

A Síntese Homoquiral da Alanina: Avaliação do Caminho Reacional Através de Métodos de Estrutura Eletrônica

Matheus A. R. N. Silva & Valter H. Carvalho-Silva

Com o objetivo de contribuir para uma compreensão mais profunda da homoquiralidade, este trabalho investigou 8 rotas possíveis para a síntese homoquiral da Alanina. Em 4 reações, os compostos de partida E-etanimina e Z-etanimina foram estudados reagindo com monóxido de carbono e avaliando-se a formação dos estereocentros R e S para intermediários da síntese da alanina. Em outras 4 reações, as etaniminas foram postas a reagir com dióxido de carbono, também se analisando a formação dos estereocentros quirais. Calculou-se então as estruturas moleculares e as energias dos estados estacionários (reagentes, produtos, complexos de van der Waals e estados de transição) dessas reações. Constatou-se o favorecimento das reações com o isômero Z das iminas, bem como das reações envolvendo CO. Porém, não houve identificação de canais preferenciais para a formação dos centros quirais R ou S da Alanina indicando que o processo de homoquiralidade pode estar relacionado a efeitos dinâmicos no processo reativo.

Palavras-chave: *alanina; homoquiralidade; isomeria E/Z; MP2.*

In order to contribute to a deeper understanding of homochirality, this work investigated 8 possible routes for the homochiral synthesis of Alanine. In 4 reactions, E-ethanimine and Z-ethanimine were studied by reacting with carbon monoxide and evaluating the formation of the R and S stereocenters for intermediates of Alanine synthesis. In the other 4 reactions, the ethanimines were reacted with carbon dioxide, also analyzing the formation of chiral stereocenters. The molecular structures and the energies of the stationary states (reactants, products, Van der Waals complexes and transition states) of these reactions were then calculated. Reactions with the Z-isomer of the imines were found to be favored, as well as reactions involving CO. However, no preferential channels were identified for the formation of the chiral centers R or S of alanine suggesting that homochirality can be related to dynamics effects in reactional process.

Keywords: *alanine; homochirality; E/Z isomerism MP2.*

Introdução

A quiralidade é um fenômeno químico amplamente estudado e que permeia a área de atuação de várias ciências como química, biologia, bioquímica, astroquímica, farmácia e indústria^{1,2}. Suas implicações práticas são de especial importância quando do estudo das realidades biológicas, nas quais as interações com enantiômeros distintos levam a respostas biológicas totalmente distintas.

Mais que isso, as biomoléculas fundamentais para a vida existem, com raras exceções, apenas em uma das duas configurações enantioméricas possíveis, ao que se chama homoquiralidade biológica. Aminoácidos, blocos fundamentais das proteínas, existem exclusivamente na forma levógira, já monossacarídeos, açúcares mais simples, e nucleotídeos, unidades formadoras do DNA e RNA, são exclusivamente dextrorrotatórios.^{3,4}

Uma vez que o efeito de diferentes enantiômeros em meio biológico gera respostas tão diferentes e que na natureza se observa essa seletividade quiral nos blocos construtores, a pergunta que surge naturalmente é: por que e por quais mecanismos a homoquiralidade foi estabelecida? Apesar de largamente estudado por pesquisadores das diversas áreas, com várias hipóteses propostas – dentre elas a degeneração preferencial de um dos isômeros após síntese racêmica, influência de campos externos direcionando a reação, indução da síntese homoquiral pela existência homoquiral de maior ordem –, nenhuma ainda foi suficiente para obter um consenso com relação à resposta a esse questionamento.⁵⁻⁷

Isso motiva esse estudo a investigar fatores de ordem cinética ou termodinâmica que poderiam justificar a síntese homoquiral na ausência de influências externas.⁵⁻⁸ Sua elucidação não é exclusivamente de interessante em pesquisa básica, mas também pode possibilitar um desenvolvimento tecnológico, particularmente no setor farmacêutico (reconhecimento quiral, síntese orgânica assimétrica, mecanismo de atividade de drogas), levando a um grande impacto econômico e social do conhecimento sobre a homoquiralidade.^{5,9}

Para um estudo mais essencial da questão, é interessante olhar para os blocos construtores mais simples presentes na

estrutura biológica, para daí poder-se expandir relações de causalidade para estruturas mais complexas. Assim, elegeu-se o aminoácido Alanina, que é o segundo aminoácido mais simples a apresentar quiralidade para empreender esse estudo. Além de poucos átomos em sua estrutura, a Alanina também possui uma rota biológica de síntese bastante simplificada comparada com outros aminoácidos.¹⁰ A Alanina é o aminoácido quiral mais simples encontrado na natureza. É constituída por um carbono central, que é o estereocentro quiral, ligado a um grupo amino, um grupo carboxila, um grupo metila e um hidrogênio. É, portanto, um aminoácido de baixo peso molecular, 89u, possuindo apenas 13 átomos. Possui cadeira lateral apolar e ponto isoelétrico 6,0.¹⁰ A Alanina é uma substância muito importante para a vida, ocupa cerca de 7,8% da composição média das proteínas, perdendo apenas para a Leucina.¹⁰ Ela pode ser facilmente sintetizada em diferentes regiões dos organismos vivos via transaminação de um grupo amino para o ácido pirúvico, o que a torna um aminoácido não-essencial, ou seja, pode ser sintetizado por animais superiores. Também pode ser fonte de grupos amino para formação de outros aminoácidos não-essenciais, via reações de transaminação. Em mamíferos tem uma função importante na gliconeogênese, ao transportar esqueletos carbônicos dos músculos para o fígado, onde glicose é então sintetizada, tendo assim participação ativa no controle da concentração de glicose no sangue.¹⁰⁻¹²

Há vários estudos para a síntese da Alanina a partir de métodos fermentativos ou enzimáticos. Muitos deles nem sequer citam uma aplicação específica que justifique a investigação de síntese^{13,14}, o que mostra uma autoevidente importância do aminoácido.

A Alanina, entretanto, têm vasta importância na indústria alimentícia, como precursora da vitamina B6, um aditivo alimentar, ou como adoçante, devido ao seu sabor adocicado; na medicina como tratamento nutricional pré e pós-operatório em combinação com outros aminoácidos; na indústria farmacêutica, precursora de fármacos como a ofloxacina e o enalapril; além de diversos usos na indústria química, como o ácido metilglicinodiácético (MGDA), um excelente quelante que pode ser usado em produtos de

limpeza.^{15,16} Além disso, estudos recentes mostram que a Alanina pode ser usada como inibidor de microrganismos resistentes a antibióticos.¹⁷

Para todos esses usos, a especificidade na formação do isômero L é fundamental, o que leva a uma dificuldade de implementação das sínteses orgânicas mais comuns como a de Strecker e de Becherer-Berg, que não são estereoespecíficas.¹⁸ Contudo, as rotas biológicas em geral possuem problemas quanto à purificação do produto final, sendo a investigação de novos métodos de síntese que aliem tanto a homquiralidade quanto o alto grau de pureza do meio após a reação um campo ainda relevante de estudo.^{15,16}

Embora a L-Alanina seja o isômero mais relevante do ponto de vista biológico, existe uma demanda pequena nos organismos, especialmente na parede celular procariontes pela D-Alanina. Os estudos sobre a relevância biológica da D-Alanina têm se multiplicado nos últimos anos, destacando-se seu papel nos sistemas nervoso e endócrino de animais e a relação com algumas doenças, sendo ainda um campo bastante inexplorado.¹⁹ Estudos teóricos com cálculos de diversas propriedades e arranjos conformacionais da Alanina^{20,21} bem como de sua síntese ou de possíveis precursores^{22,23} têm sido realizados já há algumas décadas e avançam nos anos recentes.

Moléculas quirais têm sido detectadas em meio interestelar (ISM – do inglês Interstellar Medium), meteoritos e grãos de gelo tais como o óxido de propileno e alguns aminoácidos mais simples, especialmente a glicina, além de outras moléculas potenciais precursoras de biomoléculas como a metanimina e a etanimina.^{24–27}

Até o momento, a Alanina não foi encontrada em ISM, sendo identificada em alguns meteoritos junto com outros aminoácido, mas com forte suspeita de contaminação terrestre.^{28–31} Além disso, o único composto quiral efetivamente detectado no ISM permanece sendo o óxido de propileno.³²

Uma série de estudos teóricos e experimentais têm sido feitos para simular a formação de moléculas análogas em ISM, seja em fase gasosa, seja em cristais de gelo.^{33,34} Os estudos realizados por NHLABATSI e colaboradores (2016)³⁴ e KRISHNAN e colaboradores (2017)³⁵ mostram

possíveis rotas reacionais para a formação do aminoácido glicina a partir do bloco elementar metanimina, CO e água. Contudo, o intermediário super-reativo, carbeno, do primeiro estudo e o arranjo concertado trimolecular do segundo estudo levam a barreiras energéticas da ordem de 60 kcal/mol e 30 kcal/mol, respectivamente, muito elevadas mesmo para reações astroquímicas.

Estudos teóricos de degradação da Glicina protonada³⁶ e da Alanina³⁷, simulando o ISM, demonstram que os canais reativos de degradação que levam a liberação de CO₂ possuem as menores barreiras energéticas em ambos os casos. Isso sugere que a incorporação de CO₂ a partir de um intermediário imínico seja a rota mais favorável de síntese desses aminoácidos em ISM.

Neste cenário, o presente trabalho pretende contribuir para uma melhor compreensão do fenômeno da homquiralidade biológica, analisando mecanismos envolvidos na seletividade quiral relacionados a transição entre intermediários imínicos, sistemas planares elementares de interesse astroquímico e bioquímico, e estereocentros quirais de aminoácidos. Pode-se, então, inferir a partir dos resultados teóricos canais reativos preferenciais para síntese homquiral da S-Alanina. Foram utilizados métodos teóricos para comparar os perfis cinéticos e termodinâmicos, predizendo os canais reativos preferenciais para a formação da S-Alanina. Esse estudo encontra-se centrado em cálculos quânticos de estrutura eletrônica.

Metodologia

DESENHO REACIONAL

A partir das estruturas elementares encontradas na literatura, foram propostas 8 mecanismos reacionais (ver Figura 1) que formam intermediários da síntese da Alanina, justamente na possível etapa chave para a formação do estereocentro do aminoácido. As reações foram nomeadas com trincas, obedecendo o seguinte critério: (composto de partida - reagente chave - estereocentro formado). Os compostos de partida são a etanimina nas formas Z e E, compostos já identificados em ISM.²⁶

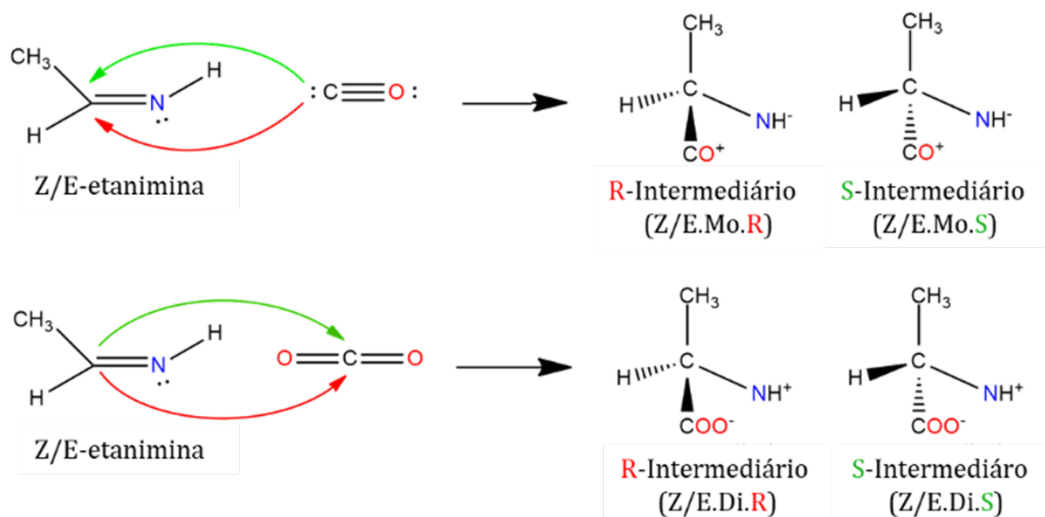


Figura 1. Canais reativos a partir das moléculas de Z/E-etanimina que foram estudadas usando o procedimento computacional descrito

O reagente CO_2 , na trinca Di (de dióxido de carbono), foi idealizado a partir dos estudos de fotodegradação da Alanina³⁷ e degradação da glicina protonada³⁶. Uma vez que os canais reativos de degradação que levam a liberação de CO_2 possuem as menores barreiras energéticas em ambos os casos, propõe-se que a incorporação de CO_2 na etanimina seja a rota mais favorável de síntese desses aminoácidos em ISM.

O intermediário com estereocentro R, dará origem a R-Alanina, e o intermediário com estereocentro S, que dará origem a S-Alanina.

ESTADOS ESTACIONÁRIOS NO CAMINHO REACIONAL

As otimizações das geometrias e energias de reagentes, produtos, complexos de van der Waals e estados de transição das reações descritas na seção **Desenho Reacional** foram calculados com o nível de teoria MP2/aug-cc-pVDZ. A teoria do Coupled-Cluster com excitações triplas tratadas de forma perturbativa, CCSD(T)/aug-cc-pVTZ, também foi utilizada para refinar os valores das energias.

Os pontos estacionários foram caracterizados por cálculos analíticos de frequência harmônica: a ausência

ou existência de uma frequência imaginária indica que as estruturas otimizadas são mínimas locais ou estados de transição, respectivamente. As contribuições da ZPE (zero point energy) foram consideradas no cálculo das barreiras de energia. Os parâmetros de energia termodinâmica e cinética foram calculados como a diferença entre a energia dos produtos e reagentes e a diferença entre a energia do estado de transição e a das estruturas reagentes, respectivamente. Todos os cálculos foram realizados usando o pacote Gaussian09.³⁸

Resultados e Discussão

As estruturas dos complexos de van der Waals, estados de transição e produtos intermediários para as reações Z.Mo.R/Z.Mo.S, E.Mo.R/E.Mo.S, Z.Di.R/Z.Di.S e E.Di.R/E.Di.S estão representadas nas Figuras 2 a 5.

Primeiramente, é importante notar que os complexos de van der Waals para todas as oito reações são estruturas planares. A dupla da imina e a moléculas de CO ou CO_2 , se encontram sempre no mesmo plano, o que não dá nenhuma vantagem para o ataque da reação seja no sentido da formação do estereocentro R ou do S.

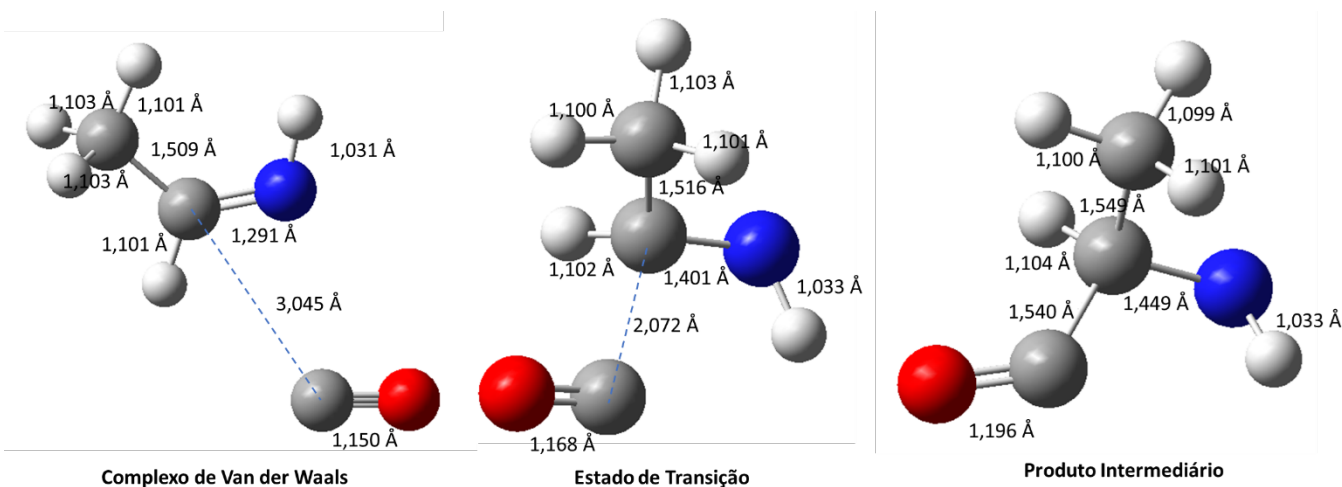


Figura 2. Estruturas dos estados estacionários para a reação Z.Mo.R. As estruturas para a reação Z.Mo.S são idênticas, porém espelhadas.

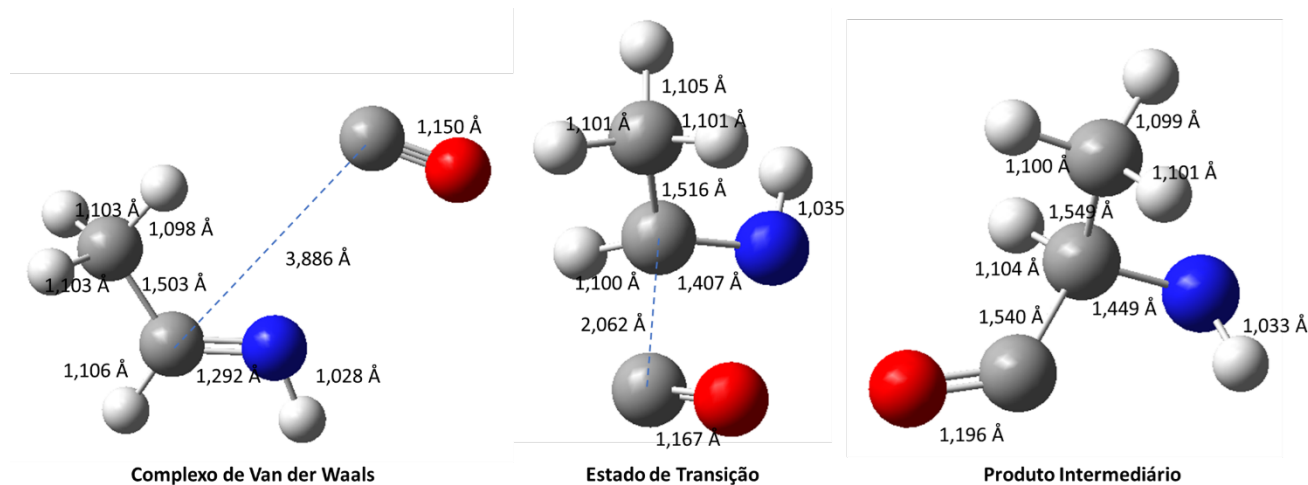


Figura 3. Estruturas dos estados estacionários para a reação E.Mo.R. As estruturas para a reação E.Mo.S são idênticas, porém espelhadas.

Para todas as oito reações a estrutura do estado de transição é muito similar à do produto intermediário formado, o que fica bastante evidente também nos cálculos de energia. Contudo, pode-se notar que o isômero Z é uma estrutura mais próxima do intermediário que o isômero E.

A partir dos resultados para estrutura e energia em MP2/aug-cc-pVDZ e single-point em CCSD(T)/aug-cc-pVTZ

foram calculadas as alturas de barreira e variação reacional da energia interna, entalpia e energia livre de Gibbs.

Esses dados, bem como ilustrações das etapas dos processos, estão expressos nos gráficos da Figura 6 para cada uma das reações Z.Mo.R, Z.Mo.S, E.Mo.R, E.Mo.S, Z.Di.R, Z.Di.S, E.Di.R e E.Di.S.

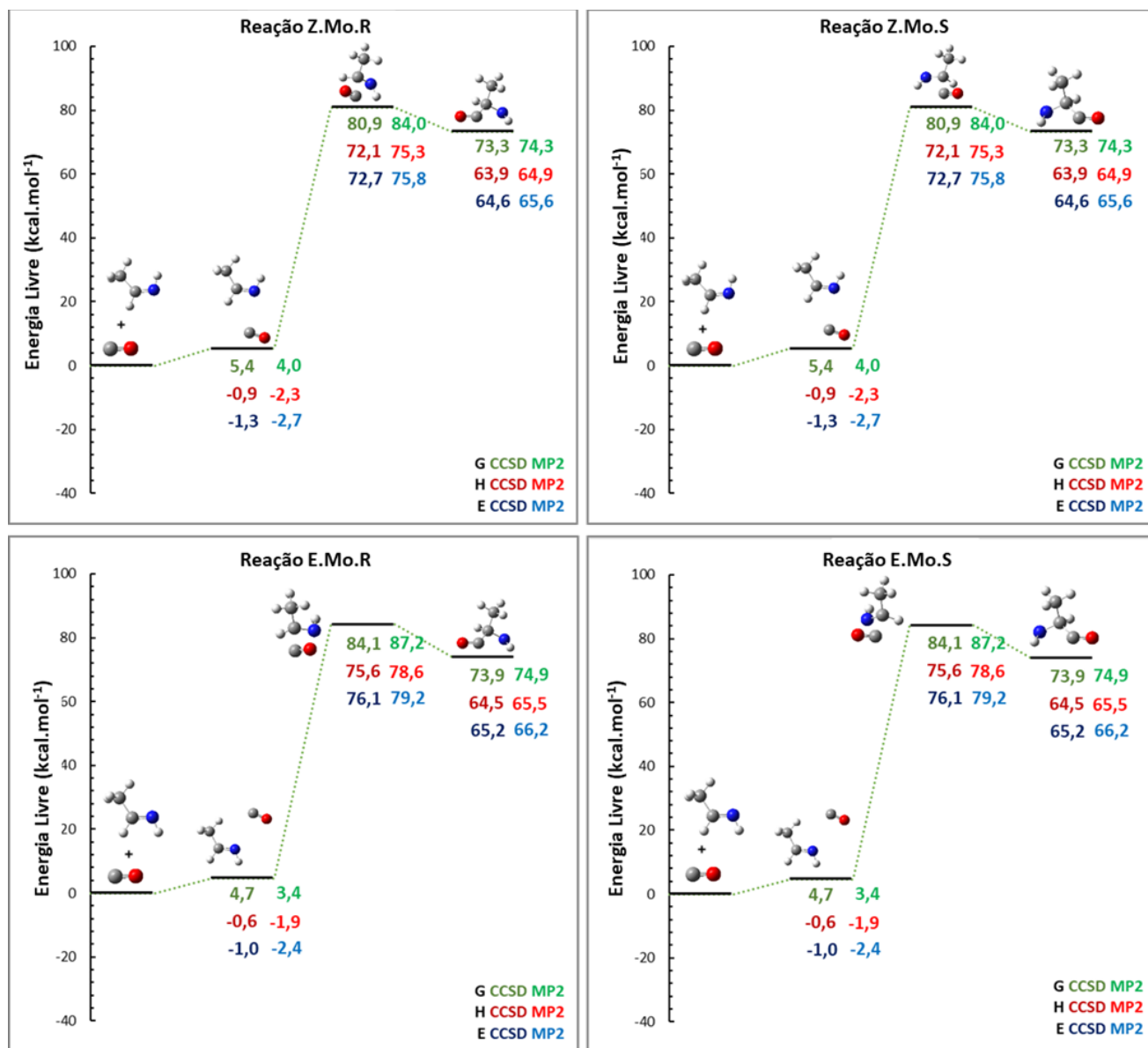


Figura 4. Gráficos de perfil energético das reações de estudo com monóxido de carbono. Quatro estados estacionários são mostrados: reagente (referência), complexo van der Waals de entrada, estado de transição e produto intermediário formado. A escala é em função da energia livre de Gibbs. Os valores de entalpia (em vermelho) e energia interna (em azul) podem ser vistos abaixo dos valores de energia livre (em verde). Os níveis de cálculo CCSD (mais escuro) e MP2 (mais claro) são exibidos.

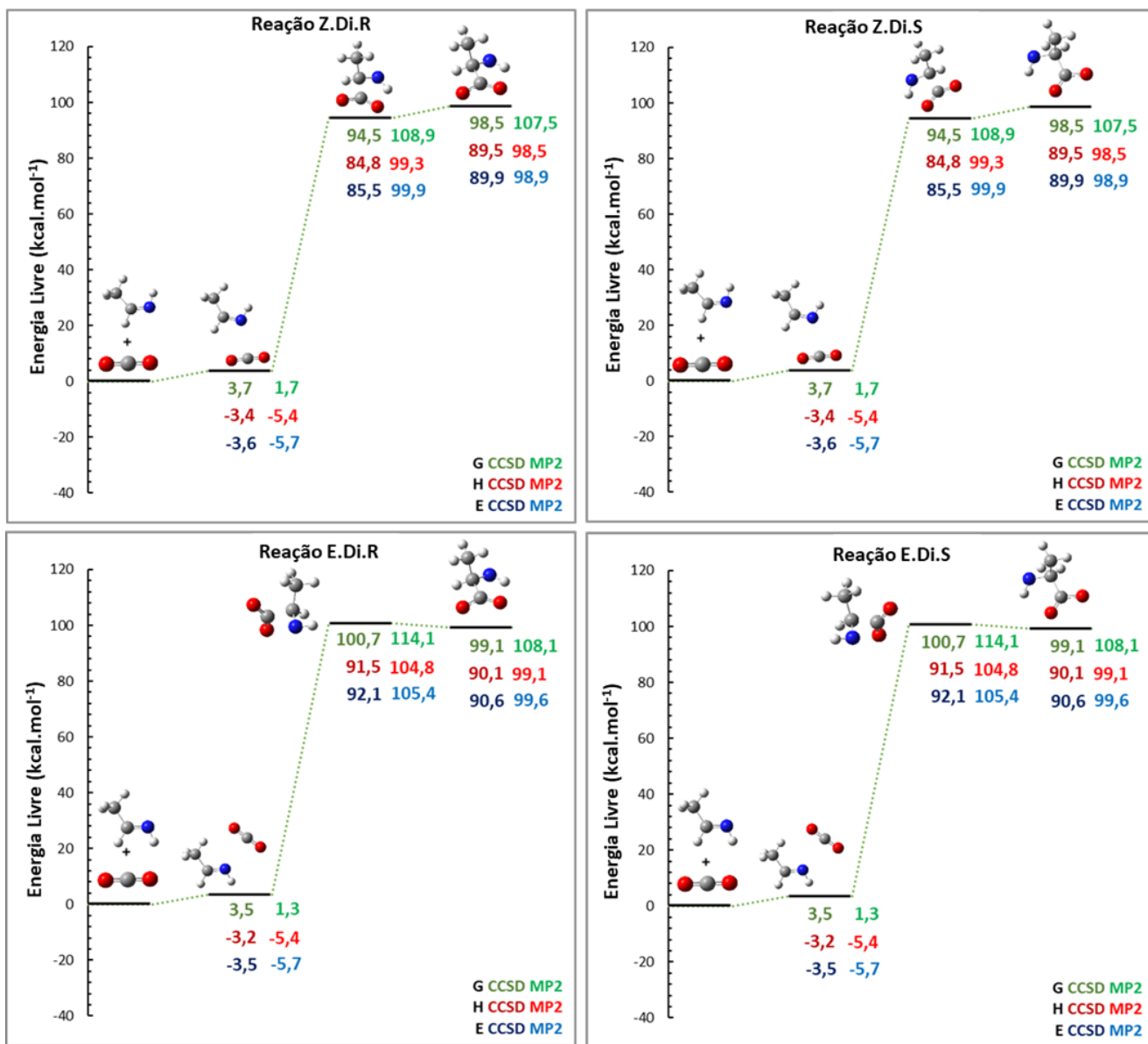


Figura 5. Gráficos de perfil energético das reações de estudo com dióxido de carbono. Quatro estados estacionários são mostrados: reagente (referência), complexo Van der Waals de entrada, estado de transição, e produto intermediário formado. A escala é em função da energia livre de Gibbs. Os valores de entalpia (em vermelho) e energia interna (em azul) podem ser vistos abaixo dos valores de energia livre (em verde). Os níveis de cálculo CCSD (mais escuro) e MP2 (mais claro) são exibidos. Nas reações Z.Di.R e Z.Di.S há uma ocorrência de valores de energia mais altos dos produtos em relação ao estado de transição nos dados CCSD. Isto pode ser devido às aproximações feitas no método híbrido de cálculo das energias e à muito pequena diferença de energias entre estes dois estados (~1 kcal) verificada nos valores brutos de MP2, nos quais esta inversão não é verificada.

Conforme visto nos gráficos das Figuras 4 e 5, todas as 8 reações são extremamente endotérmicas e não-espontâneas. Os resultados indicam que as reações propostas possuem barreiras energéticas muito elevadas, requerendo, portanto, condições reacionais muito específicas para serem vencidas.

As barreiras encontradas nesse estudo são ainda maiores que aquelas verificadas no mecanismo proposto por³⁴ para a síntese da glicina a partir da metanimina. Mesmo que os pesquisadores tenham proposto intermediários cujas condições de obtenção são significativamente mais complexas, pois passam por mais de uma etapa de reação com barreiras elevadas, o mecanismo proposto por este trabalho pode ter apresentado barreiras maiores devido à presença do grupo metila no reagente de partida para a obtenção da Alanina.

Esse grupo potencialmente apresenta um impedimento estérico para o ataque ao carbono da dupla o que pode ser a causa de maiores barreiras de energia. Não há estudos disponíveis que usem os intermediários de NHLABATSI e colaboradores (2016)³⁴ para a síntese da Alanina para que possa haver uma mais acurada comparação apenas dos mecanismos. Um outro fator a ser considerado na comparação com os estudos citados é que estes apresentam um nível de cálculo significativamente mais baixo para as energias, o que também pode contribuir para a discrepância nas barreiras energéticas.

SINGH e colaboradores (2018)³³ relatam uma diferença muito pequena de energia entre a Z-etanimina e a E-etanimina, menos de 1 kcal, o que sugeria que não houvesse diferenças significativas nas reações para os dois isômeros. Isto foi verificado na análise da energia reacional comparando todas as reações na qual percebe-se que a diferença de menos de 1 kcal entre as formas Z e E é refletida. Contudo, quando se trata da barreira da reação, nota-se uma diferença significativa (cerca de 5%) entre os isômeros, o que mostra que a reação com o isômero Z é mais favorável.

Verifica-se também que as reações envolvendo CO são mais favoráveis que as reações envolvendo CO₂, possuindo barreiras mais baixas e tendo variações na

energia reacional menores. Além disso, nota-se que as barreiras das reações inversas para o CO são maiores, o que mostra uma menor tendência dos produtos dessas se decompor. Isso está alinhado com os resultados obtidos por JOHNS e SEURET (1972)³⁷ e XAVIER e colaboradores (2019)³⁶ que relatam a formação preferencial de CO₂ como produto da degradação dos aminoácidos Alanina e glicina, respectivamente.

Por fim, nota-se que nesses mecanismos não existe diferença nem termodinâmica nem cinética na formação de estereocentros quirais R e S. Na Figura 4, as alturas de barreira e variações de energia reacional dos gráficos à esquerda, estereocentro R, são exatamente idênticas aos gráficos da direita, estereocentro S. Mostrando que não há favorecimento termodinâmico.

Conclusão

Os resultados para estrutura e energia para as reações de adição de CO ou CO₂ à Z/E-etanimina foram obtidos com sucesso. Na comparação entre os parâmetros termodinâmicos e cinéticos, nota-se que existe um favorecimento das reações com a Z-etanimina e que não existe o favorecimento de algum dos estereocentros quirais. Todas as reações estudadas são extremamente endotérmicas e não-espontâneas, porém a ocorrência das reações envolvendo CO é favorecida em relação às que envolvem CO₂.

Neste trabalho, foram obtidas possíveis rotas de síntese de estruturas precursoras da Alanina, porém, não foram encontradas evidências do favorecimento da formação de algum dos estereoisômeros, R ou S, do aminoácido em detrimento do outro.

Agradecimentos

Os autores são gratos pelo apoio dado pela CAPES e ao CNPq. Esta pesquisa também é apoiada pelo Centro de Computação de Alto Desempenho da Universidade Estadual de Goiás.

Referências Bibliográficas

- 1 AQUILANTI, V.; GROSSI, G.; LOMBARDI, A.; MACIEL, G. S.; PALAZZETTI, F. The Origin of Chiral Discrimination: Supersonic Molecular Beam Experiments and Molecular Dynamics Simulations of Collisional Mechanisms. *Physica Scripta* **2008**, 78 (5), 1–7. <https://doi.org/10.1088/0031-8949/78/05/058119>.
- 2 AQUILANTI, V.; MACIEL, G. S. Observed Molecular Alignment in Gaseous Streams and Possible Chiral Effects in Vortices and in Surface Scattering. *Origins of Life and Evolution of the Biosphere* **2006**, 36 (5–6), 435–441. <https://doi.org/10.1007/s11084-0069048-z>.
- 3 HEIN, J. E.; BLACKMOND, D. G. On the Origin of Single Chirality of Amino Acids and Sugars in Biogenesis. *Accounts of Chemical Research* **2012**, 45 (12), 2045–2054. <https://doi.org/10.1021/ar200316n>.
- 4 GUIJARRO, A.; YUS, M. *The Origin of Chirality in the Molecules of Life*, 1st ed.; Wiley-Blackwell: Londres, **2009**; Vol. 1. <https://doi.org/10.1002/anie.200805910>.
- 5 BONNER, W. A. The Origin and Amplification of Biomolecular Chirality. *Orig Life Evol Biosph* **1991**, 21 (2), 59–111.
- 6 AQUILANTI, V.; MACIEL, G. S. Observed Molecular Alignment in Gaseous Streams and Possible Chiral Effects in Vortices and in Surface Scattering. *Origins of Life and Evolution of the Biosphere* **2006**, 36 (5–6), 435–441. <https://doi.org/10.1007/s11084-006-9048-z>.
- 7 HEIN, J. E.; BLACKMOND, D. G. On the Origin of Single Chirality of Amino Acids and Sugars in Biogenesis. *Accounts of Chemical Research* **2012**, 45 (12), 2045–2054. <https://doi.org/10.1021/ar200316n>.
- 8 LIU, S. Homochirality Originates from the Handedness of Helices. *Journal of Physical Chemistry Letters* **2020**, 11 (20), 8690–8696. <https://doi.org/10.1021/acs.jpcclett.0c02144>.
- 9 BLACKMOND, D. G. The Origin of Biological Homochirality. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology* **2010**, 2 (5), 1–10. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a002147>.
- 10 NELSON, D. L.; COX, M. M.; HOSKINS, A. A. *Lehninger Principles of Biochemistry*, 8th ed.; W. H. Freeman and Company: New York, **2021**.
- 11 SNELL, K. Alanine as a Gluconeogenic Carrier. *Trends in Biochemical Sciences* **1979**, 4 (6), 124–128. [https://doi.org/10.1016/0968-0004\(79\)90442-0](https://doi.org/10.1016/0968-0004(79)90442-0).
- 12 FELIG, P. The Glucose-Alanine Cycle. *Metabolism* **1973**, 22 (2), 179–207. [https://doi.org/10.1016/0026-0495\(73\)90269-2](https://doi.org/10.1016/0026-0495(73)90269-2).
- 13 WANG, Y.; FURUKAWA, S.; SONG, S.; HE, Q.; ASAKURA, H.; YAN, N. Catalytic Production of Alanine from Waste Glycerol. *Angewandte Chemie - International Edition* **2020**, 59 (6), 2289–2293. <https://doi.org/10.1002/anie.201912580>.
- 14 TIAN, S.; JIAO, Y.; GAO, Z.; XU, Y.; FU, L.; FU, H.; ZHOU, W.; HU, C.; LIU, G.; WANG, M.; MA, D. Catalytic Amination of Polylactic Acid to Alanine. *J Am Chem Soc* **2021**. <https://doi.org/10.1021/jacs.1c08159>.
- 15 CUI, R.; LIU, Z.; YU, P.; ZHOU, L.; ZHOU, Z. Biosynthesis Of L-Alanine From cis-Butenedioic Anhydride Catalyzed by a Triple-Enzyme Cascade via a Genetically Modified Strain. *Green Chemistry* **2021**, 23 (18), 7290–7298. <https://doi.org/10.1039/d1gc02244j>.
- 16 LIU, P.; XU, H.; ZHANG, X. Metabolic Engineering of Microorganisms for L-Alanine Production. *Journal of Industrial Microbiology and Biotechnology* **2021**, No. August. <https://doi.org/10.1093/jimb/kuab057>.
- 17 KUANG, S.; FANG, C.; CHEN, Y.; TAO, C.; CHEN, J.; JIE, X.; XIAN, Z.; GUI, L.; LI, H. Synergy of Alanine and Gentamicin to Reduce Nitric Oxide for Elevating Killing Efficacy to Antibiotic-Resistant *Vibrio Alginolyticus*. *Virulence* **2021**, 12 (1), 1737–1753. <https://doi.org/10.1080/21505594.2021.1947447>.
- 18 SANDFORD, S. A.; NUEVO, M.; NUEVO, M.; BERA, P. P.; BERA, P. P.; LEE, T. J. Prebiotic Astrochemistry and the Formation of Molecules of Astrobiological Interest in Interstellar Clouds and Protostellar Disks. *Chemical Reviews* **2020**, 120 (11), 4616–4659. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.9b00560>.
- 19 LEE, C. J.; QIU, T. A.; SWEEDLER, J. V. D-Alanine: Distribution, Origin, Physiological Relevance, and Implications in Disease. *Biochimica et Biophysica Acta - Proteins and Proteomics* **2020**, 1868 (11), 140482. <https://doi.org/10.1016/j.bbapap.2020.140482>.
- 20 CSÁSZÁR, A. G. Conformers of Gaseous α -Alanine. *Journal of Physical Chemistry* **1996**, 100 (9), 3541–3551. <https://doi.org/10.1021/jp9533640>.
- 21 RAHMANI, M.; BENMALTI, M. E. A. Theoretical Study of the Vibrational Properties of L-Alanine and Its Zwitterionic Form in the Gas Phase and in Solution. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics* **2021**, 0 (0), 1–9. <https://doi.org/10.1080/07391102.2021.1918580>.
- 22 SHIVANI, P.; PANDEY, P.; MISRA, A.; TANDON, P. A Theoretical Quantum Chemical Study of Alanine Formation in Interstellar Medium. *European Physical Journal D* **2017**, 71 (8). <https://doi.org/10.1140/epjd/e2017-70575-2>.
- 23 SINGH, K. K.; TANDON, P.; MISRA, A.; SHIVANI, P.; YADAV, M.; AHMAD, A. Quantum Chemical Study on the Formation of Isopropyl Cyanide and Its Linear Isomer in the Interstellar Medium. *International Journal of Astrobiology* **2021**, 20 (1), 62–72. <https://doi.org/10.1017/S147355042000035X>.

- 24 G. A. Discovery of the Interstellar Chiral Molecule Propylene Oxide (CH₃CHCH₂O). *Science* (1979) **2016**, 352 (6292), 1449–1452. <https://doi.org/10.1126/science.aae0328>.
- 25 ELSILA, J. E.; GLAVIN, D. P.; DWORKIN, J. P. Cometary Glycine Detected in Samples Returned by Stardust. *Meteoritics and Planetary Science* **2009**, 44 (9), 1323–1330. <https://doi.org/10.1111/j.1945-5100.2009.tb01224.x>.
- 26 MARTINEZ, O.; LOOMIS, R. A.; ZALESKI, D. P.; STEBER, A. L.; NEILL, J. L.; MUCKLE, M. T.; HARRIS, B. J.; HOLLIS, J. M.; JEWELL, P. R.; LATTANZI, V.; LOVAS, F. J.; MCCARTHY, M. C.; REMIJAN, A. J.; PATE, B. H.; CORBY, J. F. The Detection of Interstellar Ethanamine (CH₃CHNH) from Observations Taken during the Gbt Primos Survey. *Astrophysical Journal Letters* **2013**, 765 (1). <https://doi.org/10.1088/2041-8205/765/1/L9>.
- 27 IOPPOLO, S.; FEDOSEEV, G.; CHUANG, K. J.; CUPPEN, H. M.; CLEMENTS, A. R.; JIN, M.; GARROD, R. T.; QASIM, D.; KOFMAN, V.; VAN DISHOECK, E. F.; LINNARTZ, H. A. Non-Energetic Mechanism for Glycine Formation in the Interstellar Medium. *Nature Astronomy* **2021**, 5 (2), 197–205. <https://doi.org/10.1038/s41550-020-01249-0>.
- 28 BADA, J. L.; GLAVIN, D. P.; MCDONALD, G. D.; BECKER, L. A Search for Endogenous Amino Acids in Martian Meteorite ALH84001. *Science* (1979) **1998**, 279 (5349), 362–365. <https://doi.org/10.1126/SCIENCE.279.5349.362>.
- 29 GLAVIN, D. P.; BADA, J. L.; BRINTON, K. L. F.; MCDONALD, G. D. Amino Acids in the Martian Meteorite Nakhla. *Proceedings of the National Academy of Sciences* **1999**, 96 (16), 8835–8838. <https://doi.org/10.1073/PNAS.96.16.8835>.
- 30 PIZZARELLO, S.; WANG, Y.; CHABAN, G. M. A Comparative Study of the Hydroxy Acids from the Murchison, GRA 95229 and LAP 02342 Meteorites. *Geochimica et Cosmochimica Acta* **2010**, 74 (21), 6206–6217. <https://doi.org/10.1016/J.GCA.2010.08.013>.
- 31 ELSILA, J. E.; JOHNSON, N. M.; GLAVIN, D. P.; APONTE, J. C.; DWORKIN, J. P. Amino Acid Abundances and Compositions in Iron and Stony-Iron Meteorites. *Meteoritics and Planetary Science* **2021**, 600 (3), 586–600. <https://doi.org/10.1111/maps.13638>.
- 32 ELLINGER, Y.; PAUZAT, F.; MARKOVITS, A.; ALLAIRE, A.; GUILLEMIN, J. C. The Quest of Chirality in the Interstellar Medium: I. Lessons of Propylene Oxide Detection. *Astronomy and Astrophysics* **2020**, 633, 1–7. <https://doi.org/10.1051/0004-6361/201936901>.
- 33 SINGH, K. K.; SHIVANI; TANDAN, P.; MISRA, A. A Quantum Chemical Study on the Formation of Ethanamine (CH₃CHNH) in the Interstellar Ice. *Astrophysics and Space Science* **2018**, 363 (10). <https://doi.org/10.1007/s10509-018-3399-6>.
- 34 NHLABATSI, Z. P.; BHASI, P.; SITHA, S. Possible Interstellar Formation of Glycine through a Concerted Mechanism: A Computational Study on the Reaction of CH₂NH, CO₂ and H₂. *Physical Chemistry Chemical Physics* **2016**, 18 (30), 20109–20117. <https://doi.org/10.1039/c5cp07124k>.
- 35 KRISHNAN, Y.; VINCENT, A.; PARANJOTHY, M. Classical Dynamics Simulations of Interstellar Glycine Formation via CH₂=NH + CO + H₂O Reaction. *Journal of Chemical Sciences* **2017**, 129 (10), 1571–1577. <https://doi.org/10.1007/s12039-017-1367-2>.
- 36 XAVIER, N. F.; BAPTISTA, L.; BAUERFELDT, G. F. Thermodynamic and Kinetic Aspects of Glycine and Its Radical Cation under Interstellar Medium Conditions. *Monthly Notices of the Royal Astronomical Society* **2019**, 486 (2), 2153–2164. <https://doi.org/10.1093/mnras/stz936>.
- 37 JOHNS, R. B.; SEURET, M. G. PHOTOCHEMISTRY OF BIOLOGICAL MOLECULES-IV. GASEOUS PRODUCTS FROM THE PHOTOLYSIS OF ALANINE PEPTIDES IN THE SOLID STATE. *Photochemistry and Photobiology* **1972**, 16 (5), 413–424. <https://doi.org/10.1111/j.1751-1097.1972.tb06309.x>.
- 38 FRISCH, M. J.; TRUCKS, G. W.; SCHLEGEL, H. B.; SCUSERIA, G. E.; ROBB, M. A.; CHEESEMAN, J. R.; MONTGOMERY, J. A.; VREVEN, JR.; KUDIN, J. C.; BURANT, J. M.; MILLAM, S. S.; IYENGAR, J.; TOMASI, V.; BARONE, B.; MENNUCCI, M.; COSSI, G.; SCALMANI, N.; REGA, G. A.; PETERSSON, H.; NAKATSUJI, M.; HADA, M.; EHARA, K.; TOYOTA, R.; FUKUDA, J.; HASEGAWA, M.; ISHIDA, T.; NAKAJIMA, Y.; HONDA, O.; KITAO, H.; NAKAI, M.; KLENE, X.; LI, J. E.; KNOX, H. P.; HRATCHIAN, J. B.; CROSS, C.; ADAMO, J.; JARAMILLO, R.; GOMPERTS, R. E.; STRATMANN, O.; YAZYEV, A. J.; AUSTIN, R.; CAMMI, C.; POMELLI, J. W.; OCHTERSKI, P. Y.; AYALA, K.; MOROKUMA, G. A.; VOTH, P.; SALVADOR, J. J.; DANNENBERG, V. G.; ZAKRZEWSKI, S.; DAPPRICH, A. D.; DANIELS, M. C.; STRAIN, O.; FARKAS, D. K.; MALICK, A. D.; RABUCK, K.; RAGHAVACHARI, J. B.; FORESMAN, J. V.; ORTIZ, Q.; CUI, A. G.; BABOUL, S.; CLIFFORD, J.; CIOSLOWSKI, B. B.; STEFANOV, G.; LIU, A.; LIASHENKO, P.; PISKORZ, I.; KOMAROMI, R. L. 42; MARTIN, D. J.; KEITH, T.; ALLAHAM, M. A.; PENG, C. Y.; NANAYAKKARA, A.; CHALLACOMBE, M.; GILL, P. M. W.; JOHNSON, B.; CHEN, W.; WONG, M. W.; GONZALEZ, C.; POPLE, J. A. Gaussian 09. Pittsburgh PA **2003**

Matheus A. R. N. Silva & Valter H. Carvalho-Silva*

Divisão de Modelagem de Transformações Físicas e Químicas, Grupo de Química Teórica e Estrutural, Universidade Estadual de Goiás, 75132-903, Anápolis/GO.

*E-mail: fatioleg@gmail.com