

ANÁLISE COMPUTACIONAL DA L-ALANINA POR D.F.T.

Regilânia Oliveira do Nascimento¹; Cristiano Balbino da Silva²; Francisco Carlos Carneiro Soares Salomão³; Iuri Leandro das Neves⁴; Rocicler Oliveira Holanda¹.

¹Universidade Estadual do Ceará-FECLI. Email: regilania.nascimento@aluno.uece.br

²Universidade Federal do Ceará, Email: cristiano.balbino@fisica.ufc.br

³Universidade Estadual do Ceará-FAFIDAM, Email: carlos.salomao@uece.br

⁴Universidade Estadual do Ceará-FECLI. Email: iuri.leandro@aluno.uece.br

¹Universidade Estadual do Ceará-FECLI. Email: rocicler.holanda@uece.br

Introdução

O objeto de estudo deste trabalho é a L-alanina, o mais simples aminoácido quiral. Quando este aminoácido se cristaliza pode existir nas formas levógira (L) e destrógira (D), o que significa que embora seja a mesma substância química, ela apresenta diferentes conformações em relação ao carbono central (ou alfa). É válido ressaltar que todos os aminoácidos são quirais, com exceção da glicina, sendo as formas L aquelas utilizadas pela natureza para produzir as proteínas.

O estudo dos aminoácidos foi predominantemente pioneiro pelos químicos europeus do século XIX. Desde então tem tido avanços, sendo estudados por: físicos, bioquímicos, nutricionistas, profissionais da área médica e outros cientistas em todo o mundo. Eles são pequenas moléculas que formam a base elementar dos peptídeos e proteínas, que são cruciais para a vida; e não somente formam várias cadeias de peptídeos, mas também estruturas cristalinas tridimensionais. Os aminoácidos são moléculas orgânicas que apresentam: um grupo carboxila (COOH), um grupo amino (NH₂), um átomo de hidrogênio (H) e uma cadeia lateral (R). São diferenciados pela variação em suas cadeias laterais (grupo R), e devido a essa variação apresentam notáveis diferenças em suas propriedades químicas e funções fisiológicas [1].

Nos últimos anos, um crescente interesse nas propriedades vibracionais e estruturais de cristais de aminoácidos tem sido observado [2]. Um dos motivos se deve ao fato destes constituírem sistemas moleculares em que as interações de forças de Van der Waals e ligações de hidrogênio (sendo as mais comuns da forma N⁺-H...O, que é estabelecida entre um grupo amina de uma molécula com um grupo carboxílico de outra) desempenham papéis importantes na estabilidade de sua estrutura cristalina; neste caso, o aminoácido assume uma conformação de estrutura bipolar zwitteriônica [3]. Outro ponto importante diz respeito a possibilidade de produção de polimorfos sob altas pressões, que tem sido muito relevante nas ciências farmacêuticas [4]. Dentre os diversos aspectos relacionados ao polimorfismo podemos mencionar a tentativa de se encontrar

experimentalmente ou prever teoricamente todos os possíveis polimorfos de determinado composto ou até mesmo de ainda se descobrir experimentalmente ou prever quais os polimorfos que serão desenvolvidos sob condições experimentais especiais. E ainda, os espectros vibracionais das moléculas dos aminoácidos servem para obter informações sobre a conformação molecular e fornecer percepções para a topologia de moléculas mais complexas [2].

O objetivo deste trabalho é identificar os modos normais de vibração da L-alanina através de um código para computação molecular: Gaussian; com este código realizamos cálculos utilizando a Teoria do Funcional de Densidade — DFT (do inglês, *density functional theory*), que é uma espécie de cálculos de primeiros princípios ou, pelo termo latino, cálculos *ab initio*, já que esses são feitos com o mínimo de dados experimentais.

Neste método resolve-se as equações quantum-mecânicas que governam o sistema. As únicas informações necessárias para se efetuar os cálculos são os números atômicos e as posições dos átomos dentro do sistema, que podem ser obtidos a partir de dados cristalográficos com o arquivo CIF (do inglês, *crystalography international file*), bem como de estruturas desenhadas em programas específicos, por exemplo, Chemskech da ACD/Labs que é de código livre. Dessa forma, o presente trabalho se destina a contribuir para ampliar a análise dos modos vibracionais do aminoácido em estudo. Aqui é válido ressaltar que se pretende realizar num momento posterior um estudo experimental das propriedades vibracionais da L-alanina (utilizando técnicas de espectroscopia) para comparar com os resultados obtidos através dos cálculos DFT.

Metodologia

A estrutura atômica foi obtida a partir dos dados cristalográficos do trabalho da referência [5]. Os cálculos computacionais baseados na teoria do funcional de densidade (D.F.T.), para a L-Alanina, foram realizados com o pacote Gaussian09[6]. O funcional B3LYP foi usado em conjunto com a série de base 6–31+ G(d, p). Os cálculos foram determinados para uma molécula isolada da substância em estudo, por isso, algumas diferenças foram perceptíveis, como: quantidade de modos normais de vibração, largura das bandas, entre outras.

Fizemos o uso de um fator de escala, conforme sugerido na referência [7]. O uso do fator de escala proporciona uma melhor aproximação dos resultados teóricos do experimental. Partindo de uma estrutura inicial, é preciso antes de calcular as frequências dos modos vibracionais, otimizar a estrutura da molécula em estudo, ou seja, deixá-la numa conformação que represente o mínimo de

energia, estado fundamental. Isso tornará o cálculo mais preciso, visto que estruturas otimizadas têm menos elétrons livres, assim, o cálculo para descrever o sistema, torna-se mais rápido e preciso. A estrutura otimizada é submetida então ao cálculo computacional, gerando um arquivo de saída contendo informações sobre as frequências vibracionais, na aproximação harmônica, e os descolamentos atômicos para cada modo.

O programa Gaussian calcula todos os $3N-6$ (para uma molécula não linear) ou $3N-5$ (para uma molécula linear) modos normais de vibração e sua interface permite visualizar cada modo normal de vibração, sendo possível ver em uma animação, os movimentos característicos, dos tipos de vibrações de um determinado modo. Para classificar com precisão os modos normais de vibração da substância, usamos o programa VEDA4 [8], o qual faz uma análise das coordenadas normais do sistema, indicando o percentual de contribuição de cada modo normal de vibração.

Resultados e Discussão

A molécula do aminoácido L-Alanina, ilustrada na Figura 1, possui 13 átomos e, portanto, são esperados 33 modos normais de vibração. A estrutura foi otimizada e submetida ao software Gaussian09 para o cálculo de frequência, fornecendo assim os $3N-6$ modos normais de vibração esperados.

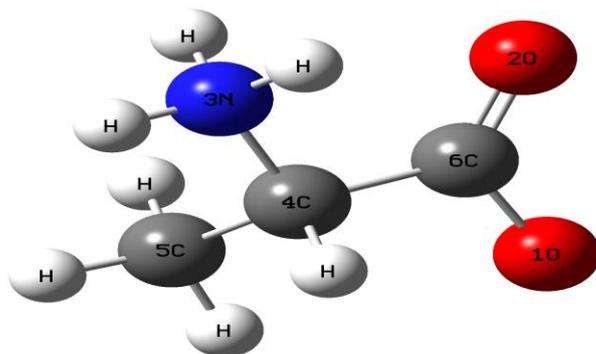


Figura 1: Estrutura molecular da L-Alanina.

As Figuras 2a e 2b ilustram os espectros infravermelho e Raman, respectivamente, gerados pelo cálculo computacional realizado. Para atribuição dos modos, adotamos os símbolos comumente usados na literatura: r (rocking), τ (twisting), sc (scissoring), ω (wagging), δ (deformação), γ (torção), γ_{out} (torção fora do plano), ν (estiramento), ν_s (estiramento simétrico) e

ν_{as} (estiramento assimétrico), para indicar os tipos de vibrações atribuídos em cada modo vibracional.

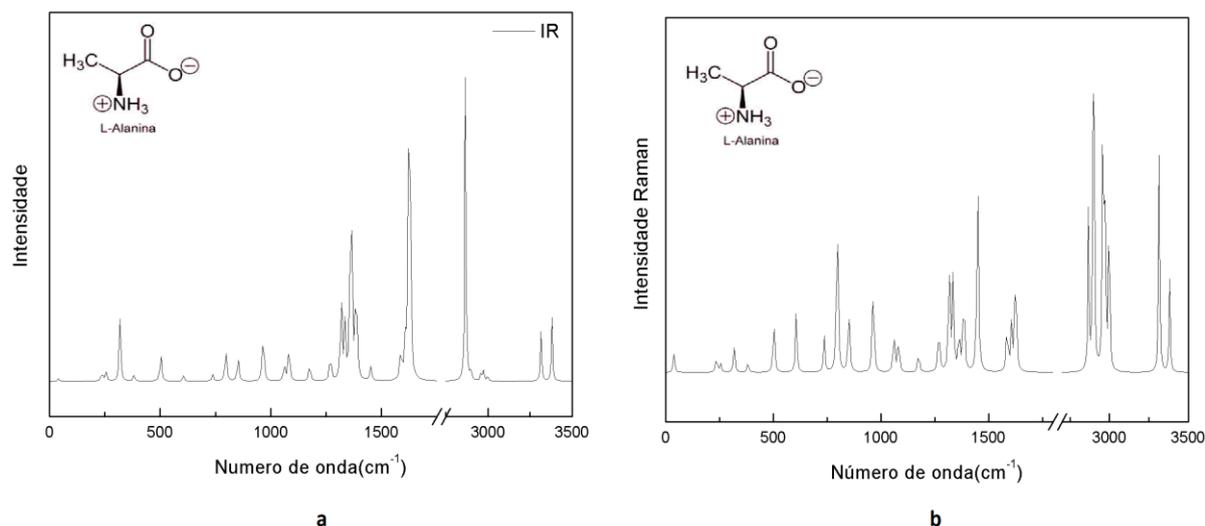


Figura 2: Espectro a) Infravermelho e b) Raman da L-Alanina calculados.

Nos modos até 600 cm^{-1} predomina vibrações do tipo deformações e torções no plano e fora do plano, no esqueleto da estrutura, $\delta(\text{CCC})$, $\gamma(\text{HCCN})$, $\gamma(\text{OCCN})$, bem como torções do grupo metil e amina $\gamma(\text{N3H}_3^+)$ (64) em 382 cm^{-1} , $\gamma(\text{C5H}_3)$ (29) em 233 cm^{-1} . Vale salientar que quando tratamos de modos vibracionais de cristais os modos até 200 cm^{-1} são característicos de modos da rede cristalina. A partir de 600 a 1200 cm^{-1} surgem vibrações do tipo estiramento do tipo $\nu(\text{CC})$, $\nu(\text{NC})$, deformação do grupo carboxílico $\delta(\text{CO}_2^-)$, além de vibrações do tipo rocking e twisting dos grupos metil e amina: $r(\text{N3H}_3^+)$, $r(\text{C5H}_3)$, $\tau(\text{NH}_3^+)$, $\tau(\text{CH}_3)$.

De 1200 a 1700 cm^{-1} observamos deformações do tipo $\delta(\text{CH})$, $\delta(\text{CH}_3)$ e $\delta(\text{NH}_3^+)$, torções do tipo $\gamma(\text{HCCN})$ e estiramento do grupo carboxílico $\nu_{as}(\text{CO}_2^-)$, além de vibrações do tipo wagging dos grupos metil e amina, $\omega(\text{NH}_3^+)$, $\omega(\text{CH}_3)$. De 1800 a 2800 cm^{-1} o espectro teórico não apresenta bandas ativas, o que corrobora com a credibilidade do cálculo, visto que aminoácidos não possuem vibração com energia nessa região.

A partir de 2866 cm^{-1} predomina vibrações do tipo estiramento simétrico e assimétrico dos grupos funcionais metil e amina, $\nu(\text{CH}_3)$, $\nu(\text{NH}_3^+)$ (99), bem como estiramento do tipo $\nu(\text{CH})$. A Figura 3 ilustra alguns dos modos normais de vibração da L-Alanina e a Tabela 1 apresenta a atribuição de todos os modos normais de vibração previstos para a molécula com a correspondente distribuição de energia potencial, com contribuições a partir de 10%.

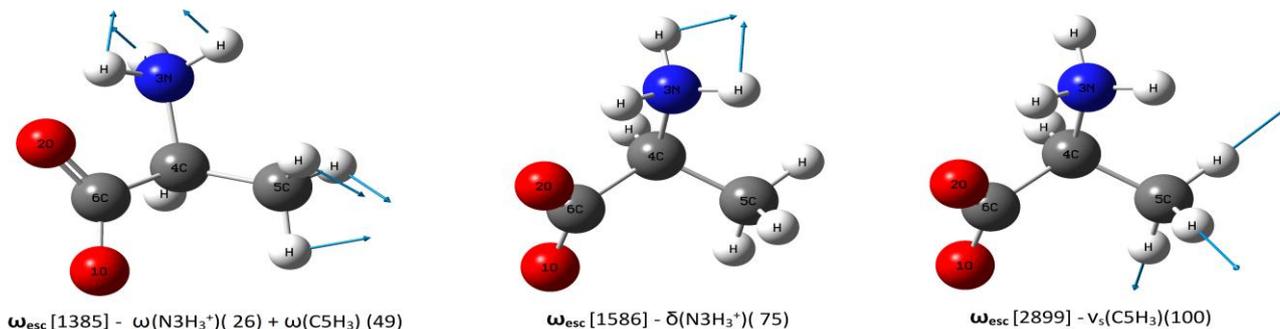


Figura 3: Alguns modos normais de vibração da L-Alanina.

Tabela 1: Número de onda calculado, número de onda escalado e classificação para os modos vibracionais do aminoácido L-Alanina.

ω_{cal}	ω_{esc}	Classificação dos modos normais de vibração com PED(%)
3559	3381	$\nu_{as}(NH_3^+)(99)$
3490	3315	$\nu_s(NH_3^+)(99)$
3155	2997	$\nu_{as}(C5H_3)(93)$
3130	2973	$\nu(C4H)(56) + \nu_{as}(C5H_3)(43)$
3115	2959	$\nu(C4H)(43) + \nu_{as}(C5H_3)(55)$
3052	2899	$\nu_s(C5H_3)(100)$
3017	2866	$\nu_s(N3H_3^+)(95)$
1676	1626	$\nu_{as}(CO_2)(74)$
1656	1606	$\delta(N3H_3^+)(78) + \Upsilon(HN3C4C5)(11)$
1635	1586	$\delta(N3H_3^+)(75)$
1497	1452	$\delta(C5H_3)(70) + \Upsilon(HC5C4N3)(16)$
1493	1448	$\delta(C5H_3)(80) + \Upsilon(HC5C4N3)(12)$
1428	1385	$\omega(N3H_3^+)(26) + \omega(C5H_3)(49)$
1404	1362	$\omega(N3H_3^+)(40) + \omega(C5H_3)(27)$
1376	1335	$\nu(O2C6)(18) + \delta(C4H)(11) + \Upsilon(HC4C6O1)(40)$
1358	1317	$\nu_s(C6O1)(29) + \Upsilon(HC4C5O1)(20)$
1308	1269	$\delta(C4H)(45)$
1212	1176	$\nu(C5C4)(14) + \tau(NH_3^+)(26) + \tau(CH_3)(18)$
1115	1081	$\delta(C4H)(10) + r(NH_3^+)(17) + r(CH_3)(15)$
1093	1060	$\nu(C5C4)(17) + \nu(N3C4)(17) + \Upsilon(HN3C4C5)(14)$
1000	970	$r(N3H_3^+)(27) + r(C5H_3)(29)$
992	962	$\nu(C5C4)(26) + r(C5H_3)(34)$
878	852	$\nu(C6C4)(25) + \nu(N3C4)(33)$
821	796	$\nu(CC)(22) + \nu(N3C4)(19) + \delta(CO_2)(23)$
759	736	$\delta(CO_2)(23) + \Upsilon_{out}(O2C4O1C6)(51)$
625	606	$\nu(C6C4)(21) + \delta(CO_2)(31) + \Upsilon_{out}(O2C4O1C6)(10)$
518	502	$\nu(C6C4)(19) + \nu(N3C4)(15) + \delta(O1C6C4)(36) + \delta(C6C4C5)(10)$
394	382	$\Upsilon(N3H_3^+)(64)$
328	318	$\delta(O1C6C4)(19) + \delta(C6C4C5)(11) + \Upsilon_{out}(C6N3C5C4)(40)$
262	254	$\delta(O1C6C4)(19) + \delta(C6C4C5)(39) + \Upsilon(HC5C4N3)(11) + \Upsilon_{out}(C6N3C5C4)(11)$
244	237	$\Upsilon(N3H_3^+)(78) + \Upsilon(HC5C4N3)(10) + \Upsilon(O1C6C4N3)(14)$
240	233	$\delta(C6C4C5)(12) + \Upsilon(HC5C4N3)(14) + \Upsilon(C5H_3)(29) + \Upsilon(O1C5C4N3)(12)$
40	39	$\Upsilon(HN3C4C5)(10) + \Upsilon_{out}(HC6C4N3)(57)$

Conclusões

A atribuição dos 3N-6 modos normais de vibração mostrou uma boa concordância, quando comparadas com os estudos realizados em outros aminoácidos, onde podemos notar que modos referentes a grupos característicos, como CH, CH₃, NH₃⁺ e CO₂⁻, bem como vibrações do tipo deformações e torções, apresentam-se em regiões esperadas. A região de 1800 a 2800 cm⁻¹ não

apresenta bandas ativas no espectro calculado, característica dos aminoácidos e mais uma vez corroborando com a boa qualidade do cálculo realizado. Nessa perspectiva o uso de modelos computacionais mostra-se uma importante ferramenta para auxiliar no estudo das propriedades vibracionais de substâncias dessa natureza.

Referências Bibliográficas:

- [1] BARRET, G. C.; ELMORE, D. T. **Amino acids and peptides**. United Kingdom: Cambridge University Press, 2004.
- [2] FREIRE, P. T. C. Pressure-induced phase transitions in crystalline amino acids. Raman spectroscopy and X-ray diffraction. In: **Lectures Notes of 41st. Course of High-pressure Crystallography**, Erice, Itália: [s.n.], pág. 165, 2009.
- [3] BOLDYREVA, E. V. High-pressure studies of the hydrogen bond networks in molecular solids. **Journal of Molecular Structure**, vol.700, pág. 151, 2004.
- [4] BOLDYREVA, E. V.; DREBUSHCHAK, V. A.; DREBUSHCHAK, T. N.; PAUKOV, I. E.; KOVALEVSKAYA, Y. A.; SHUTOVA, E. S. Polymorphism of glycine: Thermodynamics aspects. Part I. Relative stability of the polymorphs. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, vol. 73, pág. 409, 2003.
- [5] WILSON, C. C.; MYLES, D.; GHOSH, M.; JOHNSON, L. N.; WANG, W. Neutron diffraction investigations of L- and D-alanine at different temperatures: the search for structural evidence for parity violation. **New Journal Chemistry**, vol. 29, pág. 1318-1322, 2005.
- [6] FRISCH, M.; TRUCKS, G. W.; SCHLEGEL, H. B.; SCUSERIA, G. E.; ROBB, M. A.; CHEESEMAN, J. R.; SCALMANI, G.; BARONE, V.; MENNUCCI, B.; PETERSSON, G. A.; NAKATSUJI, H.; CARICATO, M.; LI, X.; HRATCHIAN, H. P.; IZMAYLOV, A. F.; BLOINO, J.; ZHENG, G.; SONNENBERG, J.L.; HADA, M.; EHARA, M.; TOYOTA, K.; FUKUDA, R.; HASEGAWA, J.; ISHIDA, M.; NAKAJIMA, T.; HONDA, Y.; KITAO, O.; NAKAI, H.; VREVEN, T.; MONTGOMERY, J.A.; PERALTA, J. E.; OGLIARO, F.; BEARPARK, M.; HEYD, J. J.; BROTHERS, E.; KUDIN, K. N.; STAROVEROV, V. N.; KOBAYASHI, R.; NORMAND, J.; RAGHAVACHARI, K.; RENDELL, A.; BURANT, J. C.; IYENGAR, S. S.; TOMASI, J.; COSSI, M.; REGA, N.; MILLAM, J. M.; KLENE, M.; KNOX, J. E.; CROSS, J. B.; BAKKEN, V.; ADAMO, C.; JARAMILLO, J.; GOMPERS, R.; STRATMANN, R. E.; YAZYEV, O.; AUSTIN, A. J.; CAMMI, R.; POMELLI, C.; OCHTERSKI, J. W.; MARTIN, R. L.; MOROKUMA, K.; ZAKRZEWSKI, V. G.; VOTH, G. A.; SALVADOR, P.; DANNENBERG, J. J.; DAPPRICH, S.; DANIELS, A. D.; FARKAS, Ö.; FORESMAN, J. B.; ORTIZ, J. V.; CIOSLOWSKI, J.; FOX, D. J. **Gaussian09**, 2009.
- [7] BAUSCHLICHER C. W.; LANGHOFF, S. R. The calculation of accurate harmonic frequencies of large molecules: the polycyclic aromatic hydrocarbons, a case study. **Spectrochimica acta**. Part A, Molecular and biomolecular spectroscopy, vol. 53, no. 97, pág. 1225–1240, 1997.
- [8] JAMRÓZ, M. H. **Vibrational Energy Distribution Analysis VEDA 4**, 2010.