda está relacionada ao grupo CCH, pode-se inferir que a molécula apresenta desordem em sua estrutura.

As bandas 11, 12 e 13 foram atribuídas a um estiramento do grupo CC, ou seja, ao estiramento da cadeia de hidrocarbonetos da molécula. De acordo com a Figura 57(a), a banda 11 perde intensidade com o aumento da pressão e, conforme mostrado na Figura 58, desaparece em 4,9 GPa. A banda 12, por sua vez, apresenta uma divisão em 0,9 GPa e, em 3,2 GPa, essas bandas sofrem uma inversão de intensidade. Em 4,9 GPa, a banda de menor número de onda aparentemente desaparece, enquanto a outra banda persiste até o final do experimento, embora com alargamento e perda de intensidade após 4,9 GPa, como confirmado na Figura 67.

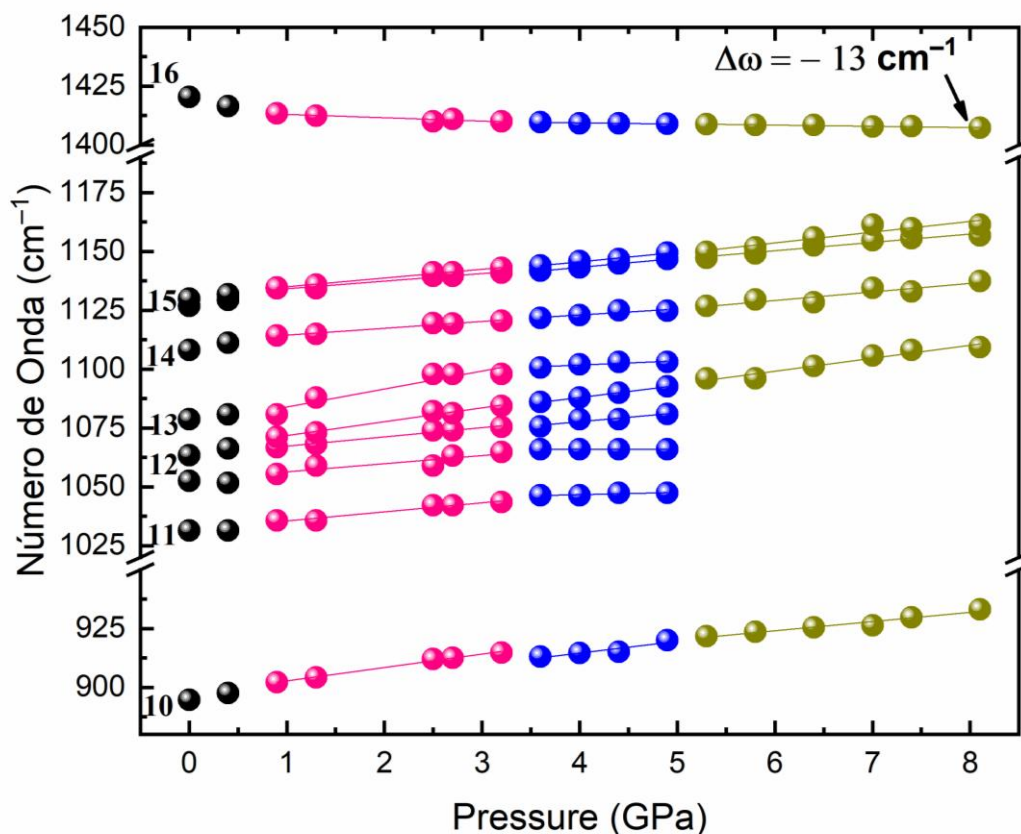


Figura 58 – Número de onda vs pressão do cristal de AA sob altas pressões na região de 850 – 1450  $\text{cm}^{-1}$ .

A banda 14, centrada em  $1104 \text{ cm}^{-1}$ , foi atribuída a um dobramento do grupo HCC, o que indica que também está relacionada ao corpo da molécula. De acordo com a Figura 57(a), essa banda apresenta um deslocamento para altos números de onda e começa a perder intensidade após 4,9 GPa. Na Figura 58, observa-se que, apesar da baixa intensidade, ela persiste até o final do experimento. A banda 15, centrada em  $1129 \text{ cm}^{-1}$ , foi atribuída a um estiramento do grupo CO e ao dobramento dos grupos HOC e CCC. De acordo com a Figura 57(a), essa banda apresentou um alargamento após 4,9 GPa e se deslocou para altos números de onda ao longo do experimento, o que é confirmado no gráfico da Figura 58. Já a banda 16 é uma das mais importantes para os ácidos graxos, pois está diretamente relacionada às ligações de hidrogênio formadoras dos dímeros. Essa banda apresenta um deslocamento para menores números de onda, em torno de  $13 \text{ cm}^{-1}$ , além de alargamento e redução de intensidade após 4,9 GPa. Esse comportamento evidencia a sensibilidade da banda às mudanças de pressão e sugere que a molécula está passando por um processo de desordem, conforme a pressão aumenta.

A partir da análise acima, pode-se supor duas possíveis mudanças conformacionais nos intervalos de 0,4 a 0,9 GPa e 2,7 a 3,2 GPa, que indica o surgimento e desaparecimento de modos nesses intervalos de pressão. Além disso, o surgimento dos modos  $\alpha$  e  $\beta$ , na região dos modos ditos da rede, indica que essa primeira mudança conformacional provavelmente está relacionada com mudanças nos dímeros das moléculas, pois nessa região há modos de vibração que possuem acoplamento com as ligações de hidrogênio relacionadas com os dímeros. Adicionalmente, uma possível mudança estrutural iniciada em 4,9 GPa sugere uma perda de elementos de simetria, uma vez que o alargamento das bandas em todas as regiões espectrais aponta para uma desordem crescente, ou seja, uma perda de simetria.

Um comportamento semelhante ao do ácido araquídico (AA) foi observado no cristal de ácido esteárico na forma C sob pressão (DE SOUSA et al., 2010), onde foram registradas três transições de fase até 8,1 GPa. Assim como no AA, que possui 20 carbonos, a primeira transição do ácido esteárico (com 18 carbonos) ocorreu em baixas pressões (0,8-1,27 GPa) e foi atribuída a possíveis librações ou torções da molécula dentro da célula unitária. A segunda mudança, foi observada em torno de 2,47 GPa, atribuída a mudanças de primeira ordem, ao contrário do AA que apresentou uma mudança conformacional. Essa diferença pode ser atribuída ao maior número de carbonos no AA, o que pode levar a interações intermoleculares mais complexas e, conseqüentemente, a uma maior estabilidade em sua estrutura molecular sob pressão. A terceira transição foi observada em torno de 3,3 e 3,82 atribuída a uma transição estrutural, similar ao comportamento do AA.

O ácido esteárico na forma  $B_m$  também já foi estudado sob altas pressões (JAKELLYNE; CORDEIRO, 2020) e apresentou três mudanças de fase, bem como o AA. Sendo a primeira em baixas pressões, bem como o AA, em torno de 1,6 GPa, caracterizada como uma mudança estrutural da forma B monoclinica para a forma A triclinica. As segunda e terceira mudanças foram observadas em 4,7 GPa e 7,2 GPa, respectivamente, e foram caracterizadas como mudanças estrutural e conformacional.

O ácido palmítico na forma C, com 16 carbonos, também foi estudado sob altas pressões (DE SOUSA et al., 2012) e apresentou três transições até 11,0 GPa. A primeira ocorreu entre 0,0 e 1,0 GPa, a segunda entre 3,0 e 5,5 GPa e a terceira entre 8,0 e 11,3 GPa. Assim como no AA, a maioria das mudanças foi observada nos modos da rede,

refletindo alterações significativas na disposição das moléculas e nas forças intermoleculares.

Outro ácido graxo que apresenta mudanças em baixas pressões é o ácido láurico (ALBAHRANI et al., 2019), que possui 12 carbonos e mostra uma mudança estrutural entre 0,0 e 2,0 GPa. Acima de 2,0 GPa, esse material apresenta mais duas transições de fase, assim como o AA, sendo elas de natureza conformacional. O menor número de carbonos no ácido láurico em comparação com o AA pode resultar em uma menor complexidade estrutural, o que pode influenciar suas propriedades mecânicas e de fase sob pressão.

## 12 Resultados do cálculo de difração de raios X com pressão

A Figura 60(a) apresenta a evolução dos difratogramas calculados do cristal de AA na forma C sob variação de pressão até 7,0 GPa, na faixa angular de 5–45°. Observa-se que, com o aumento da pressão, os picos de difração deslocam-se para ângulos maiores, especialmente na região acima de 15°.

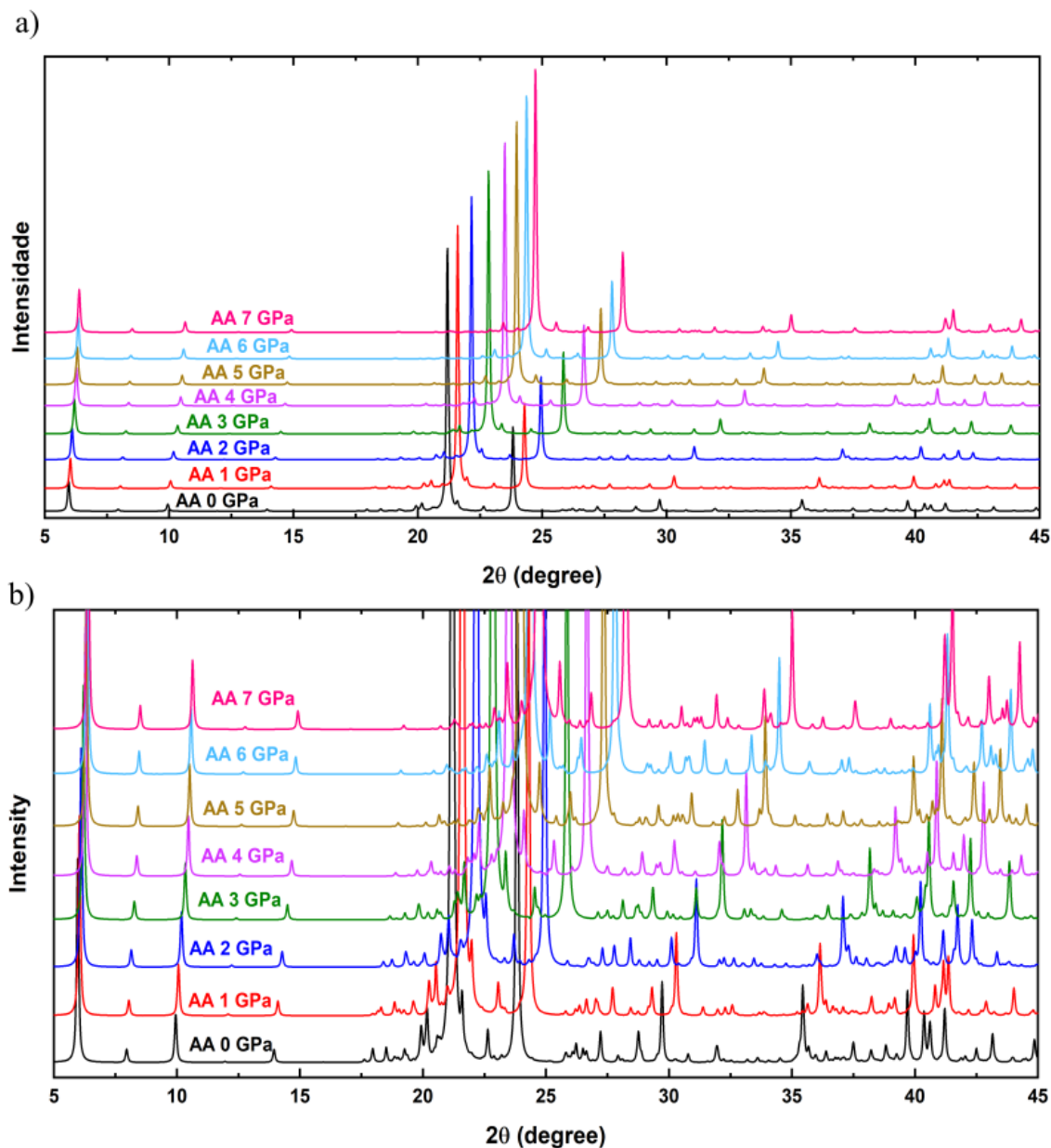


Figura 59 – (a) Evolução dos difratogramas calculados do cristal de ácido araquídico na forma C com variação de pressão na região de 5–45° e (b) ampliação nos picos com baixa intensidade na mesma região.

Na Figura 59(b), a ampliação dos difratogramas destaca picos de baixa intensidade, evidenciando fenômenos como surgimento, desaparecimento e divisão de

picos, associados a alterações estruturais significativas. Essas mudanças refletem variações nos parâmetros da célula unitária e no volume da célula, como ilustrado na Figura 60(a) e Figura 60(b), respectivamente.

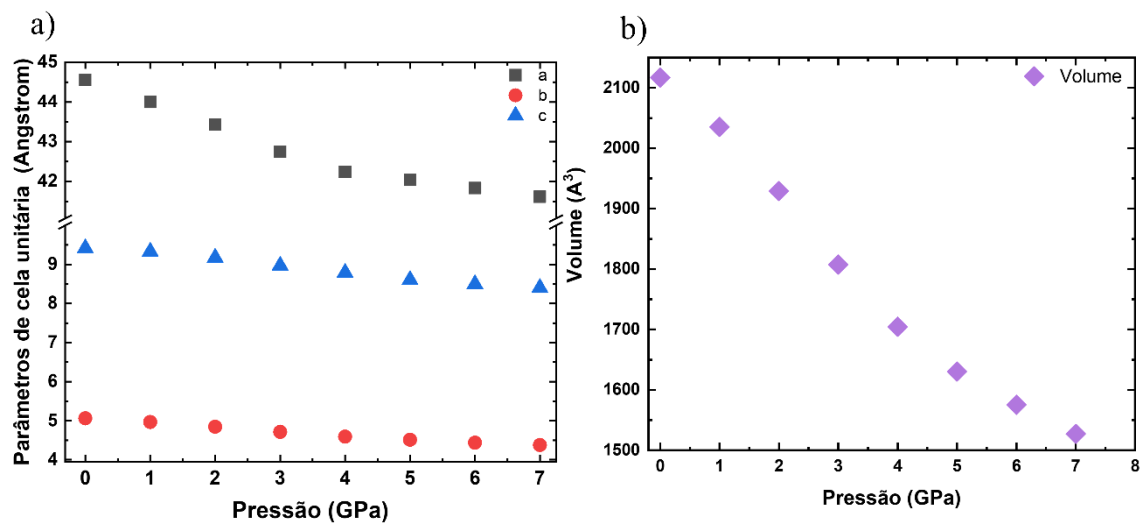


Figura 60 – Comportamentos dos (a) parâmetros de célula unitária e (b) volume do cristal de AA forma C com variação de pressão.

Os parâmetros de célula a, b e c mostram uma redução consistente com o aumento da pressão, indicando compressão estrutural. Consequentemente, o volume da célula unitária também diminuiu, como esperado. Além disso, a evolução dos difratogramas calculados revela o surgimento de novas fases cristalinas do AA, sugerindo transições estruturais induzidas pela pressão.

Ao comparar os resultados obtidos por espectroscopia Raman com variação de pressão com os difratogramas calculados, observa-se uma correspondência entre os intervalos de pressão associados às transições de fase conformacionais sugeridas. Na espectroscopia Raman, essas transições ocorrem nos intervalos de 0,4–0,9 GPa e 2,7–3,2 GPa, enquanto nos difratogramas calculados, alterações sutis são detectadas entre 0,0–1,0 GPa e 2,0–3,0 GPa.

Em relação à mudança estrutural sugerida acima de 4,9 GPa, os difratogramas calculados a partir de 5,0 GPa também exibem alterações significativas. Destaca-se, no espectro registrado em 7,0 GPa, o surgimento de um novo pico em 41°, o que indica possíveis rearranjos estruturais no cristal. Além disso, observa-se que, em comparação com os difratogramas em pressões menores, o pico em 37° se torna mais intenso e

permanece isolado, sugerindo uma redistribuição da intensidade difrativa associada a mudanças na simetria ou na organização da célula unitária.

Os resultados de difração de raios X calculados com variação de pressão corroboram as sugestões feitas por espectroscopia Raman, indicando que o cristal de AA na forma C passa por três transições distintas. Duas dessas mudanças, de natureza conformacional, ocorrem nos intervalos de 0,0–1,0 GPa e 2,0–3,0 GPa, enquanto uma terceira, caracterizada como uma mudança estrutural, é observada acima de 4,9 GPa. Essa última transição pode ser atribuída à perda de um elemento de simetria na estrutura cristalina.

## 13 Resultado de espectroscopia Raman em baixas temperaturas

### 13.1 Região espectral de 80 – 200 cm<sup>-1</sup>

Na Figura 61 (a) e (b) é apresentada a evolução dos espectros Raman normalizados e os modos ajustados a partir das bandas Raman observadas, variando a temperatura de 300 até 10 K, no intervalo de 80 a 200 cm<sup>-1</sup>. As figuras destacam cinco intervalos de temperatura, representados por cores distintas, onde ocorreram mudanças significativas. Os modos ajustados nesse intervalo de números de onda são classificados como modos de rede, diretamente relacionados às ligações de hidrogênio formadoras dos dímeros.

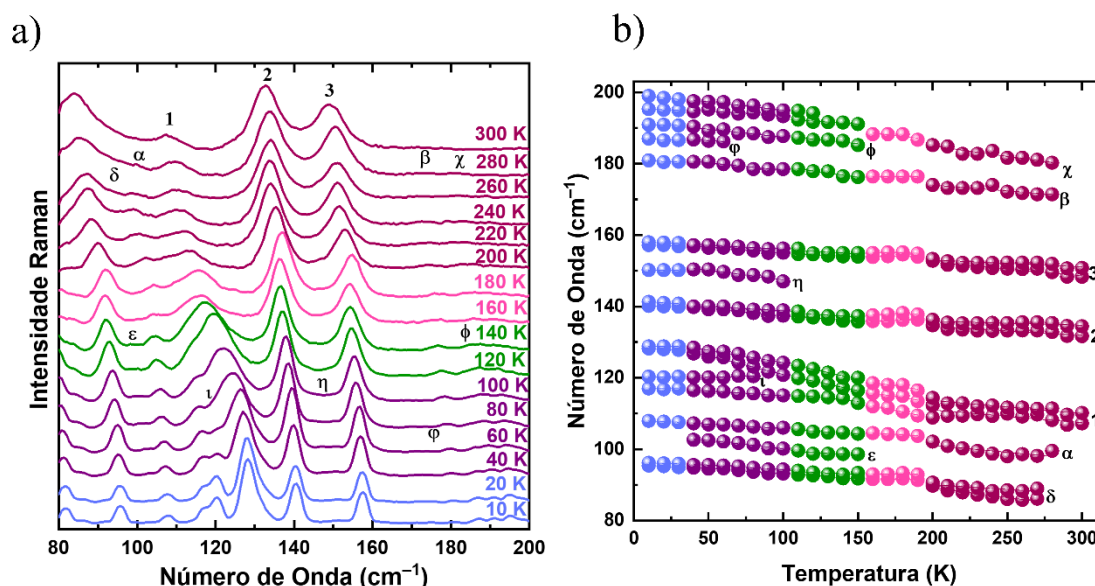


Figura 61 – (a) Evolução de espectros Raman e (b) número de onda vs temperatura do cristal de AA sob baixas temperaturas na região de 80 – 200 cm<sup>-1</sup>.

Na Figura 61(a), em temperatura ambiente, observam-se três bandas largas, denominadas 1, 2 e 3. A banda 1 se desloca para altos números de onda até cerca de 200 K, mas a partir dessa temperatura, começa a ganhar intensidade e se alargar. Em torno de 80 K, um novo modo, denominado ι, surge dentro da banda 1, localizado em 119 cm<sup>-1</sup>. As bandas 2 e 3 também se deslocam para altos números de onda e se tornam mais definidas conforme a temperatura diminui. Além disso, bandas adicionais, α, β e γ, aparecem em 280 K, localizadas em 99, 171 e 191 cm<sup>-1</sup>, respectivamente.

Na Figura 61(b), o modo ajustado a partir da banda α exibe um comportamento aparentemente não linear até 200 K, sugerindo uma sensibilidade à redução de

temperatura. A banda  $\delta$  surge em 260 K, em torno de  $87 \text{ cm}^{-1}$ , e apresenta um comportamento não linear de sua frequência até 200 K, quando passa a mostrar um comportamento linear. Em 140 K, as bandas  $\varepsilon$  e  $\Phi$  aparecem em  $98$  e  $185 \text{ cm}^{-1}$ , com a banda  $\varepsilon$  desaparecendo após 40 K. Em 100 K e 60 K, surgem as bandas  $\eta$  e  $\varphi$ , localizadas em  $147$  e  $186 \text{ cm}^{-1}$ , respectivamente.

À medida que a temperatura diminui, todas as bandas nessa região espectral tornam-se mais definidas. Isso ocorre porque a redução da energia térmica do material leva a uma diminuição na amplitude de vibração atômica em torno de suas posições de equilíbrio, resultando em bandas Raman mais nítidas e bem definidas (PINHEIRO et al., 2017; SANTOS SOUZA et al., 2020a).

Outro fato notável é que na Figura 61(b), entre 200 e 190 K, todos os modos sofrem uma descontinuidade, com alguns mudando de comportamento, o que também é observado entre 140 e 150 K. Na região em roxo, observa-se o surgimento e desaparecimento de modos, sugerindo uma possível libração das moléculas, que afeta a região dos dímeros e resulta em uma estrutura com simetria inferior a inicial após 40 K. Essa hipótese é corroborada pelo fato de o espectro em 10 K apresentar mais modos de vibração após o resfriamento.

### **13.2 Região espectral de $200 - 400 \text{ cm}^{-1}$**

Na Figura 62 (a) e (b), são apresentadas a evolução dos espectros Raman normalizados e os modos ajustados a partir das bandas Raman observadas, com a variação da temperatura de 300 até 10 K, no intervalo de  $200$  a  $400 \text{ cm}^{-1}$ . Na Figura 62(a), observa-se que, à temperatura ambiente, há duas bandas largas, chamadas de 4 e 5, localizadas em  $313$  e  $333 \text{ cm}^{-1}$ , atribuídas a dobramentos dos grupos CCC e OCC. A banda 4 foi ajustada com dois modos, e à medida que a temperatura foi reduzida, um dos modos migra para o modo 5, como pode ser visto com mais clareza na Figura 62(b). Outro fato notável é que, em torno de 200 K, os modos ajustados a partir das bandas 4 e 5 sofrem uma descontinuidade. Além disso, em 180 K, surge um novo modo dentro da banda 4, localizado em  $307 \text{ cm}^{-1}$ , denominado-a.

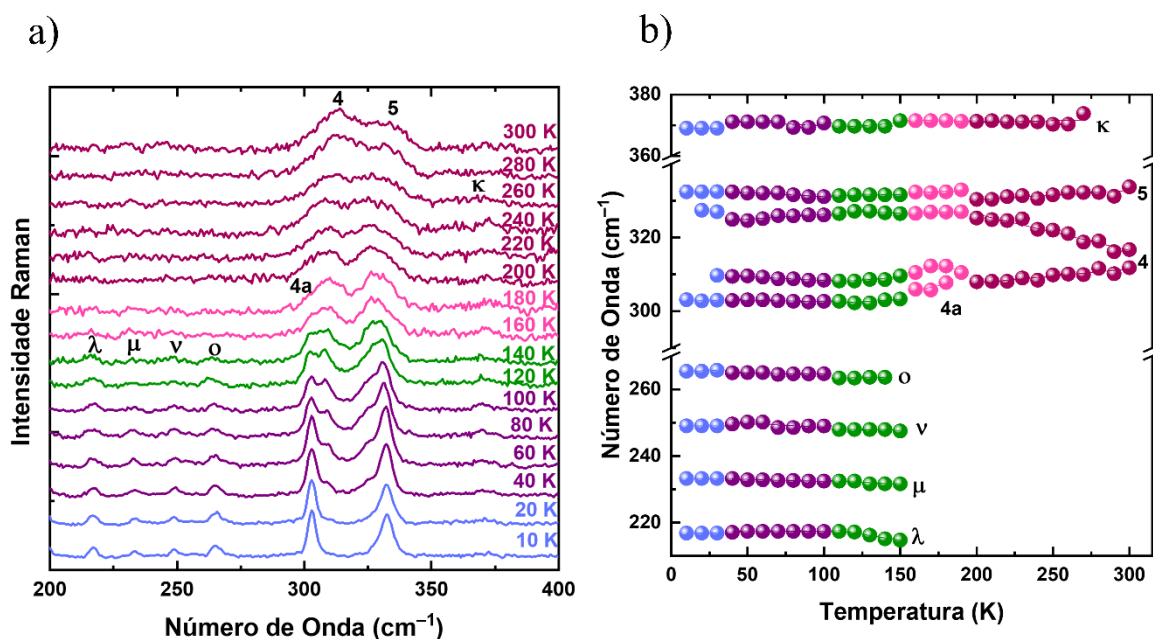


Figura 62 – (a) Evolução de espectros Raman e (b) número de onda vs temperatura do cristal de AA sob baixas temperaturas na região de 200 – 400  $\text{cm}^{-1}$ .

À temperatura de 270 K, surge uma nova banda localizada em  $269 \text{ cm}^{-1}$ , denominada  $\kappa$ . Na verdade, trata-se de uma banda de muitíssima baixa intensidade. Em 150 K, aparecem novas bandas em  $214$ ,  $231$  e  $247 \text{ cm}^{-1}$ , chamadas de  $\lambda$ ,  $\mu$  e  $\nu$ , respectivamente. Já em 140 K, surge uma nova banda em  $263 \text{ cm}^{-1}$ , denominada o, que inclusive pode estar presente desde 150 K, mas não observada devido à baixa intensidade. Essas bandas são comumente atribuídas a deformações da cadeia carbônica (P. GURGEL et al., 2023a). O surgimento dessas quatro novas bandas sugere uma libração na molécula (uma pequena rotação impedida), pois, à medida que o cristal de AA é resfriado, a sua energia térmica diminui, resultando na redução da energia vibracional dos átomos. Isso leva a uma leve contração das ligações interatômicas, o que pode reduzir o volume da célula unitária, de maneira semelhante ao que ocorre com a variação de pressão, embora de forma menos brusca. Consequentemente, em baixas temperaturas, a molécula tende a se reorganizar, mesmo que levemente, para se acomodar na célula unitária, o que pode resultar em movimentos de rotação de pequenos ângulos na molécula.

### 13.3 Região espectral de 400 – 850 $\text{cm}^{-1}$

Na Figura 63 (a) e (b), são apresentadas a evolução dos espectros Raman normalizados e os modos ajustados a partir das bandas Raman observadas, com a variação da temperatura de 300 até 10 K, no intervalo espectral de 400 a 850  $\text{cm}^{-1}$ . O espectro à

temperatura ambiente possui baixa intensidade. Na Figura 63(a), observa-se que na temperatura inicial as bandas 6, 7, 8, 9 e 10, centradas em 299, 536, 576, 652 e 671  $\text{cm}^{-1}$ , são atribuídas a dobramentos da cadeia, dobramento da cadeia com um átomo de oxigênio e torção do grupo CHOO, indicando acoplamento com as ligações de hidrogênio. A banda 6 foi ajustada com dois modos e, a 250 K, um novo modo chamado 6a surge dentro desta banda, localizado em 477  $\text{cm}^{-1}$ . A banda 6 sofre uma divisão a partir de 180 K, apresentando duas mudanças de intensidade, uma em 100 K e outra em 30 K. A banda 7 apresenta alargamento e, em torno de 180 K, um novo modo chamado 7a surge dentro dela, localizado em 546  $\text{cm}^{-1}$ . À medida que a temperatura diminui, as bandas 7 e 7a se tornam mais definidas, com uma inversão de intensidade a partir de 110 K, e após 40 K, apenas a banda 7a está presente. A banda 8 apresenta uma descontinuidade entre 160 e 150 K e se torna mais definida até o final do experimento.

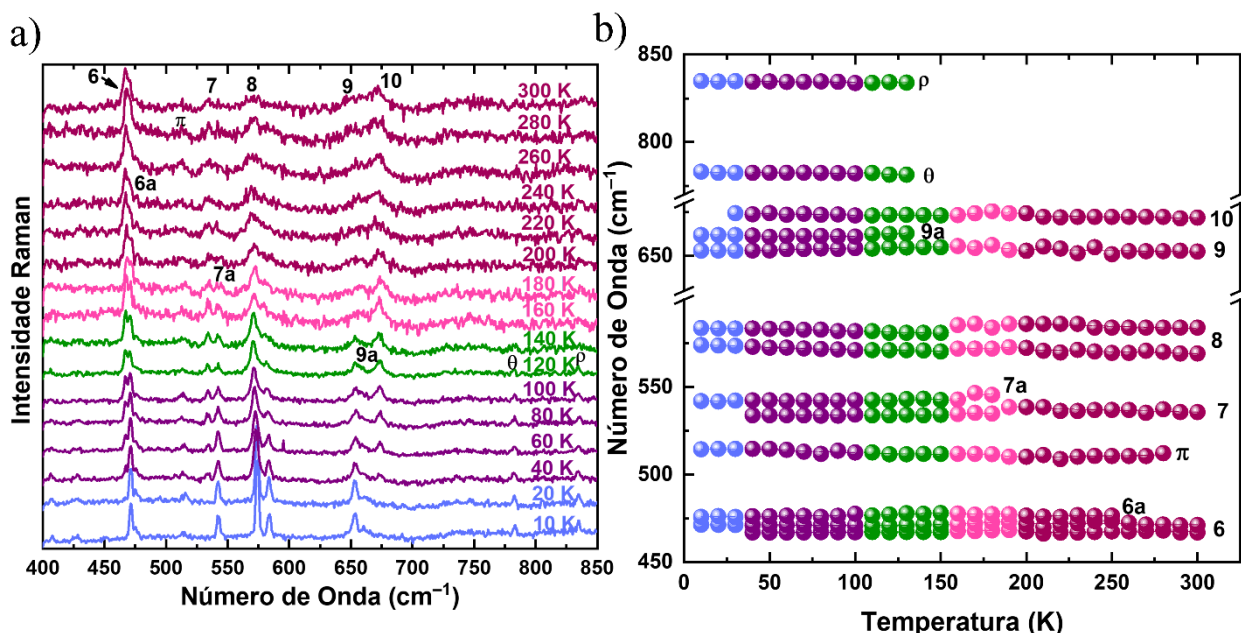


Figura 63 – (a) Evolução de espectros Raman e (b) número de onda vs temperatura do cristal de AA sob baixas temperaturas na região de 400 – 850  $\text{cm}^{-1}$ .

As bandas 9 e 10, que estão sobrepostas à temperatura ambiente, tendem a se separar à medida que a temperatura é reduzida, começando em torno de 220 K. Em 120 K, um novo modo surge dentro da banda 9, chamado 9a e localizado em 663  $\text{cm}^{-1}$ ; ambas as bandas permanecem até o final do experimento. A banda 10 começa a perder intensidade a partir de 80 K e desaparece após 30 K. Além disso, é possível observar o surgimento de duas novas bandas em 130 K, localizadas em 781 e 834  $\text{cm}^{-1}$ , que foram chamadas de  $\theta$  e  $\rho$ , respectivamente.

### 13.4 Região espectral de 850 – 1200 $\text{cm}^{-1}$

Na Figura 64 (a) e (b), apresenta-se a evolução dos espectros Raman normalizados e os modos ajustados das bandas Raman observadas com a variação da temperatura de 300 K a 10 K, no intervalo de 850 a 1200  $\text{cm}^{-1}$ . Diferentemente da região espectral discutida anteriormente, essa região apresenta bandas com maiores intensidades. A 300 K, são identificadas as bandas numeradas de 11 a 21. A banda 11, localizada em 893  $\text{cm}^{-1}$  e atribuída a um dobramento da cadeia, exibe uma descontinuidade entre 200 K e 190 K. Em torno de 150 K, os dois modos ajustados nessa banda começam a se definir, com o segundo modo se tornando como um ombro do primeiro, em torno de 40 K. A banda 12, por sua vez, também atribuída ao dobramento da cadeia, desaparece gradualmente até 30 K.

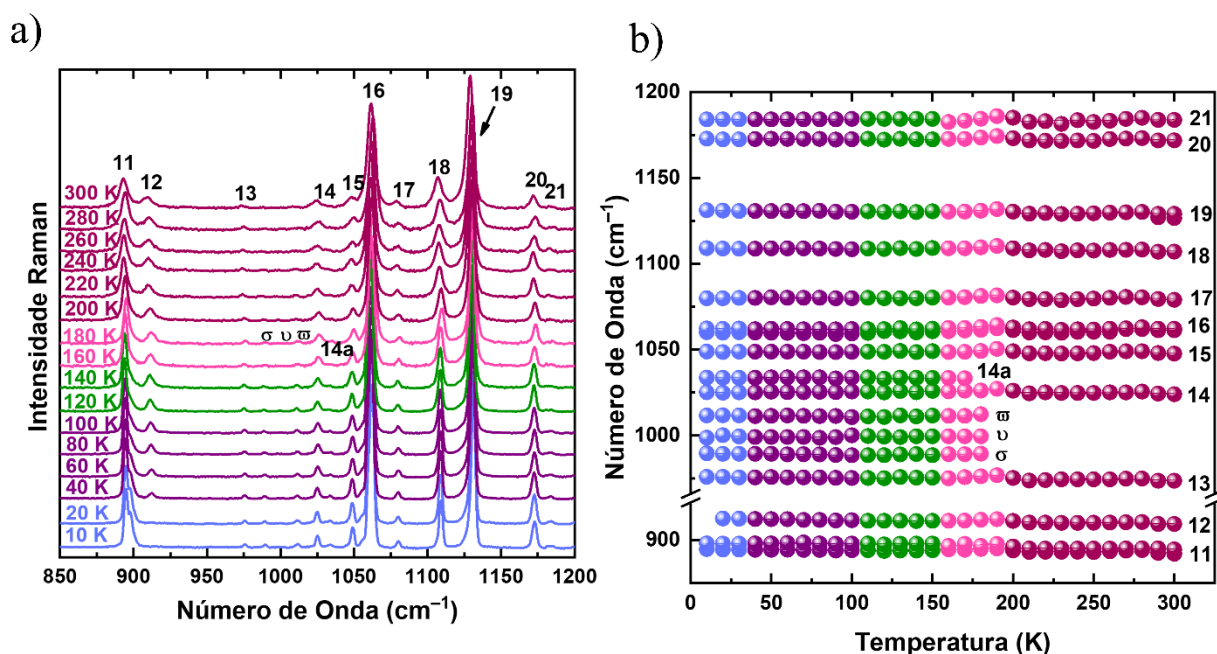


Figura 64 – (a) Evolução de espectros Raman e (b) número de onda vs temperatura do cristal de AA sob baixas temperaturas na região de 850 – 1200  $\text{cm}^{-1}$ .

Na região entre 950 e 1050  $\text{cm}^{-1}$ , localizam-se as bandas 13, 14 e 15, associadas a deformações da cadeia e estiramentos do grupo CC. Nessa região, a 180 K, surgem três novas bandas, denominadas  $\sigma$ ,  $\nu$  e  $\varpi$ , localizadas em 990, 1001 e 1012  $\text{cm}^{-1}$ , respectivamente, que permanecem até o final do experimento. Além disso, a banda 14a surge como um ombro na banda 14 em torno de 170 K. Já as bandas 13 e 15, apesar de apresentarem uma descontinuidade entre 200 K e 190 K, permanecem com comportamento linear e apresentam-se bem definidas até o final do experimento. Da

mesma forma, as bandas 18, 19, 20 e 21, embora exibam uma descontinuidade semelhante, se mantêm com comportamento linear e apresentam-se bem definidas ao longo do experimento. Nessa região, destaca-se o surgimento de novas bandas na região de dobramentos da molécula, isso possivelmente significa que a molécula está realizando uma pequena rotação devido à redução da temperatura, como já foi dito anteriormente.

### 13.5 Região espectral de 1200 – 1800 $\text{cm}^{-1}$

O comportamento das bandas 22 a 35, que se encontram na região espectral 1200 – 1800  $\text{cm}^{-1}$ , é apresentado na Figura 65(a), enquanto a Figura 65(b) mostra os modos ajustados a partir dessas bandas. A banda 22, atribuída a uma torção da cadeia, começa a se dividir a partir de 100 K, e ao final do experimento, a banda à direita apresenta maior intensidade. Em torno de 230 K, surge uma nova banda, chamada  $\xi$ , localizada em 1254  $\text{cm}^{-1}$ . Essa banda exibe uma descontinuidade entre 200 K e 190 K, mas permanece até o espectro de mais baixa temperatura. Nessa região espectral, a maioria das bandas exibe uma descontinuidade entre 190 K e 200 K, apresentam também um comportamento linear, e mantêm-se até o final do experimento, com uma definição melhorada à medida que a amostra é resfriada.

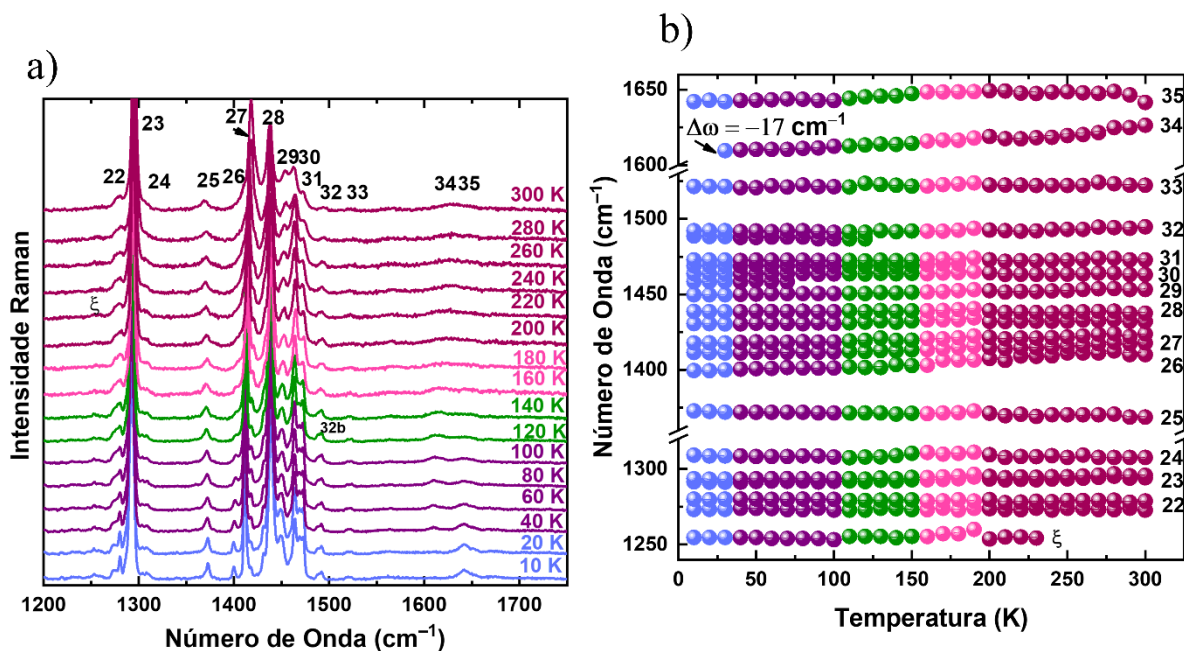


Figura 65 – (a) Evolução de espectros Raman e (b) número de onda vs temperatura do cristal de AA sob baixas temperaturas na região de 1200 – 1800  $\text{cm}^{-1}$ .

Destaca-se nessa região a dupla banda em  $1631\text{ cm}^{-1}$ , atribuída ao estiramento da carbonila, um grupo funcional diretamente relacionado às ligações de hidrogênio e, conseqüentemente, aos dímeros. Essa dupla banda foi nomeada como 34 e 35, claramente, de baixas intensidades. À medida que a temperatura foi reduzida, as duas bandas começaram a se separar; na verdade, a banda 34 foi deslocada para números de onda mais baixos, com um deslocamento de aproximadamente  $17\text{ cm}^{-1}$ . Após 120 K, as bandas 34 e 35 se dividiram completamente, e depois disso, a banda 34 começou a perder intensidade, desaparecendo em torno de 30 K.

Vale destacar que esse comportamento da carbonila também foi observado no ácido láurico (C12) na forma C em baixas temperaturas, conforme descrito no trabalho de Souza *et al.* (SANTOS SOUZA *et al.*, 2020b). Eles explicaram esse comportamento supondo que os dois modos estão relacionados ao acoplamento com duas ligações de hidrogênio distintas, sendo uma delas mais forte que a outra. Um comportamento similar foi observado no ácido cáprico (C10) na forma C em baixas temperaturas, no trabalho de Gurgel *et al.* (P. GURGEL *et al.*, 2023b), onde a banda da carbonila sofreu uma divisão e o modo em menor número de onda foi deslocado para valores mais baixos. Além disso, esse modo com menor número de onda desapareceu antes do final do experimento, entre 40 K e 10 K, assim como no ácido araquídico (AA). Eles explicaram o desaparecimento desse modo, juntamente com o desaparecimento de outros modos no intervalo de 40 a 10 K, como resultado de uma restrição de elementos de simetria associada a um centro de inversão adquirido pelo grupo espacial do cristal na forma A.

Além desses ácidos graxos, o ácido mirístico (C14) na forma C também foi estudado em baixas temperaturas no trabalho de Miranda *et al.* (MIRANDA *et al.*, 2019), onde a banda da carbonila foi ajustada com dois modos, com o modo localizado em menor número de onda apresentando um deslocamento para números de onda mais baixos com o resfriamento. Além disso, um novo modo surgiu ao lado deste primeiro. Eles explicaram esse comportamento de forma similar aos demais: o acoplamento do modo em menor número de onda com as ligações de hidrogênio é maior do que com o outro modo.

### **13.6 Região espectral de $2650 - 3000\text{ cm}^{-1}$**

O comportamento das bandas relacionadas aos estiramentos dos grupos CH, CH<sub>2</sub> e CH<sub>3</sub> é apresentado na Figura 66(a), sendo essas bandas identificadas como 36 a 44. Além disso, a Figura 66(b) exhibe o comportamento das frequências dos modos ajustados

a partir dessas bandas. Com a redução da temperatura, as bandas nessa região mostraram uma descontinuidade entre 200 K e 190 K. Em 190 K, surgiu uma nova banda em torno de  $2917\text{ cm}^{-1}$ , denominada \*, e em 170 K, uma nova banda apareceu dentro da banda 43, sendo chamada de 43a. As novas bandas permaneceram até o final do experimento. Além disso, todas as bandas se tornaram mais definidas com o resfriamento.

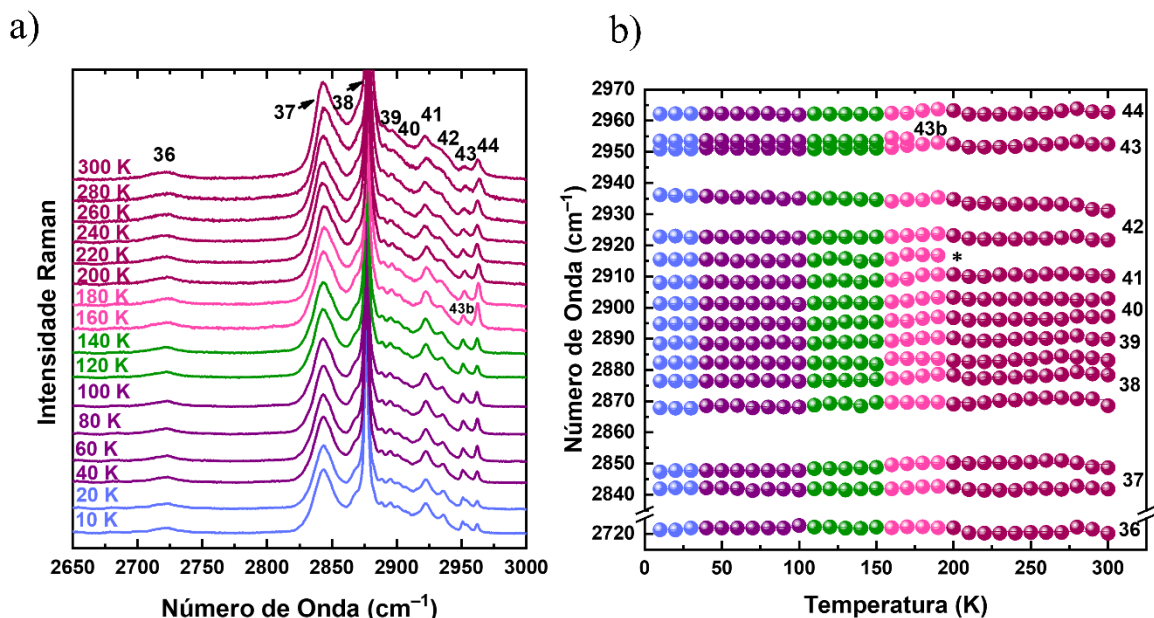


Figura 66 – (a) Evolução de espectros Raman e (b) número de onda vs temperatura do cristal de AA sob baixas temperaturas na região de  $2650 - 3000\text{ cm}^{-1}$ .

Assim, observa-se que o comportamento dos modos se apresenta de forma distinta de acordo com o intervalo de temperatura. Diversas regiões foram destacadas em cores distintas nos espectros, a primeira sendo rosa e a segunda roxa. As outras três regiões observadas representam as possíveis fases que o material adquire: a fase inicial é indicada em vinho, a fase após a primeira mudança, dita conformacional, é representada em verde, e a fase final, após uma mudança estrutural com perda de simetria, é mostrada em azul claro.

## Conclusões da Parte II

Nesta segunda parte foi estudado o cristal de ácido araquídico (forma C) em condições ambientes e a sua estabilidade tanto em altas pressões (até ~ 8,1 GPa), quanto em baixas temperaturas (até ~ 10 K).

Em condições ambientes foram realizados experimentos de Micrografia de emissão de campo (MEV-FEG), onde se observou que o cristal recristalizado de forma livre apresentou um crescimento em lamelas longitudinais que se sobrepuseram e formaram os cristais de AA na forma C. Além disso, através do experimento de difração de raios X e com o uso do método de Rietveld, foi determinada a fase dos cristais de AA (monoclínica:  $P2_1/c$ ) e seus parâmetros de rede. Ademais, uma análise das bandas de absorção no infravermelho também foi realizada. Por fim, uma análise dos resultados de espectroscopia Raman em condições ambientes também foi discutida.

O estudo do cristal de AA (forma C) sob altas pressões foi realizado utilizando espectroscopia Raman, onde a pressão aplicada foi desde a pressão ambiente até ~ 8,1 GPa. A partir da análise do experimento, pode-se supor duas possíveis mudanças conformacionais nos intervalos de 0,4 – 0,9 GPa e 2,7 – 3,2 GPa, como indica o surgimento e desaparecimento de modos nesses intervalos de pressão. Além disso, os modos  $\alpha$  e  $\beta$ , que surgem na região dos modos ditos da rede, indica que essa primeira mudança conformacional provavelmente está relacionada com mudanças nos dímeros das moléculas, pois nessa região há modos de vibração que possuem acoplamento com as ligações de hidrogênio relacionadas com os dímeros. Além disso, uma possível mudança estrutural iniciada em 4,9 GPa sugere uma perda de elementos de simetria, uma vez que o alargamento das bandas em todas as regiões espectrais aponta para uma desordem crescente, ou seja, uma perda de simetria.

O estudo do cristal de AA (forma C) sob baixas temperaturas foi realizado utilizando espectroscopia Raman, onde a amostra foi resfriada da temperatura ambiente até 10 K. À medida que a temperatura foi reduzida, nos intervalos de temperatura de 190 a 140 K e entre 100 a 40 K, observou-se o surgimento de novas bandas, definição de bandas existentes, e o desaparecimento de certos modos que indicam uma contração das ligações interatômicas e uma possível reorganização da molécula dentro da célula unitária, semelhante ao comportamento observado sob alta pressão. Este comportamento foi especialmente evidente nas bandas atribuídas às ligações de hidrogênio, como as

relacionadas à carbonila, confirmando o forte acoplamento entre as vibrações moleculares e as interações de hidrogênio.

## Conclusões Gerais

O estudo dos cristais de L-Fenilalanil-L-Alanina diidratada (Phe-Ala·2H<sub>2</sub>O) e de ácido araquídico (AA forma C) em condições extremas de pressão e temperatura via espectroscopia Raman revelou informações sobre a estabilidade e as transições estruturais e conformacionais desses sistemas. Para o cristal de Phe-Ala·2H<sub>2</sub>O, verificou-se que ele possui uma estrutura tubular retangular com simetria ortorrômbica, estável em condições ambientes. Ele passa por mudanças conformacionais e estruturais em pressões até aproximadamente 7 GPa e temperaturas até aproximadamente 473 K, evidenciadas pelo surgimento e desaparecimento de modos bem como comportamentos não linear. Em altas temperaturas, a saída gradual de moléculas de água e a consequente quebra das ligações de hidrogênio induzem uma significativa desordem estrutural, observada através de mudanças nos espectros Raman.

De forma similar, o ácido araquídico (forma C) exibe estabilidade estrutural em condições ambientes, com uma fase monocínica, mas apresenta transições conformacionais em intervalos de pressão específicos (0,4–0,9 GPa e 2,7–3,2 GPa) e uma potencial mudança estrutural em aproximadamente 4,9 GPa, sendo suposta uma possível perda de simetria. Sob baixas temperaturas, o cristal de AA mostrou reorganização das moléculas devido à contração das ligações interatômicas, especialmente das ligações de hidrogênio, refletindo um comportamento semelhante ao observado sob alta pressão.

Esses resultados confirmam que tanto Phe-Ala·2H<sub>2</sub>O quanto AA (forma C) são altamente sensíveis a mudanças nos parâmetros termodinâmicos, exibindo transições conformacionais e estruturais que ressaltam o importante papel das ligações de hidrogênio na estabilidade de suas redes cristalinas.

## Perspectivas

Como perspectivas, planeja-se realizar experimentos com o cristal de Phe-Ala·2H<sub>2</sub>O, variando a pressão e utilizando diferentes meios transmissores para investigar o impacto na estrutura cristalina. Além disso, estão previstos experimentos de difração de raios X sob variação de pressão e temperatura, permitindo uma análise detalhada das mudanças estruturais.

Para o cristal de ácido araquídico (AA) na forma C, também serão conduzidos experimentos de difração de raios X sob diferentes condições de pressão e temperatura. Adicionalmente, será realizada a atribuição dos modos vibracionais do cristal com base em cálculos computacionais.

Por fim, planeja-se o uso de radiação síncrotron para ambos os cristais, possibilitando estudos mais avançados sob variações de pressão e temperatura.

## Referências

ALBAHRANI, S. M. B. et al. Stability of lauric acid at high pressure studied by Raman spectroscopy and picosecond acoustics. **European Physical Journal B**, v. 92, n. 2, 1 fev. 2019.

ALTOMARE, A. et al. EXPO2013: A kit of tools for phasing crystal structures from powder data. **Journal of Applied Crystallography**, v. 46, n. 4, p. 1231–1235, ago. 2013.

AVELAR S. SILVA, J. et al. Structural and vibrational analysis of glycyl-L-phenylalanine and phase transition under high-pressure. **Spectrochimica Acta - Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy**, v. 304, 5 jan. 2024.

BERG, J. M. et al. **Bioquímica**. 7ª edição ed. [s.l.] Guanabara Koogan, [s.d.].

BRUNORO COSTA, N. M.; GOUVEIA PELUZIO, M. DO C. **Nutrição básica e metabolismo**. UFV ed. [s.l.: s.n.].

CARDOSO, L. M. B. et al. New polymorphic phase of arachidic acid crystal: structure, intermolecular interactions, low-temperature stability and Raman spectroscopy combined with DFT calculations. **RSC Advances**, v. 13, n. 48, p. 34032–34044, 21 nov. 2023.

DA SILVA FILHO, J. G. et al. Raman spectroscopy of L,L-diphenylalanine crystal under high pressure. **Vibrational Spectroscopy**, v. 92, p. 173–181, 1 set. 2017.

DA SILVA FILHO, J. G. et al. High-temperature Raman spectroscopy of L,L-diphenylalanine single-crystal. **Vibrational Spectroscopy**, v. 97, p. 75–84, 1 jul. 2018.

DE SOUSA, F. F. et al. **Pressure-induced phase transitions in stearic acid C form**. *Vibrational Spectroscopy*. **Anais...**18 nov. 2010.

DE SOUSA, F. F. et al. Pressure-induced phase transitions in palmitic acid: C form. **Journal of Raman Spectroscopy**, v. 43, n. 1, p. 146–152, 2012.

DE SOUSA, F. F. et al. Low-temperature phase transformation studies in the stearic acid: C form. **Spectrochimica Acta - Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy**, v. 148, p. 280–288, 5 set. 2015a.

DE SOUSA, F. F. et al. Low-temperature phase transformation studies in the stearic acid: C form. **Spectrochimica Acta - Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy**, v. 148, p. 280–288, 5 set. 2015b.

DE SOUSA, F. F. et al. Conformational change in the C form of palmitic acid investigated by Raman spectroscopy and X-ray diffraction. **Spectrochimica Acta - Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy**, v. 161, p. 162–169, 15 maio 2016.

DEMBITSKY, V. M.; KUKLEV, D. V. Acetylenic Epoxy Fatty Acids: Chemistry, Synthesis, and Their Pharmaceutical Applications. Em: [s.l: s.n.].

ERDOGAN, H. et al. Morphological Versatility in the Self-Assembly of Val-Ala and Ala-Val Dipeptides. **Langmuir**, v. 31, n. 26, p. 7337–7345, 7 jul. 2015.

FACCHIN, G. et al. Experimental and theoretical studies of copper complexes with isomeric dipeptides as novel candidates against breast cancer. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 162, p. 52–61, 1 set. 2016.

FARROKHPOUR, H. et al. Li<sup>+</sup> and Na<sup>+</sup> attachment to some dipeptides via LDI-TOF mass spectrometry: Fragmentation patterns. **Spectrochimica Acta - Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy**, v. 262, 5 dez. 2021.

FRETTS, A. M. et al. Associations of circulating very-long-chain saturated fatty acids and incident type 2 diabetes: A pooled analysis of prospective cohort studies. **American Journal of Clinical Nutrition**, v. 109, n. 4, p. 1216–1223, 1 abr. 2019.

FRISCH, M. J. et al. Gaussian 09, Revision A.02. **Gaussian, Inc., Gaussian, Inc.**, 2016.

GÖRBITZ, C. H. Nanotube Formation by Hydrophobic Dipeptides. **Chemistry – A European Journal**, v. 7, n. 23, p. 5153–5159, 2001a.

GÖRBITZ, C. H. L-Phenylalanyl-L-alanine dihydrate. **Acta Crystallographica Section C**, n. 57, p. 575–576, 2001b.

GÖRBITZ, C. H. The structure of nanotubes formed by diphenylalanine, the core recognition motif of Alzheimer's  $\beta$ -amyloid polypeptide. **Chemical Communications**, n. 22, p. 2332–2334, 2006.

GORBITZ, C. H.; GUNDERSEN, E. L-Valyl-L-alanine. **Acta Crystallographic**, v. 52, p. 1764–1767, 1996.

GRABSKA, J. et al. NIR Spectra Simulations by Anharmonic DFT-Saturated and Unsaturated Long-Chain Fatty Acids. **Journal of Physical Chemistry B**, v. 122, n. 27, p. 6931–6944, 12 jul. 2018.

HEREDIA, A. et al. Temperature-driven phase transformation in self-assembled diphenylalanine peptide nanotubes. **Journal of Physics D: Applied Physics**, v. 43, n. 46, 24 nov. 2010.

HOHENBERG, P.; KOHN, W. Inhomogeneous Electron Gas. [s.d.].

(International Union of Crystallography Monographs on Crystallography) R. A. Young - The Rietveld Method-Oxford University Press, USA (1995) (1). [s.d.].

JAKELLYNE, A.; CORDEIRO, P. **Estudo da estabilidade do cristal de ácido esteárico na forma B<sub>m</sub> sob altas pressões via espectroscopia Raman**. [s.l.] Universidade Federal do Pará, jan. 2020.

JAMRÓZ, M. H. Vibrational energy distribution analysis (VEDA): Scopes and limitations. **Spectrochimica Acta - Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy**, v. 114, p. 220–230, 2013.

JÚLIO SÉRGIO MARCHINI et al. **Aminoácidos**. 1. ed. [s.l.] Inter. Life Scienc. Inst. Brasil, 2016.

KOBAYASHI, T.; KOBAYASHI, M.; TADOKORO, H. Polymorphism In N-Fatty Acids And Vibrational Spectra: New Modifications (A2 And A3 Forms) Of Even-Numbered N-Fatty Acids. **Molecular crystals and liquid crystals**, v. 104, n. 3–4, p. 193–206, 1984.

KOHN, W.; SHAM, L. J. Self-Consistent Equations Including Exchange and Correlation Effects. **Physical Review**, v. 140, p. 1133–1138, 1965.

LIMA, R. A. et al. Crystal structure, vibrational and chemical properties and phase transitions in Glycyl-DL-Aspartic acid and Glycyl-DL-Aspartic acid monohydrated. **Journal of Molecular Structure**, v. 1286, 15 ago. 2023.

LIU, L. et al. Association of circulation very long chain saturated fatty acids with depression in NHANES 2011–2014. **Journal of Affective Disorders**, v. 358, p. 28–34, 1 ago. 2024.

M T GARCÍA-LOPEZ et al. **Synthesis and analgesic properties of N-phosphorylated derivatives of Phe-Ala and Phe-Gly**Int. J. Peptide Protein Res. [s.l: s.n.].

MARTIN, A. S.; SAMBLES, J. R. **GUIDED WAVE STUDY OF LANGMUIR-BLODGETT FILMS OF EICOSANOIC ACIDS**Surface Science. [s.l: s.n.].

MEYBECK, A.; WINDLE, J. J.; AN, J. J. **Electron Paramagnetic Resonance Study of X-ray and  $\gamma$ -ray Irradiated Peptides in the Solid State**1RADIATION RESEARCH. [s.l: s.n.]. Disponível em: <www.jstor.org>.

MIRANDA, J. R. S. et al. Phase transformation in the C form of myristic-acid crystals and DFT calculations. **Spectrochimica Acta - Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy**, v. 208, p. 97–108, 5 fev. 2019.

MOREIRA, C. Membrana celular. **Revista de Ciência Elementar**, v. 2, n. 2, 30 jun. 2014.

MORENO, E. et al. Polymorphism of even saturated carboxylic acids from n-decanoic to n-eicosanoic acid. **New Journal of Chemistry**, v. 31, n. 6, p. 947–957, 2007.

MORENO-CALVO, E. et al. Competing intermolecular interactions in the high-temperature solid phases of even saturated carboxylic acids (C<sub>10</sub>H<sub>19</sub>O<sub>2</sub>H to C<sub>20</sub>H<sub>39</sub>O<sub>2</sub>H). **Chemistry - A European Journal**, v. 15, n. 47, p. 13141–13149, 7 dez. 2009.

MORENO-CALVO, E. et al. **Relationship between the crystal structure and morphology of carboxylic acid polymorphs. Predicted and experimental morphologies.** Crystal Growth and Design. **Anais...**6 out. 2010.

P. GURGEL, W. et al. Elucidating the phase transitions of decanoic-acid crystal by XRD, Raman, group theory and Gibbs energy analyses combined with DFT calculations. **Spectrochimica Acta - Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy**, v. 287, 15 fev. 2023a.

P. GURGEL, W. et al. Elucidating the phase transitions of decanoic-acid crystal by XRD, Raman, group theory and Gibbs energy analyses combined with DFT calculations. **Spectrochimica Acta - Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy**, v. 287, 15 fev. 2023b.

PALAFIX, M. A. **DFT computations on vibrational spectra: Scaling procedures to improve the wavenumbers.** **Physical Sciences Reviews**De Gruyter, , 1 jun. 2019.

PAPAIANNI, M. et al. Bacteriophages promote metabolic changes in bacteria biofilm. **Microorganisms**, v. 8, n. 4, 1 abr. 2020.

PINHEIRO, D. M.; REJANE, K.; PORTO, A. **Conversando sobre Ciências em Alagoas A Química dos Alimentos: carboidratos, lipídeos, proteínas, vitaminas e minerais.** [s.l: s.n.]. Disponível em: <www.edufal.ufal.br>.

PINHEIRO, G. S. et al. Low-temperature Raman spectra of the 2-( $\alpha$ -methylbenzylamino)-5-nitropyridine crystal. **Spectrochimica Acta - Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy**, v. 183, p. 209–217, 5 ago. 2017.

RAMALHO, H. F.; SUAREZ, P. A. Z. The chemistry of oils and fats and their extraction and refining processes. **Revista Virtual de Química**, v. 5, n. 1, p. 2–15, 2013.

ROUSSEAU, D. L.; BAUMAN, R. P.; PORTO, S. P. S. Normal Mode Determination in Crystals. **JOURNAL OF RAMAN SPECTROSCOPY**, v. 10, 1981.

SAGIRI, S. S. et al. Stearic acid based oleogels: A study on the molecular, thermal and mechanical properties. **Materials Science and Engineering C**, v. 48, p. 688–699, 1 mar. 2015.

SANTOS SOUZA, G. D. et al. Low-Temperature Phase Transition of Dodecanoic Acid Crystals: A Study Using Raman, Powder X-ray Diffraction, and Density Functional Theory Calculations. **Crystal Growth and Design**, v. 20, n. 1, p. 281–290, 2 jan. 2020a.

SANTOS SOUZA, G. D. et al. Low-Temperature Phase Transition of Dodecanoic Acid Crystals: A Study Using Raman, Powder X-ray Diffraction, and Density Functional Theory Calculations. **Crystal Growth and Design**, v. 20, n. 1, p. 281–290, 2 jan. 2020b.

SCULLY, L. **Cell-Diamond Anvil Almost Compresses Hydrogen to Metallic Phase.**

SERRA, J. L. et al. Alternative sources of oils and fats from Amazonian plants: Fatty acids, methyl tocopherols, total carotenoids and chemical composition. **Food Research International**, v. 116, p. 12–19, 1 fev. 2019.

SILVA, C. B. et al. Vibrational and structural properties of L-Alanyl-L-Phenylalanine dipeptide by Raman spectroscopy, infrared and DFT calculations. **Vibrational Spectroscopy**, v. 98, p. 128–133, 1 set. 2018.

SILVA, C. B. et al. High-pressure studies on L,L-dileucine crystals by Raman spectroscopy and synchrotron X-ray diffraction combined with DFT calculations. **Spectrochimica Acta - Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy**, v. 229, 15 mar. 2020.

- SILVA, J. G. et al. The temperature-dependent single-crystal Raman spectroscopy of a model dipeptide: L-Alanyl-L-alanine. **Spectrochimica Acta - Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy**, v. 148, p. 244–249, 5 set. 2015.
- SILVA JUNIOR, J. F. et al. Vibrational properties of L-cysteine hydrochloride monohydrate crystal under high-pressure. **Vibrational Spectroscopy**, v. 98, p. 92–97, 1 set. 2018.
- SILVA, L. F. et al. Polarized Raman and Infrared Spectroscopy and ab Initio Calculation of Palmitic and Stearic Acids in the Bm and C Forms. **Journal of Physical Chemistry A**, v. 121, n. 25, p. 4830–4842, 29 jun. 2017.
- SILVA, L. F. L. et al. Understanding the effect of solvent polarity on the polymorphism of octadecanoic acid through spectroscopic techniques and DFT calculations. **CrystEngComm**, v. 21, n. 2, p. 297–309, 2019.
- SILVA, R. F. et al. High-temperature Raman spectra of dipeptide  $\alpha$ -L-aspartyl-L-alanine crystal. **Spectrochimica Acta - Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy**, v. 297, 5 set. 2023.
- STRUKOV, B. A.; LEVANYUK, A. P. **Ferroelectric Phenomena in Crystals**. [s.l.] Springer Berlin Heidelberg, 1998.
- TERMSARASAB, U. et al. Chitosan oligosaccharide-arachidic acid-based nanoparticles for anti-cancer drug delivery. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 441, n. 1–2, p. 373–380, 30 jan. 2013.
- TOBY, B. H. EXPGUI, a graphical user interface for GSAS. **J. Appl. Cryst**, v. 34, 2001.
- TSUCHIDA, E. et al. **Artificial oxygen carriers, hemoglobin vesicles and albumin-hemes, based on bioconjugate chemistry**. **Bioconjugate Chemistry** American Chemical Society, , 2009.
- YOUNG, R. A. **The Rietveld Method**. [s.l: s.n.].
- ZAREVA, S. et al. Solid-State Spectroscopic and Structural Elucidation of L-Phenylalanyl-L-alanine Dihydrate and Its Hydrochloride. **Polish Journal of Chemistry**, v. 83, n. 3, p. 421–430, 2009.

ZHAO, Y.; TRUHLAR, D. G. The M06 suite of density functionals for main group thermochemistry, thermochemical kinetics, noncovalent interactions, excited states, and transition elements: Two new functionals and systematic testing of four M06-class functionals and 12 other functionals. **Theoretical Chemistry Accounts**, v. 120, n. 1–3, p. 215–241, maio 2008.

## Apêndice

### A1 Luminescência do Rubi experimento Phe-Ala.2H<sub>2</sub>O

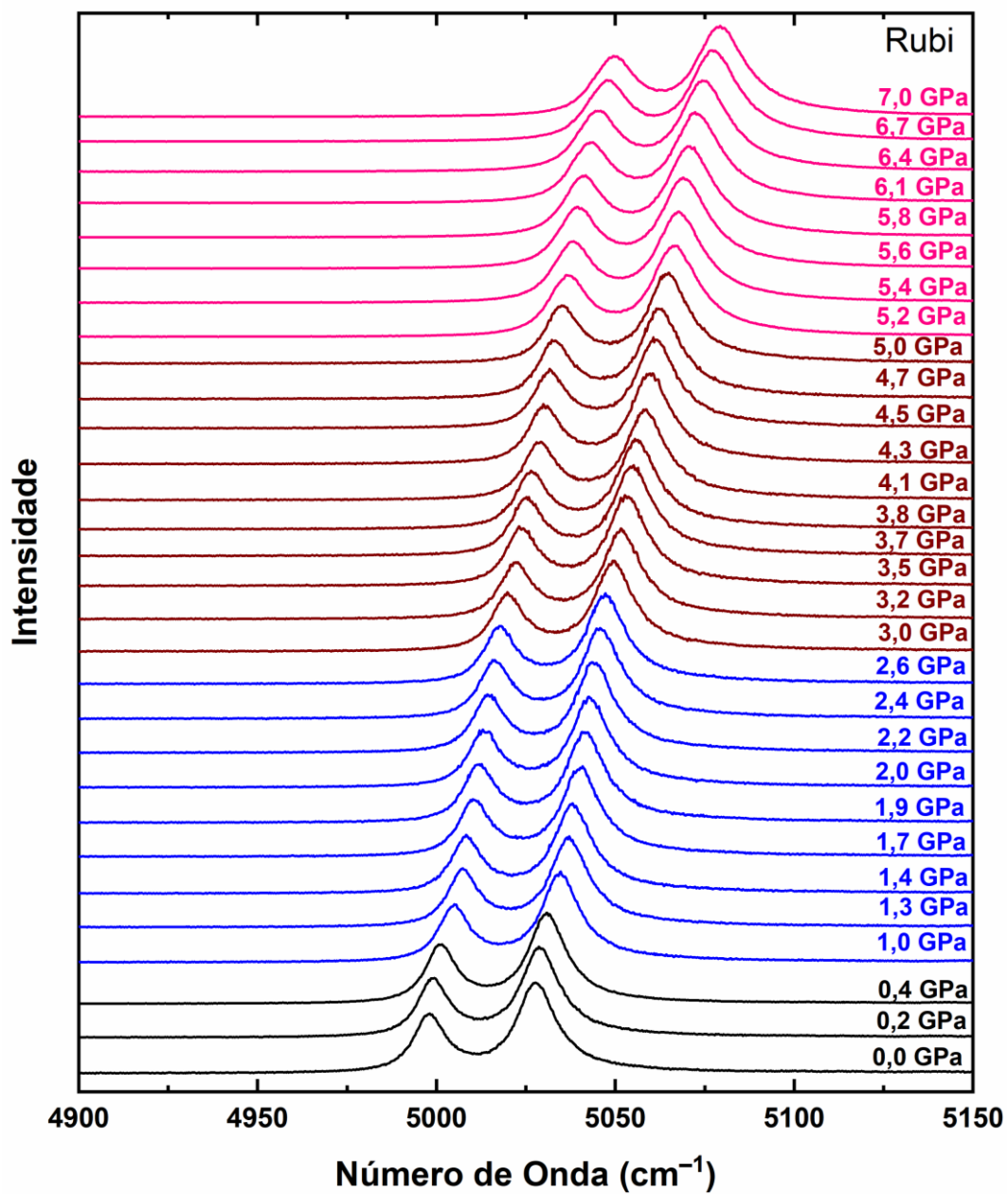


Figura 67 – Evolução da Luminescência do rubi no experimento de altas pressões do cristal de Phe-Ala.2H<sub>2</sub>O.

## A2 Luminescência do Rubi experimento AA forma C

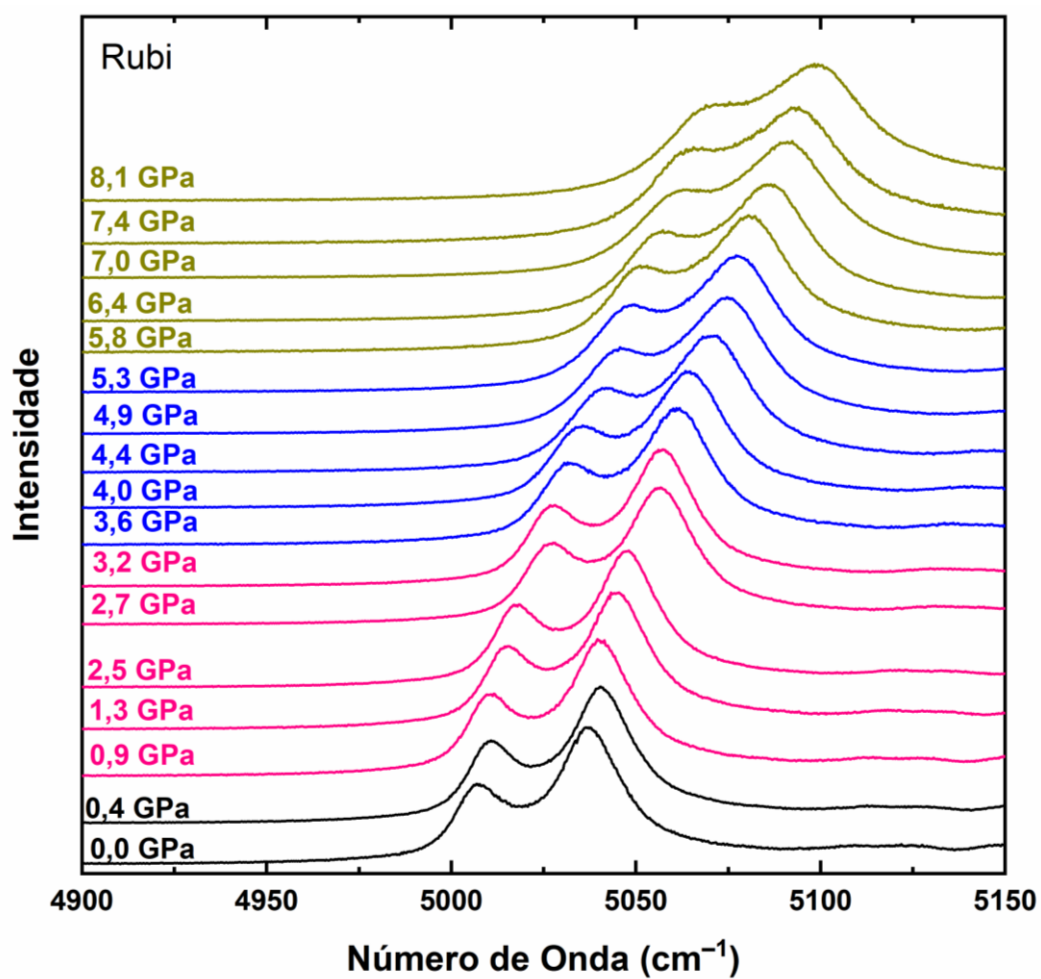


Figura 68 – Evolução da Luminescência do rubi no experimento de altas pressões do cristal de AA forma C.

### A3 Volta do Experimento de altas pressões do cristal de Phe-Ala.2H<sub>2</sub>O

- Região espectral de 100 – 400 cm<sup>-1</sup>

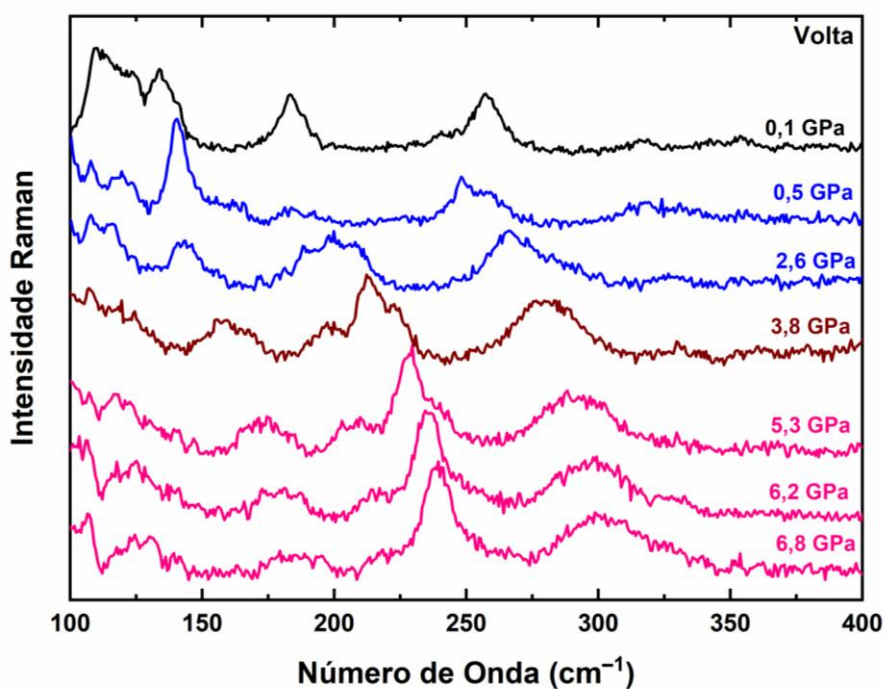


Figura 69 – Evolução de espectros Raman da volta do experimento de altas pressões do cristal de Phe-Ala.2H<sub>2</sub>O na região de 100 – 400 cm<sup>-1</sup>.

- Região espectral de 400 – 950 cm<sup>-1</sup>

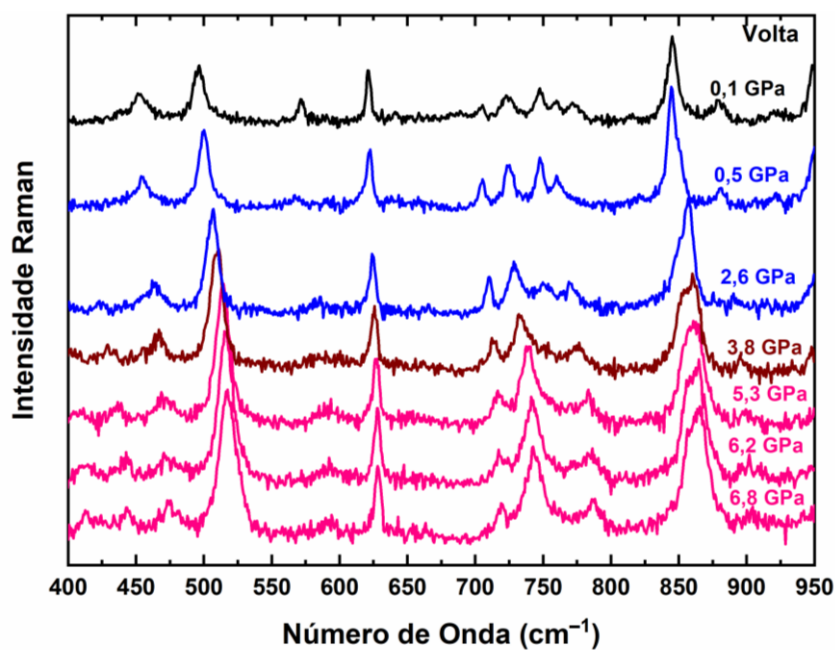


Figura 70 – Evolução de espectros Raman da volta do experimento de altas pressões do cristal de Phe-Ala.2H<sub>2</sub>O na região de 400 – 950 cm<sup>-1</sup>.

- Região espectral de 1000 – 1300  $\text{cm}^{-1}$

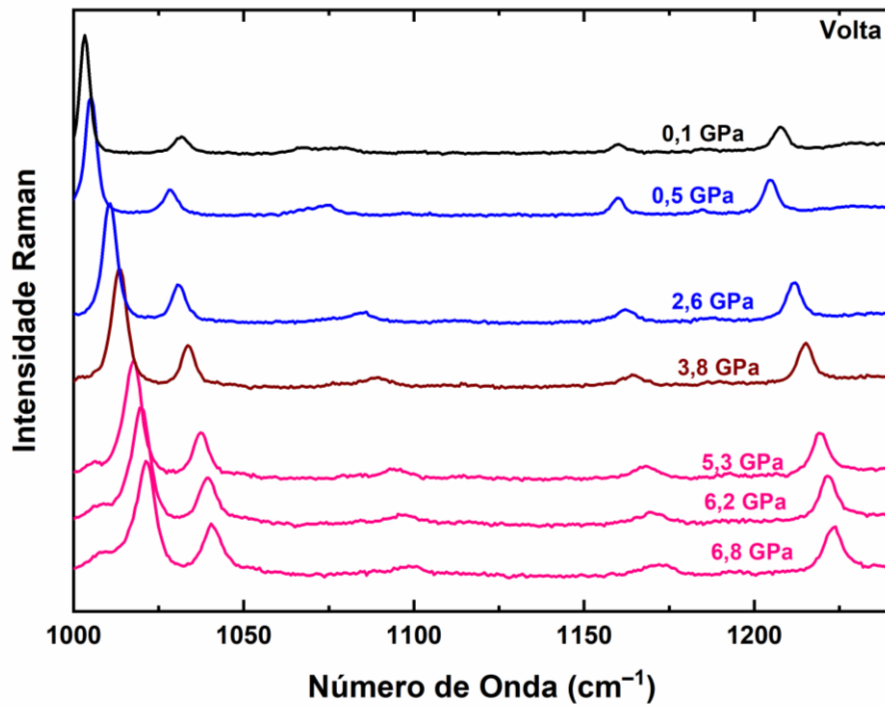


Figura 71 – Evolução de espectros Raman da volta do experimento de altas pressões do cristal de Phe-Ala.2H<sub>2</sub>O na região de 1000 – 1250  $\text{cm}^{-1}$ .

- Região espectral de 1500 – 1700  $\text{cm}^{-1}$

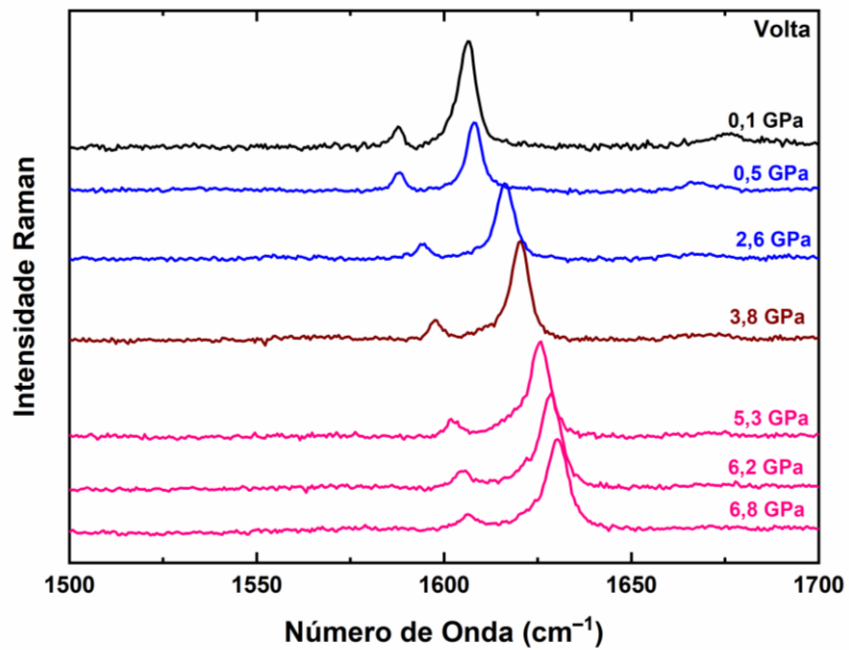


Figura 72 – Evolução de espectros Raman da volta do experimento de altas pressões do cristal de Phe-Ala.2H<sub>2</sub>O na região de 1500 – 1700  $\text{cm}^{-1}$ .

- Região espectral de 2800 – 3500  $\text{cm}^{-1}$

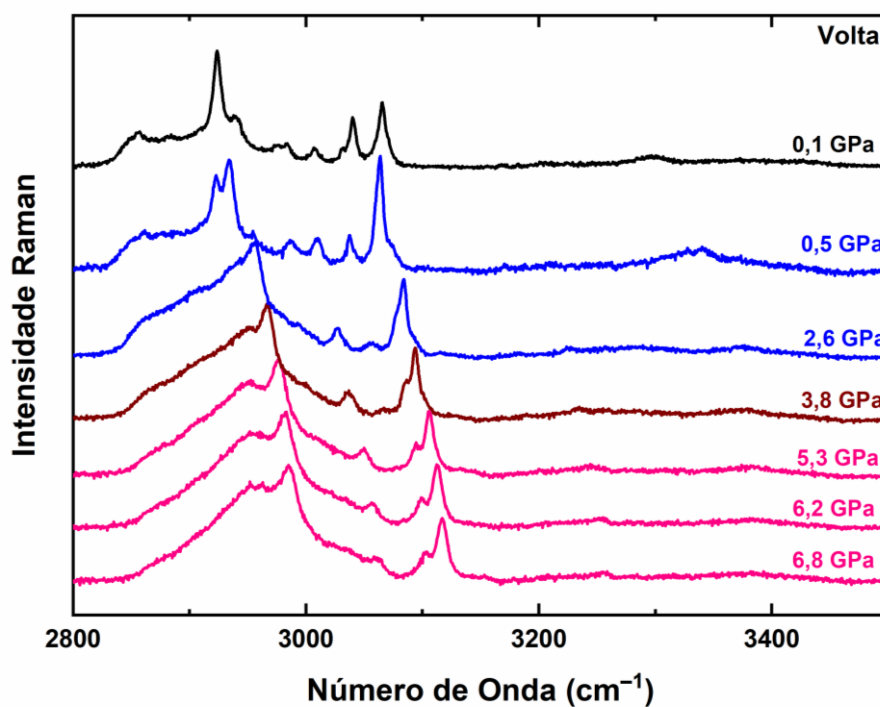


Figura 73 – Evolução de espectros Raman da volta do experimento de altas pressões do cristal de Phe-Ala.2H<sub>2</sub>O na região de 1500 – 1700  $\text{cm}^{-1}$ .

#### A4 Volta do Experimento de altas temperaturas do cristal de Phe-Ala.2H<sub>2</sub>O

- Região espectral de 65 – 400 cm<sup>-1</sup>

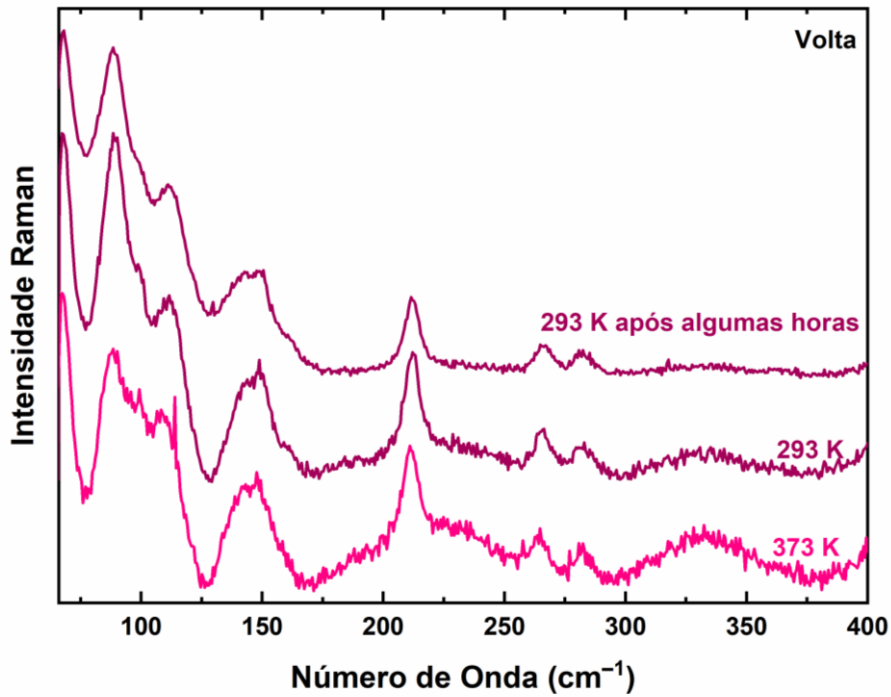


Figura 74 – Evolução de espectros Raman da volta do experimento de altas temperaturas do cristal de Phe-Ala.2H<sub>2</sub>O na região de 65 – 400 cm<sup>-1</sup>.

- Região espectral de 400 – 1200  $\text{cm}^{-1}$

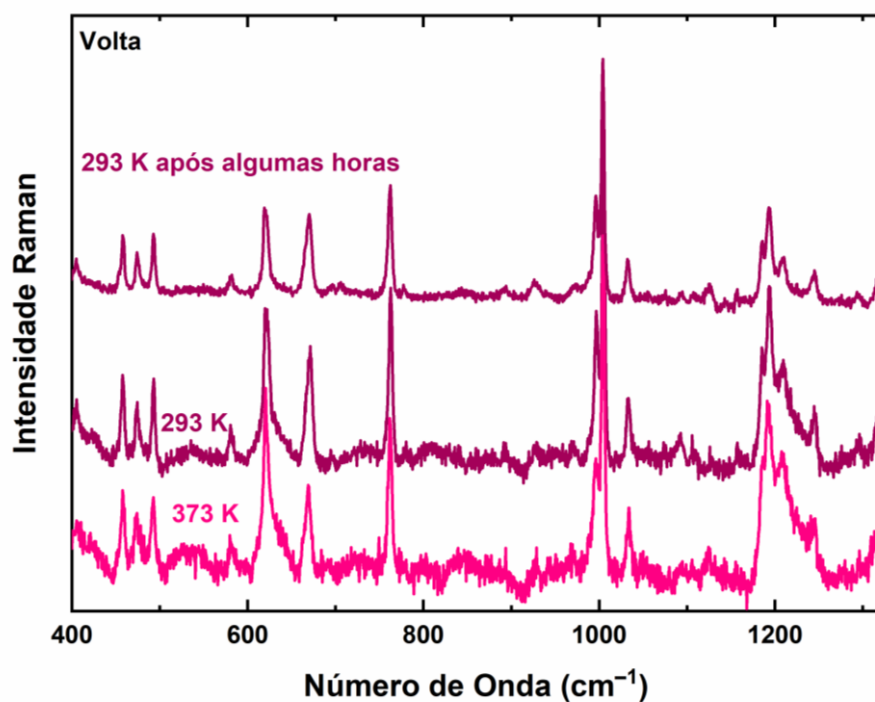


Figura 75 – Evolução de espectros Raman da volta do experimento de altas temperaturas do cristal de Phe-Ala.2H<sub>2</sub>O na região de 400 – 1200  $\text{cm}^{-1}$ .

- Região espectral de 1200 – 1750  $\text{cm}^{-1}$

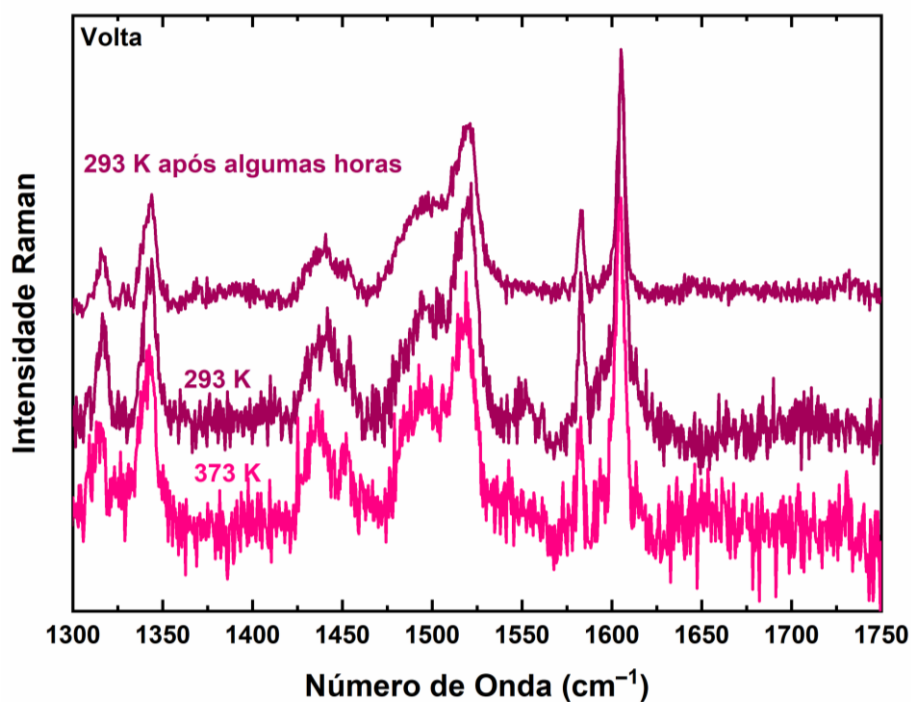


Figura 76 – Evolução de espectros Raman da volta do experimento de altas temperaturas do cristal de Phe-Ala.2H<sub>2</sub>O na região de 1200 – 1750  $\text{cm}^{-1}$ .

- Região espectral de 2700 – 3500  $\text{cm}^{-1}$

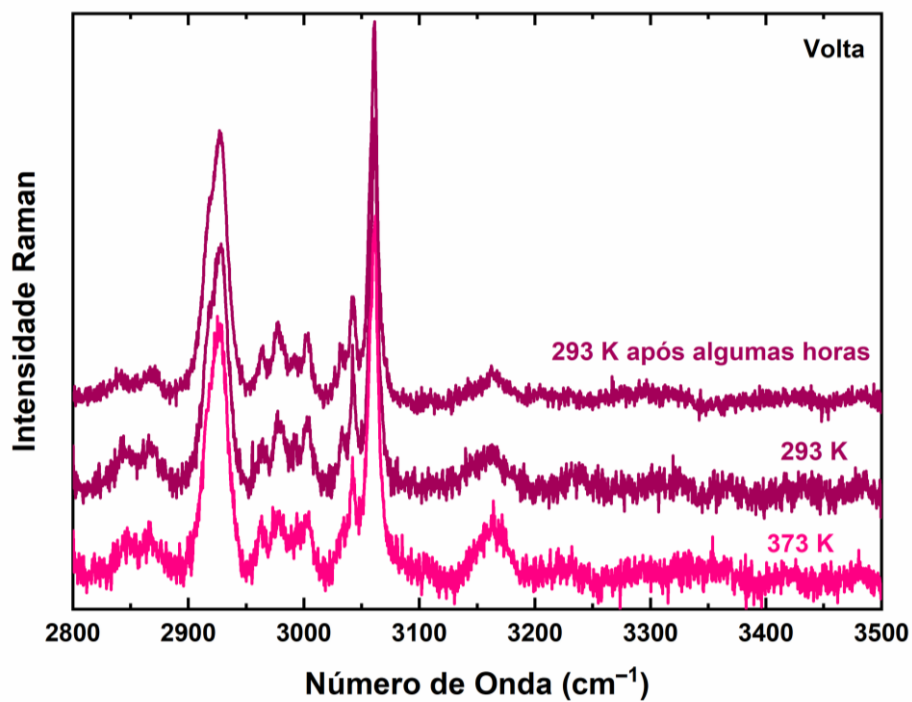


Figura 77 – Evolução de espectros Raman da volta do experimento de altas temperaturas do cristal de Phe-Ala.2H<sub>2</sub>O na região de 2700 – 3500  $\text{cm}^{-1}$ .

## A5 Volta do experimento de baixas temperaturas do cristal de AA forma C

- Região espectral de 80 – 200  $\text{cm}^{-1}$

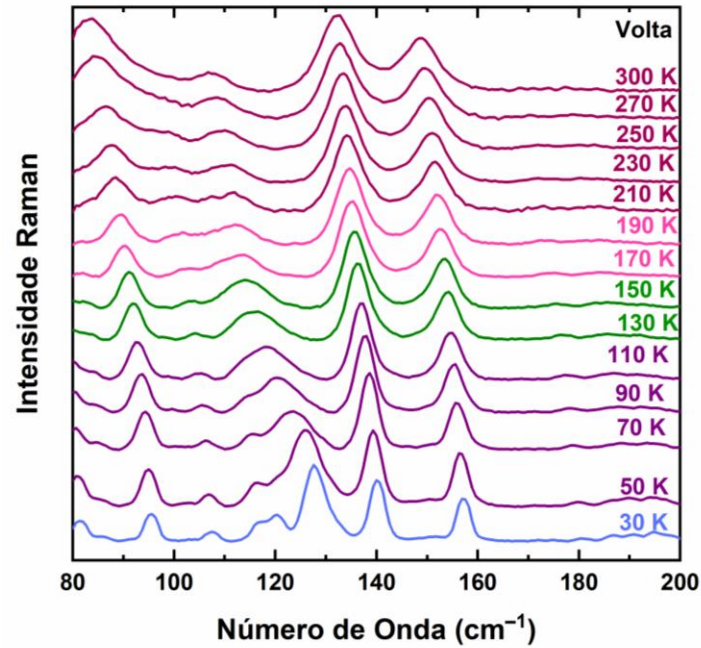


Figura 78 – Evolução de espectros Raman da volta do experimento de baixas temperaturas do cristal de AA forma C na região de 80 – 200  $\text{cm}^{-1}$ .

- Região espectral de 200 – 400  $\text{cm}^{-1}$

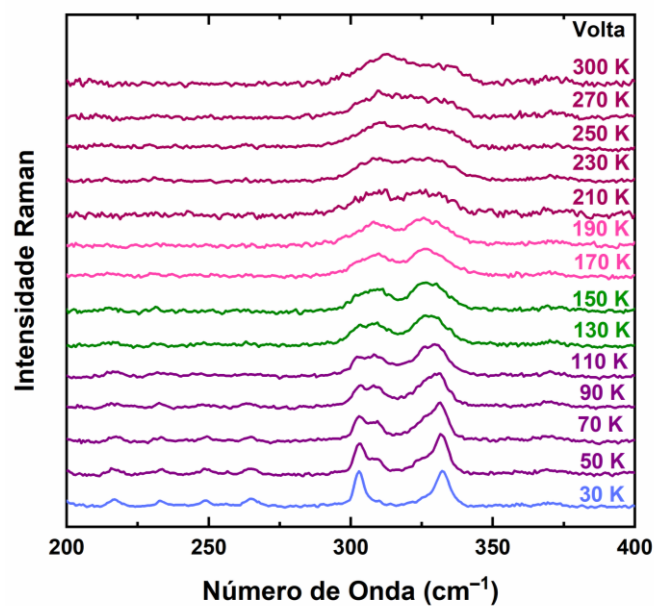


Figura 79 – Evolução de espectros Raman da volta do experimento de baixas temperaturas do cristal de AA forma C na região de 200 – 400  $\text{cm}^{-1}$ .

- Região espectral de 400 – 850  $\text{cm}^{-1}$

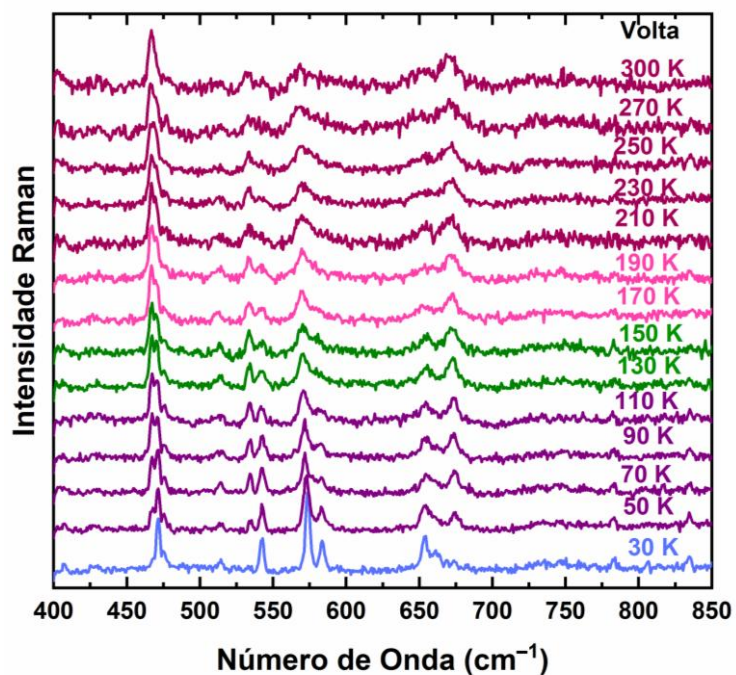


Figura 80 – Evolução de espectros Raman da volta do experimento de baixas temperaturas do cristal de AA forma C na região de 400 – 850  $\text{cm}^{-1}$ .

- Região espectral de 850 – 1200  $\text{cm}^{-1}$

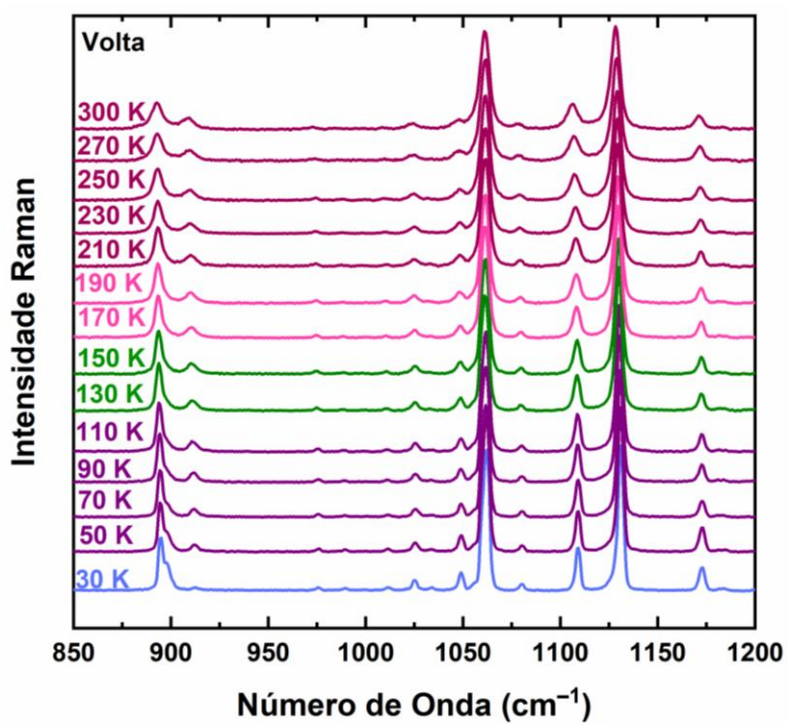


Figura 81 – Evolução de espectros Raman da volta do experimento de baixas temperaturas do cristal de AA forma C na região de 850 – 1200  $\text{cm}^{-1}$ .

- Região espectral de 1200 – 1800  $\text{cm}^{-1}$

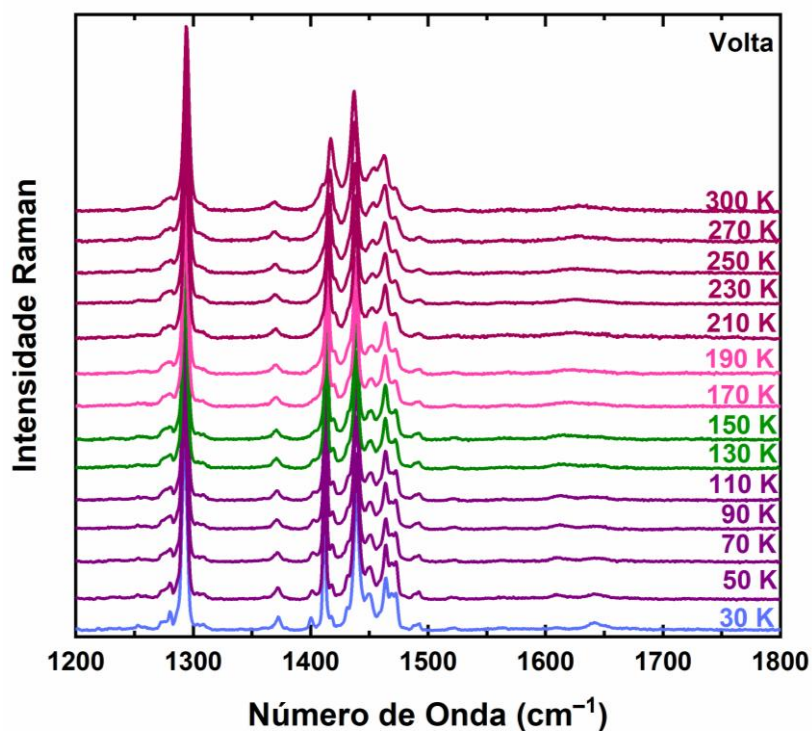


Figura 82 – Evolução de espectros Raman da volta do experimento de baixas temperaturas do cristal de AA forma C na região de 1200 – 1800  $\text{cm}^{-1}$ .

- Região espectral de 2650 – 3000  $\text{cm}^{-1}$

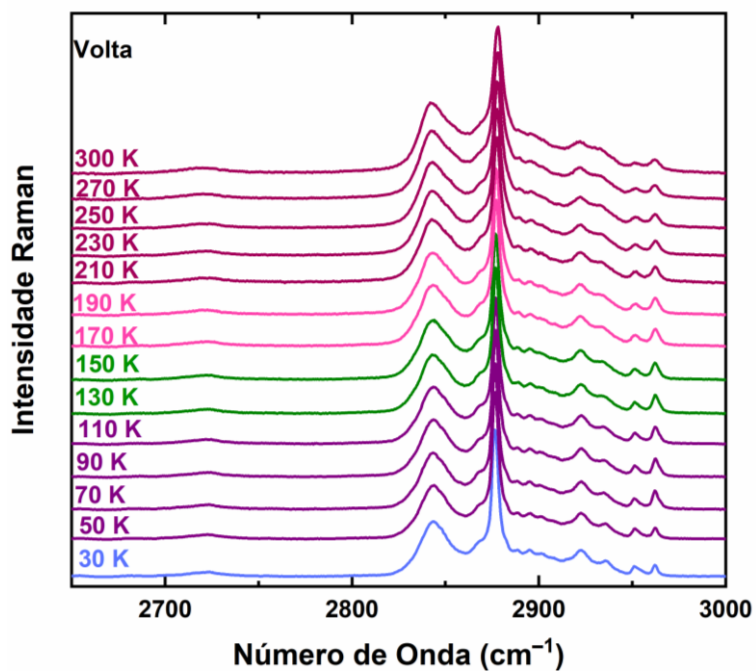


Figura 83 – Evolução de espectros Raman da volta do experimento de baixas temperaturas do cristal de AA forma C na região de 2650 – 3000  $\text{cm}^{-1}$ .