

ANÁLISE TEÓRICA DA L-VALINA ATRAVÉS DE CÁLCULOS AB INITIO

Iuri Leandro das Neves¹; Cristiano Balbino da Silva²; Francisco Carlos Carneiro Soares Salomão³; Antonio Patrício de Oliveira Ramosa⁴; Rocicler Oliveira Holanda¹.

¹Universidade Estadual do Ceará-FECLI. Email: iuri.leandro@aluno.uece.br

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

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

⁴Universidade Estadual do Ceará-FECLI. Email: rocicler.holanda@uece.br

Introdução

O objeto de estudo deste trabalho é a l-valina, ($C_5H_{11}O_2N$), descoberto em hidrolisados de proteína por Emil Fischer em 1901. Este aminoácido é necessário para produzir o crescimento de tecidos, auxiliar no metabolismo de músculos, manter o balanceamento de nitrogênio no corpo e, inclusive produzir o reparo de tecidos danificados [1].

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 (NH_2), 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 [2].

Nos últimos anos, um crescente interesse nas propriedades vibracionais e estruturais de cristais de aminoácidos tem sido observado [3]. 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 $N^+ - H \cdots O$, 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 [4]. Outro ponto importante diz respeito a possibilidade de produção de polimorfos sob altas pressões, que tem sido muito relevante nas ciências farmacêuticas [5]. 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 [3].

O objetivo deste trabalho é identificar os modos normais de vibração da l-valina através de um código para computação molecular: Gaussian; com este código realizamos cálculos utilizando a Teoria do Funcional de Densidade — DFT (do inglês, *Densitômetro Funcional Theobroma*), 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, ChemsSketch 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 (através de técnicas de espectroscopia) das propriedades vibracionais da l-valina 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 [6]. Os cálculos computacionais baseados na teoria do funcional de densidade (D.F.T.), para a l-valina, foram realizados com o pacote Gaussian09[7]. 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 [8].

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 [9], 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-Valina, ilustrada na Figura 1, possui 19 átomos e, portanto, são esperados 51 modos normais de vibração. A estrutura inicial foi otimizada e submetida ao software Gaussian09 para o cálculo de frequência, fornecendo assim os $3N-6$ modos normais de vibração esperados.

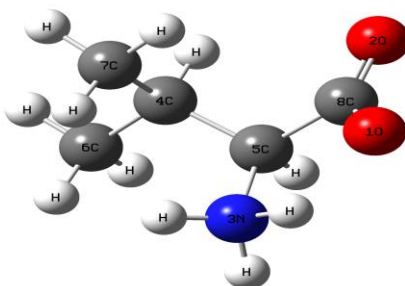


Figura 1: Estrutura molecular da L-Valina na forma zwitteriônica.

As Figuras 2a e 2b ilustram os espectros infravermelho e Raman, respectivamente, gerados pelo cálculo computacional realizado.

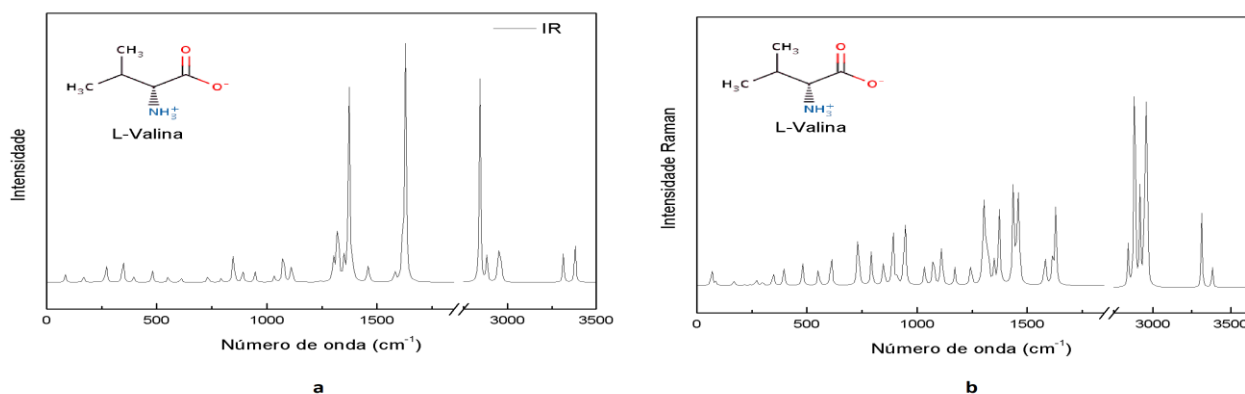


Figura 2: Espectro a) Infravermelho e b) Raman da L-Valina calculados.

Para atribuição dos modos, adotamos os símbolos comumente usados na literatura: τ (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. Nos modos até 600 cm^{-1} predomina vibrações do tipo deformações e torções no plano e fora do plano: $\delta(CCC)$, $\delta(OCC)$, $\delta(CCN)$, $\gamma(HCCN)$, $\gamma(OCCN)$, que constituem-se de átomos do esqueleto da estrutura, ainda observamos torções do grupo metil e amina $\gamma(N3H_3^+)$ em 346 cm^{-1} , $\gamma(C5H_3)$ em 217 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 $\nu(CC)$, $\nu(NC)$, deformação do grupo carboxílico $\delta(CO_2^-)$, além de vibrações do tipo rocking dos grupos metil e amina: $\tau(NH_3^+)$, $\tau(CH_3)$, e ainda torções no plano e fora do plano.

De 1200 a 1700 cm^{-1} observamos deformações do tipo $\delta(CH)$, $\delta(CH_3)$ e $\delta(NH_3^+)$, torções do tipo $\gamma(HCCN)$, $\gamma(HCCC)$ e estiramento do grupo carboxílico $\nu_{as}(CO_2^-)$, além de vibrações do tipo wagging dos grupos metil e amina, $\omega(NH_3^+)$, $\omega(CH_3)$. 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 2842 cm^{-1} predomina vibrações do tipo estiramento simétrico e assimétrico dos grupos funcionais metil e amina, $\nu(CH_3)$, $\nu(NH_3^+)$, bem como estiramento do tipo $\nu(CH)$. 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%.

ω_{cal}	ω_{esc}	Classificação dos modos normais de vibração com PED(%)
3558	3380	$\nu_{as}(N3H_3^+)(100)$
3488	3314	$\nu_s(N3H_3^+)(99)$
3122	2866	$\nu_{as}(C7H_3)(99)$
3114	2958	$\nu_{as}(C6H_3)(71) + \nu(C5H)(28)$
3113	2958	$\nu(C5H)(69) + \nu_{as}(C6H_3)(19)$
3102	2947	$\nu_{as}(C7H_3)(48) + \nu_{as}(C6H_3)(31) + \nu(C4H)(12)$
3096	2941	$\nu_{as}(C6H_3)(55) + \nu_{as}(C7H_3)(44)$
3072	2918	$\nu(C4H)(76)$
3035	2883	$\nu_s(C6H_3)(20) + \nu_s(C7H_3)(63)$
3032	2880	$\nu_s(C6H_3)(64) + \nu_s(C7H_3)(22)$
2992	2842	$\nu_s(N3H_3^+)(95)$
1679	1629	$\nu_{as}(CO_2^-)(75)$
1664	1614	$\delta(N3H_3^+)(74) + \gamma(HN3C5C4)(11)$
1629	1580	$\delta(N3H_3^+)(82)$
1507	1462	$\delta(C7H_3)(53) + \delta(C6H_3)(23) + \gamma(HC7C4C5)(10)$
1503	1458	$\delta(C7H_3)(33) + \delta(C6H_3)(28)$
1498	1453	$\delta(C6H_3)(53) + \delta(C7H_3)(17) + \gamma(HC6C4C5)(10)$
1481	1437	$\delta(C7H_3)(41) + \delta(C6H_3)(36)$
1435	1392	$\omega(C6H_3)(46) + \omega(C7H_3)(45)$
1416	1374	$\omega(N3H_3^+)(41)$
1414	1372	$\omega(C6H_3)(46) + \omega(C7H_3)(29)$
1391	1349	$\delta(C5H)(50) + \nu(C8O1)(10)$

1363	1322	$v(C8O1)(39)$
1349	1309	$v(CC)(34) + \delta(HC4C7)(16) + \delta_{out}(C4CH)(15)$
1341	1301	$\delta_{out}(C4H)(22) + \delta(HC4C7)(21)$
1283	1245	$\delta(C5H)(43) + \delta(C4H)(11)$
1207	1171	$\gamma_{out}(C7C5C6C4)(16)$
1149	1115	$\gamma_{out}(C7C5C6C4)(17) + \delta(C5C4C6)(15) + r(C6H_3)(14) + r(C7H_3)(11)$
1143	1109	$v(C6C4)(14) + (HC7C4C5)(14) + r(NH_3^+)(12)$
1107	1074	$r(NH_3^+)(30) + \delta(C5H)(24)$
1065	1033	$\gamma(HN3C5C4)(19) + v(C6C4)(12) + \delta(C5H)(11)$
976	947	$v(N3C5)(24) + v(C4C5)(15) + \gamma(HC6C4C5)(10)$
970	941	$v(CC)(29) + r(CH_3)(29)$
939	911	$r(CH_3)(37)$
918	890	$v(CC)(22) + v(N3C5)(22)$
874	848	$v(C8C5)(30) + \delta(CO_2)(13)$
817	792	$\gamma_{out}(O2C5O1C8)(28) + v(C7C4)(26) + \gamma_{out}(C8N3C4C5)(11)$
755	732	$\delta(CO_2)(40) + v(N3C5)(13) + \delta(O1C8C5)(10)$
629	610	$v(C8C5)(22) + \gamma_{out}(O2C5O1C8)(19) + \delta(O1C8C5)(12) + \delta(CO_2)(11)$
570	553	$v(N3C5)(15) + \delta(C8C5N3)(13) + \delta(O1C8C5)(11)$
495	480	$\delta(O1C8C5)(21) + \delta(CO_2)(13) + \delta(C8C5N3)(13)$
407	395	$\delta(C7C4C6)(41)$
357	346	$\gamma(NH_3^+)(17) + \delta(O1C8C5)(16) + v(C8C5)(12) + \delta(C7C4C6)(12)$
307	298	$\gamma(NH_3^+)(56)$
281	273	$\delta(C8C5N3)(33) + \gamma(NH_3^+)(14) + \delta(O1C8C5)(13)$
270	262	$\delta(C4C5N3)(35) + \gamma(CH_3)(13)$
249	242	$\gamma(CH_3)(67) + \delta(C7C4C6)(11)$
224	217	$\gamma(CH_3)(72)$
174	169	$\gamma_{out}(C8N3C4C5)(40) + \delta(C4C5N3)(16) + \gamma_{out}(O2C5O1C8)(10)$
87	84	$\gamma(C6C4C5N3)(72)$
67	65	$\gamma(O1C8C5N3)(65) + \gamma(C6C4C5N3)(18)$

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

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] SILVA, J. H. da S. tese de doutorado, **Propriedades vibracionais de cristais de L-Valina a altas temperaturas e altas pressões**. 2007. 97 f. Tese (Doutorado em Física) – Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2007.

- [2] BARRET, G. C.; ELMORE, D. T. **Amino acids and peptides**. United Kingdom: Cambridge University Press, 2004.
- [3] 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.
- [4] BOLDYREVA, E. V. High-pressure studies of the hydrogen bond networks in molecular solids. **Journal of Molecular Structure**, vol.700, pág. 151, 2004.
- [5] 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.
- [6] TORII, K.; IITAKA, Y. The crystal structure of l-valine. **Acta Crystal**, vol. B 26, pág. 1317 - 1326, 1970.
- [7] 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.; GOMPERTS, 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.
- [8] 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.
- [9] JAMRÓZ, M. H. **Vibrational Energy Distribution Analysis VEDA 4**, 2010.