



Universidade de São Paulo  
Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto  
Departamento de Química  
Programa de Pós-Graduação em Química

**“Estudos *in silico* do comportamento de cationas sintéticas com interesse forense”**

Caio Henrique Pinke Rodrigues

Dissertação apresentada à Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, como parte das exigências para a obtenção do título de Mestre em Ciências, Área: **Química.**

RIBEIRÃO PRETO – SP

2018



Universidade de São Paulo  
Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto  
Departamento de Química  
Programa de Pós-Graduação em Química

**“Estudos *in silico* do comportamento de cationas sintéticas com interesse forense”**

**VERSÃO CORRIGIDA**

Caio Henrique Pinke Rodrigues

Orientadora: Prof. Dra. Aline Thaís Bruni

Co orientador: Prof. Dr. Eduardo Borges de Melo

Dissertação apresentada à Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, como parte das exigências para a obtenção do título de Mestre em Ciências, Área: **Química.**

**VERSÃO CORRIGIDA**

RIBEIRÃO PRETO – SP

2018

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudos e pesquisa, desde que citada a fonte.

## FICHA CATALOGRÁFICA

Rodrigues, Caio Henrique Pinke

Estudos *in silico* do comportamento de catinonas sintéticas com interesse forense. Ribeirão Preto, 2018.

140 p. : il.

Dissertação de Mestrado, apresentada à Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto /USP – Área de concentração: Química.

Orientadora: Bruni, Aline Thaís.

1. Catinonas. 2. Métodos computacionais. 3. *Docking*.

Nome: RODRIGUES, Caio Henrique Pinke.

Título: Estudos *in silico* do comportamento de catinonas sintéticas com interesse forense

Dissertação apresentada à Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, como parte das exigências para a obtenção do título de Mestre em Ciências, Área: **Química.**

Aprovado em:

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr.: \_\_\_\_\_ Instituição: \_\_\_\_\_

Julgamento: \_\_\_\_\_ Assinatura: \_\_\_\_\_

Prof. Dr.: \_\_\_\_\_ Instituição: \_\_\_\_\_

Julgamento: \_\_\_\_\_ Assinatura: \_\_\_\_\_

Prof. Dr.: \_\_\_\_\_ Instituição: \_\_\_\_\_

Julgamento: \_\_\_\_\_ Assinatura: \_\_\_\_\_

Dedico a minha família de sangue e aos que escolhi no decorrer da vida.

## AGRADECIMENTOS

Primeiramente a minha mãe Vânia Pinke Rodrigues que sem sombra de dúvidas teve parcela fundamental com seu apoio, paciência, conversas, carinho e amor. Não teria chegado onde cheguei sem você, serei infinitamente e eternamente grato.

Meus mais sinceros e eternos agradecimentos a orientadora Profa. Dra. Aline Thaís Bruni pela orientação, conversas, ajuda, carinho, risadas e amizade durante esses anos de minha formação. Devo agradecer também, por cuidar quando minha mãe não pode, dar os puxões de orelha quando foram necessários e acima de tudo, por acreditar tanto em mim. Se amo o que faço hoje é devido aos seus ensinamentos.

Agradeço ao Prof. Dr. Jesus Antônio Velho, por mostrar, junto com a Profa. Aline, as Ciências Forenses e todo o universo em que ela está inserida, bem como suas intersecções com todas as outras áreas do saber. Não posso esquecer de agradecer aos professores do Departamento de Química da Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto por minha formação e por serem tão diversos, fornecendo bases para o profissional que quero me tornar e exemplos que não pretendo seguir.

Não posso deixar de agradecer o apoio de minha família: meu pai Ulisses, minhas irmãs Fabiana e Lisiane e meu recém chegado, mas já muito amado sobrinho Kaleo. Vocês são meu porto seguro, minha base e todos os meus esforços são para um dia poder dar o retorno que vocês merecem.

Aos meus queridos amigos da faculdade: Lucas Urbano, Izadora Rocha e Andresa Bezerra pelas conversas, parceria, carinho e conselhos que foram de extrema importância durante todo o caminho em Ribeirão Preto; Osvaldo Ferreira Jr., Victor Oliveira, Bruna Loiola, Fernando (Quenon) e outros que não caberão aqui, mas sabem como o companheirismo foi de suma importância durante essa jornada.

Aos queridíssimos amigos do mestrado: Jade Castro e Paulo Peruquetti pelas conversas, almoços, conselhos, risadas e todas as discussões acadêmicas compartilhadas.

As queridas e para sempre amadas: Bateria Filormônica e a Companhia do Riso, vocês foram em alguns momentos a força para não desistir. Para todo sempre hei de ser e obrigado pela felicidade, jamais me esquecerei de vocês.

Nesse momento também devo agradecer a CAPES pelo financiamento desse mestrado e todas as possibilidades que vieram em decorrência.

Por último, mas não menos importante, devo agradecer você leitor por se interessar por esse trabalho. Espero que seja tão proveitoso quanto foi para mim escrever.

*“– E depois que morre? perguntou o Visconde.  
– Depois que morre, vira hipótese. É ou, não é?”*

(MONTEIRO LOBATO)

## RESUMO

RODRIGUES, Caio Henrique Pinke.: **Estudos *in silico* do comportamento de catinonas sintéticas com interesse forense.** 2018, 136 f. Dissertação de mestrado. Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto.

O surgimento de novas substâncias psicoativas (NPS-*New Psychoactive Substances*) levantou muitas questões no contexto da aplicação da lei e políticas públicas de drogas. De acordo com o Escritório das Nações Unidas sobre Drogas e Crime (UNODC- *United Nations Office on Drugs and Crime*) como uma alternativa às drogas proibidas. Esses novos compostos foram projetados e formulados para escapar à legislação de controle de drogas, criando um fenômeno que se tornou um problema internacional. No Brasil, essas substâncias são controladas e penalmente puníveis, pela Lei 11.343/2006, também conhecida como Lei de Drogas. Este trabalho traz estudos relativos às catinonas sintéticas com metodologia *in silico* para investigar mecanismos de detecção e tendência de atuação no organismo humano. No estudo relacionado à detecção utilizamos a reação dessas drogas com o isotiocianato de fluoresceína (FITC – *Fluorescein isothiocyanate*). Para essa proposta foram feitos estudos de viabilidade de métodos de cálculo, análise conformacional do FITC, avaliação energética da reação com as catinonas e os espectros de emissão. Em relação à viabilidade dos métodos de cálculo temos que a otimização prévia dos compostos envolvidos com o semiempírico PM6 e posterior refinamento com o método B3LYP/6-31G\*\*. A avaliação energética mostrou que a reação é favorável para anfetaminas, aminoácidos e catinonas, e os menores valores foram encontrados no último caso. Nos estudos de emissão obtivemos resultados semelhantes ao perfil energético; no entanto, observamos que os espectros são únicos, representando uma baixa probabilidade de falsos positivos. Avaliações de *docking* mostraram que as catinonas têm mais afinidade com o receptor dopaminérgico do que suas anfetaminas homólogas, confirmando dados experimentais relatados na literatura. Por fim, os estudos realizados neste trabalho demonstraram a importância e a capacidade dos métodos *in silico* que apresentam grau potencial na área e que podem ser amplamente utilizados em investigações com diferentes propósitos no campo forense.

Palavras chave: métodos computacionais, *in silico*, catinonas, *docking*



## ABSTRACT

RODRIGUES, Caio Henrique Pinke.: ***In silico* studies of the behavior of synthetic cathinones with forensic interest.** 2018, 136 f. Dissertação de mestrado. Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto.

The emergence of new psychoactive substances (NPSs) has raised many issues in the context of law enforcement and public drug policies. According to the United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC), NPS were created as an alternative to forbidden drugs. These new compounds were designed and formulated to escape the drug control legislation, creating a phenomenon that has become an international problem. In Brazil, these substances are controlled and punishable by Law 11,343 / 2006, also known as the Drug Law. This work presents studies on synthetic cathinones with *in silico* methodology to investigate mechanisms of detection and tendency of action in the human organism. In the detection-related study, we used the reaction of these drugs with fluorescein isothiocyanate (FITC). For this proposal were made studies regarding to the viability of the calculation methods, FITC conformational analysis, energetic evaluation of the reaction with the cathinones and the emission spectra. In relation to the viability of the calculation methods we have that the previous optimization of the compounds involved with the semi-empirical PM6 and subsequent refinement with the B3LYP / 6-31G \*\* method. The energetic evaluation showed that the reaction is favorable for amphetamines, amino acids and cathinones, and the lowest values were found in the last case. In the emission studies we obtained similar results to the energy profile; however, we observed that the spectra are unique representing a low probability of false positive. Docking evaluations have shown that cathinones have more affinity to the dopaminergic receptor than their homologous amphetamines, confirming experimental data reported in the literature. Finally, the studies carried out in this work demonstrated the importance and the capacity of the *in silico* methods that present with potential grade in the area and that can be widely used in investigations with different purposes in the forensic field.

Keywords: computational methods, *in silico*, cathinones, docking.

## LISTA DE TRABALHOS APRESENTADOS EM CONGRESSOS NO PERÍODO

### CONGRESSOS INTERNACIONAIS

RODRIGUES, C. H. P.; BRUNI, A. T.; VELHO, J. A.; BERTRAN, M. P. C.; SANTOS, A. C. S. *Forensic in silico of NPS: Principal Component Analysis study of cannabinoids. In 21st Triennial Meeting of the International Association of Forensic Sciences*. Toronto, Ontario, Canada. 2017. (Apresentação de Trabalho/Congresso).

BRUNI, A. T. ; RODRIGUES, C. H. P. ; MUNHOZ, G. P. ; PEDRINA, N. J. ; PRADO, T. F. . *Forensic in silico: Theoretical Study of FITC and CB [6] to detect amphetamine and cathinone. In 21st Triennial Meeting of the International Association of Forensic Sciences*. Toronto, Ontario, Canada. 2017. (Apresentação de Trabalho/Congresso).

BRUNI, A. T.; RODRIGUES, C. H. P.; BERTRAN, M. P. C.; VELHO, J. A.; CARVALHO, P. O. M.; YONAMINE, D. K.; MUNHOZ, G. P. *Forensic in silico study of NPS: amphetamines and cathinones. In 21st Triennial Meeting of the International Association of Forensic Sciences*. Toronto, Ontario, Canada. 2017. (Apresentação de Trabalho/Congresso).

### CONGRESSOS NACIONAIS

RODRIGUES, C. H. P.; BRUNI, A. T.; ASSIS, V. O.; FERNANDES, J.; DIAS, G. *In silico methods applied in forensic science: simulated NMR spectra of new amphetamine- and cathinone-derived psychoactive substances*. Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química – Foz do Iguaçu / PR. 2018. (Apresentação de Trabalho/Congresso).

BRUNI, A. T.; MELO, E. B.; MARTINS, J. P. A.; RODRIGUES, CAIO HENRIQUE PINKE. *Structure-activity methods applied to NPS amphetamines e cathinones in order to predict risk assessment*. Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química – Foz do Iguaçu / PR. 2018. (Apresentação de Trabalho/Congresso).

CASTRO, J. S.; RODRIGUES, C. H. P.; MELO, E. B.; BRUNI, A. T. *Risk Assessment for synthetic cannabinoids: an application in criminal Science*. Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química – Foz do Iguaçu / PR. 2018. (Apresentação de Trabalho/Congresso).

BRUNI, A. T.; RODRIGUES, C. H. P.; VELHO, J. A.; BERTRAN, M. P. C.; SANTOS, A. C. S. *Álcool e maconha: é possível comparar?* In: InterFONRENSICS, 2017, Brasília. Resumo dos trabalhos científicos InterFONRENSICS, 2017. p. 78-78.

### ARTIGOS PUBLICADOS NO PERÍODO

Bruni, A. T.; de Carvalho, P. O. M.; Rodrigues, C. H. P.; Leite, V. B. P. In *Silico Methods in Forensic Science: Quantum Chemistry and Multivariate Analysis Applied to Infrared*

Spectra of New Amphetamine- and Cathinone-Derived Psychoactive Substances. *Forensic Chem.* **2018**, 9, 21–34. doi: 10.1016/j.forc.2018.03.006.

## **ORIENTAÇÕES**

Rodrigues, C. H. P.; Assis, V. O. Projeto intitulado “Não coloque a mão de um cadáver na boca”. Grupo de alunos do ensino fundamental e médio no 26º Mural do projeto educacional Pequeno Cientista da Casa da Ciência do Hemocentro de Ribeirão Preto em 2017 da Fundação Hemocentro de Ribeirão Preto.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1. Estrutura dos isômeros de posição 5 (a) e 6 (b) e da reação intramolecular (c) do isotiocianato de fluoresceína.

Figura 2. Estrutura genérica de um catinona com R1 – R4 substituintes

Figura 3. Substituintes encontrados no sistema de estudo e a respectiva posição na estrutura genérica.

Figura 4. Reação entre FITC e catinona genérica.

Figura 5. Diferentes tipos de NPS já reportados pelos país entre 2008 e 2015.

Figura 6. Catina (*Katine*)

Figura 7. d-norpseudoefedrina

Figura 8. Efedrona (*Methcathinone*)

Figura 9. Mefedrona (*4-methylmethcathinone*)

Figura 10. Feniletilamina (*Phenylethylamine*)

Figura 11. Anfetamina (*Amphetamine*)

Figura 12. Catinona (*Cathinone*)

Figura 13. Metilona (*Methylone*)

Figura 14. MDMA ou ecstasy (*3,4-methylenedioxymethamphetamine*)

Figura 15. Estruturas esquemáticas da 4-fluorometilcatinona (a) e seus isômeros estruturais 2 (b) e 3 (c)

Figura 16. Distribuição porcentual das NPS que foram notificadas entre 2009 e 2016 para a UNODC.

Figura 17. Esquematização das divisões da “Mecânica Quântica”.

Figura 18. Representação do conjunto de funções de base interna e externa.

Figura 19. Relação de bases e correlação eletrônica.

Figura 20. Esquema simplificado de alguns dos métodos *in silico* disponíveis para estudo de propriedades químicas.

Figura 21. Uma otimização eficiente direciona a estrutura para alcançar um mínimo em relativamente poucos (geralmente cerca de cinco a dez) passos.

Figura 22. Exemplo esquemático da ligação *b* girando em torno do próprio eixo: (a) Giro de 0°; (b) Giro de 90°. Ligação *a* oculta, direcionada para frente; (c) Giro de 180°; (d) Giro de 270°, ligação *a* oculta, direcionada para trás.

Figura 23. Exemplo esquemático para o ângulo de torção  $\omega$ .

Figura 24. Exemplo de variação da energia torcional em função de  $\omega$ .

Figura 25. Esquema simplificado do método utilizado

Figura 26. Complexo formado entre a catinona e o FITC com os ângulos a serem torcionados em destaque.

Figura 27. PES utilizando diferentes métodos Semiempíricos no MOPAC2016

Figura 28. Estruturas obtidas da PES em cada um dos métodos semiempíricos.

Figura 29. Complexo formado entre a catinona e o FITC com os ângulos torcionados indicados

Figura 30. Gradiente utilizado contra o custo computacional

Figura 31. Tempo computacional contra ZPE para os valores obtidos para a c01

Figura 32. Tempo computacional contra ZPE para os valores obtidos para a c02

Figura 33. Tempo computacional contra ZPE para os valores obtidos para a c04

Figura 34. Exemplo genérico da reação do Teste de Zimmerman.

Figura 35. Exemplo genérico da reação do Teste de Chen-Kao

Figura 36. Exemplo genérico da reação do Teste de Simon

Figura 37. Exemplo genérico da reação do Teste de Hinsberg

Figura 38. Exemplo genérico da reação do Teste de Shanlin Fu

Figura 39. Estrutura dos isômeros de posição 5 (a) e 6 (b) e da reação intramolecular (c) do isotiocianato de fluoresceína.

Figura 40. Esquema adaptado da formação do complexo FITC-amino terminal.

Figura 41. Diagramas de Jablonski (A) enfatizando os níveis energéticos singlete e tripleto; (B) enfatizando a energia potencial e as transições envolvendo absorção, fluorescência e fosforescência

Figura 42. Esquema demonstrativo da quantidade de energia necessária para excitar um elétron e a radiação que pode proporcionar essa transição.

Figura 43. Esquema simplificado do método utilizado.

Figura 44. Diferença entre as formas dos orbitais HOMO e LUMO nos estados fundamental e excitado.

Figura 45. Representação esquemática dos orbitais moleculares para as catinonas do sistema de estudo. Cada duas colunas representam os resultados para a catinona individualmente e já ligada ao FITC (Catinona n e Catinona n + FITC, respectivamente).

Figura 46. Espectro emissão obtido para o FITC.

Figura 47. Espectro de emissão obtido para a c01.

Figura 48. Espectro de emissão para a c01 ligada a um FITC.

Figura 49. Sobreposição dos gráficos obtidos separadamente para FITC, c01 e c01+FITC.

Figura 50. Esquema do sistema de estudo experimental.

Figura 51. Comprimido contendo catinona e as respectivas respostas da detecção com FITC

Figura 52. Espectros obtidos teoricamente no estudo utilizado como comparação.

Figura 53. Combinação dos espectros das catinonas correlatas na faixa de 125-255nm

Figura 54. Representação do conjunto de estruturas estudadas: (a) Prolina (pro), (b) Leucina (leu), (c) Glicina (gli), (d) Fenilalanina (fen), (e) Cisteína (cis) e (f) Ureia.

Figura 55. Representação do processo de transmissão e captação das monoaminas relacionando substâncias exógenas a cadeia de reações.

Figura 56. Sítio de ligação (receptor) com dopamina cristalizada.

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Estrutura, Fórmula molecular e nomes das estruturas estudadas

Tabela 2. Recomendação para seleção de modelos teóricos

Tabela 3. Número dos gradientes, número de pontos da grade e observações

Tabela 4. Parametrização do gradiente resultante das contribuições de energia eletrônica/Hartree

Tabela 5. Energia obtida para as catinonas estudadas em diferentes métodos/ hartree

Tabela 6. Diferença energética entre o método combinado (PM6+B3LYP/6-31G\*\* e o método DFT B3LYP/6-31G\*\*

Tabela 7. Tempo necessário para a execução de cada etapa dos cálculos

Tabela 8. Valores obtidos do cálculo termodinâmico para as catinonas hábeis a reação com FITC/ Hartree

Tabela 9. Correções geradas no cálculo termodinâmico para as catinonas hábeis a reação com FITC/ Hartree

Tabela 10. Valores de energia e propriedades termodinâmicas para o FITC/ hartree

Tabela 11. Valores de energia para os complexos formados/ hartree

Tabela 12. Correções geradas no cálculo termodinâmico para o produto da reação /hartree

Tabela 13. Correções geradas no cálculo termodinâmico para o produto da reação /hartree

Tabela 14. Valores do saldo energéticos entre produtos e reagentes

Tabela 15. Composição dos testes colorimétricos mais usados na detecção de drogas ilícitas.

Tabela 16. Valores de energia para a transição para o estado excitado e a contribuição para a formação dos estados excitados.

Tabela 17. Salto de banda com e sem o FITC demonstrando numericamente o que foi ilustrado na Figura 45.

Tabela 18. Valores de energia para os complexos formados/ hartree

Tabela 19. Valores do saldo energéticos entre produtos e reagentes do sistema experimental

Tabela 20. Espectros teóricos e experimentais do FITC e da 4-MEC (c13) ligado ao FITC

Tabela 21. Catinonas correspondentes nos dois estudos

Tabela 22. Resumo dos resultados oriundos do procedimento computacional

Tabela 23. Cargas de Mulliken para as aminas e carbonos alfa

Tabela 24. Valores de  $K_i$  para a inibição da captação do substrato apropriado para o transportador dado.

Tabela 25. Resultado comparativo após todas as moléculas passarem por todas as gerações

Tabela 26. Resultado comparativo de todas as catinonas do presente estudo após todas passarem elas delimitações modeladas

Tabela 27. Valores experimentais de IC50 obtidos na literatura/  $\mu\text{M}$



## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

4-EMC – *1-(4-ethylphenyl)-2-(methylamino)propan-1-one*  
4-FMC – *1-(4-Fluorophenyl)-2- methylaminopropan-1-one*  
4-MEC – *2-ethylamino-1-(4-methylphenyl)propan-1-one*  
4-MMC – *2-methylamino-1- (4-methylphenyl)propan-1-one*  
AM1 – *Austin Model 1*  
ANVISA – *Agência Nacional de Vigilância Sanitária*  
B3LYP – *Becke, 3-parameter, Lee-Yang-Parr*  
bk-MBDM – *1-(1,3-benzodioxol-5-yl)-2- (methylamino)butan-1-one*  
bk-MDEA – *1-(1,3-benzodioxol-5-yl)-2- (ethylamino)propan-1-one*  
CNDO – *Complete Neglect of Differential Overlap*  
DAT – *Dopamine Dransporter*  
DFT - *Density Functional Theory*  
DOU – *Diário Oficial da União*  
EES – *Electronically Excited-States*  
EMCDDA – *European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction*  
ETH-CAT – *2-ethylamino-1-phenylpropan-1-one*  
EWA/NPS – *Early Warning Advisory on New Psychoactive Substances*  
FITC – *Fluorescein isothiocyanate*  
GA – *Genetic Algorithm*  
GS – *Ground-State*  
GTO – *Gaussian-Type Orbitals*  
Hbond – *Ligações de hidrogênio*  
HF – *Hartree-Fock*  
HOMO – *Highest Occupied Molecular Orbital*  
INDO – *Intermediate Neglect of Differential Overlap*  
INDO/S – *Intermediate Neglect of Differential Overlap / Spectroscopy*  
IUPAC – *International Union of Pure and Applied Chemistry*  
LA – *Lamarckian Algorithm*  
LCAO – *Linear Combinaion of Atomic Orbitals*  
LUMO – *Lowest Unoccupied Molecular Orbital*  
LYP – *Lee-Yang-Parr*  
MDMA – *3,4 - methylenedioxymethamphetamine*

MDPBP – *1-(2H-1,3-Benzodioxol-5-yl)-2-(pyrrolidin-1-yl)butan-1-one*  
MDPPP – *1-(3,4-methylenedioxyphenyl)-2-(1-pyrrolidinyl)-1-propanone*  
MDPV – *methylenedioxyprovalerone*  
MM – Mecânica Molecular  
MNDO – *Modified Neglect of Diatomic Overlap*  
MQ – “Mecânica Quântica”  
NDDO – *Neglect of Diatomic Differential Overlap*  
NET – *Norepinephrine Transporters*  
NIST – *National Institute of Standards and Technology*  
NPS – *New Psychoactive Substances*  
PES – *Potential Energy Surfaces*  
PM3 – *Parametric Method 3*  
PM6 – *Parametric Method 6*  
PMMC – *1-(4-methoxyphenyl)-2-(methylamino)propan-1-one*  
PPP – *Pariser-Parr-Pople*  
RDC – Resolução da Diretoria Colegiada  
SCF – *Self Consistent Field*  
SERT – *5-HT transporters*  
SISNAD – Sistema Nacional de Políticas Públicas sobre Drogas  
STO – *Slater-Type Orbitals*  
TDDFT – *Time-Dependent Density Functional Theory*  
UFF – *Universal Force Field*  
UNODC – *United Nations Office on Drugs and Crime*  
USSR – *Union of Soviet Socialist Republics*  
VdW – Van der Waals  
ZDO – *Zero-Differential Overlap*  
ZPE – *Zero Point Energy*

## SUMÁRIO

<b>PRÓLOGO.....</b>	<b>21</b>
<b>CAPÍTULO 1. INTRODUÇÃO GERAL, OBJETIVOS E SISTEMA DE ESTUDO</b> .....	<b>23</b>
1.    INTRODUÇÃO GERAL.....	24
2.    OBJETIVOS.....	29
3.    SISTEMAS DE ESTUDO.....	30
<b>CAPÍTULO 2. CATINONAS NO CONTEXTO DAS NOVAS SUBSTÂNCIAS</b> <b>PSICOATIVAS.....</b>	<b>33</b>
1.    INTRODUÇÃO.....	34
2.    CATINONAS: HISTÓRIA E EVOLUÇÃO MUNDIAL.....	36
<b>CAPÍTULO 3. FUNDAMENTOS TEÓRICOS.....</b>	<b>41</b>
1.    INTRODUÇÃO.....	42
1.1.    BREVE REVISÃO HISTÓRICA.....	42
2.    MECÂNICA MOLECULAR.....	49
3.    MECÂNICA QUÂNTICA.....	51
3.1.    MÉTODO HARTREE-FOCK.....	56
3.2.    MÉTODOS <i>AB INITIO</i> .....	62
3.2.1.    TEORIA DO FUNCIONAL DE DENSIDADE (DFT).....	63
3.2.2.    CONJUNTO DE BASES.....	65
3.3.    MÉTODOS SEMIEMPÍRICOS.....	68
3.4.    SELEÇÃO DE MÉTODOS E BASES.....	71
<b>CAPÍTULO 4. ESTUDO DA AVALIABILIDADE ENERGÉTICA DOS</b> <b>COMPLEXOS.....</b>	<b>74</b>
1.    INTRODUÇÃO.....	75
2.    MÉTODO.....	80
2.1.    PROCEDIMENTO COMPUTACIONAL.....	81
3.    RESULTADOS.....	83
3.1.    ANÁLISE CONFORMACIONAL.....	83
3.2.    AVALIAÇÃO DO GRADIENTE EMPREGADO.....	84
3.3.    AVALIAÇÃO ENERGÉTICA DO FITC COM AS CATINONAS.....	88
4.    CONCLUSÕES.....	96
<b>CAPÍTULO 5. CÁLCULOS SOBRE A DETECÇÃO.....</b>	<b>97</b>
1.    INTRODUÇÃO.....	98
1.1.    OS REQUERIMENTOS CIENTÍFICOS DA LEI DE DROGAS.....	98
1.2.    QUÍMICA DA DETECÇÃO E DA IMPORTÂNCIA PARA A LEI.....	98

1.2.2.	TESTE DE CHEN-KAO.....	101
1.2.3.	TESTE DE SIMON.....	102
1.2.4.	TESTE DE HINSBERG.....	103
1.2.5.	TESTE DE SHANLIN FU <i>et al</i> <sup>150</sup> .....	104
1.3.	ISOTIOCIANATO DE FLUORESCÉINA .....	105
1.4.	CÁLCULOS DE ESTADO EXCITADO .....	107
2.	MÉTODO .....	110
3.	RESULTADOS .....	111
3.1.	ESTUDO DE CASO: COMPARAÇÃO ENTRE RESULTADOS TEÓRICOS COM ESTUDOS EXPERIMENTAIS .....	118
3.2.	ESTUDO DE CASO: COMPARAÇÃO COM AMINOÁCIDOS .....	124
4.	CONCLUSÕES .....	127
<b>CAPÍTULO 6. ESTUDO DA AFINIDADE RECEPTOR-LIGANTE .....</b>		<b>128</b>
1.	INTRODUÇÃO .....	129
2.	PROCEDIMENTO COMPUTACIONAL .....	134
3.	RESULTADOS .....	135
4.	CONCLUSÕES .....	139
<b>CONCLUSÕES GERAIS .....</b>		<b>140</b>
<b>REFERÊNCIAS .....</b>		
<b>APÊNDICE .....</b>		

## PRÓLOGO

A preocupação com o consumo e o tráfico de drogas aliados às implicações decorrentes desses fatores atinge vários países e envolve uma série de esforços tanto no contexto interno quanto internacionais. O combate às drogas de maneira ostensiva e legislativa acarretou um novo fenômeno que tem por objetivo criar alternativas ao consumo de drogas. Com a finalidade de burlar proibições e legislações, novas drogas vêm surgindo a partir de modificações químicas nas estruturas originalmente proibidas. Assim, temos as chamadas NPS (*New Psychoactive Substances*) que também são conhecidas como drogas de desenho, *legal highs*, sais de banho, entre outros<sup>1</sup>. As novas substâncias psicoativas têm por objetivo fazer com que não haja previsão de proibição em países nos quais não há uma classificação genérica de substâncias; outro objetivo dessas modificações consiste em dificultar a detecção, fazendo com que a fiscalização se torne ineficaz<sup>2</sup>.

Apesar da grande importância dos métodos experimentais, a velocidade das análises e a obtenção de resultados torna-se lenta frente ao surgimento acelerado dessas substâncias no mercado. Dessa forma, os métodos *in silico*, apresentam uma grande potencialidade, pois podem dar uma perspectiva sobre diversas propriedades dessas novas drogas. Além disso, não é necessária a presença de padrões para realizar o estudo. O estudo computacional pode ser hábil em explicar em nível molecular resultados experimentais. Dessa maneira, as NPS podem ser estudadas tanto por métodos experimentais quanto por métodos teóricos (*in silico*), sendo que nesse último caso temos uma ferramenta de grande utilidade, dada a velocidade em que essas novas substâncias estão surgindo<sup>3</sup>.

Este trabalho teve a finalidade de estudar, por meio de metodologia *in silico*, os seguintes problemas aplicados às catinonas: (i) possibilidade de detecção dessas novas drogas de abuso, levando em consideração a variação estrutural; (ii) mecanismos de reconhecimento molecular receptor-ligante que já têm sido reportados na literatura<sup>4-8</sup>; (iii) o alcance desses estudos em auxiliar a criar políticas de redução de danos e em casos de aplicação da lei. Nesse último item, pretende-se utilizar a união de áreas relacionadas a ciências exatas dentro do contexto de ciências criminais em um exercício de interdisciplinaridade para cumprir os objetivos de um estudo forense.

Esta dissertação está estruturada nos seguintes capítulos:

Capítulo 1: Introdução Geral, Sistema de Estudo e Objetivos

Capítulo 2: Catinonas no contexto das NPS

Capítulo 3: Fundamentos Teóricos

Capítulo 4: Estudo da avaliabilidade energética dos complexos

Capítulo 5. Cálculos sobre a detecção

Capítulo 6: Estudo da afinidade receptor-ligante

Conclusões gerais

# **CAPÍTULO 1**

---

## **INTRODUÇÃO GERAL, OBJETIVOS E SISTEMA DE ESTUDO**

## 1. INTRODUÇÃO GERAL

Desde a década de 1970 e 1980 que existem, em muitos países, grandes mercados para a *cannabis*, a heroína e as anfetaminas. Ao longo do tempo, outras substâncias foram ganhando cada vez mais destaque no mercado e apresentando maior notoriedade, como por exemplo, a MDMA (*Methylenedioxymethamphetamine*), na década de 1990, e a cocaína, na de 2000. O mercado continua a evoluir, com especial menção para a vasta gama de NPS, que consistem em modificações estruturais de substâncias já conhecidas que surgiram tanto no interesse de burlar a lei como para criar alternativas de consumo <sup>9</sup>.

O último relatório emitido pela UNODC relata que foi reportado um total de 644 NPS em 102 países entre 2008 e 2015 <sup>10</sup>. A grande quantidade de novas substâncias psicoativas e a velocidade com que elas têm surgido em todas as regiões do mundo é uma das tendências mais notáveis do mercado de drogas ao longo dos últimos tempos <sup>11</sup>. Entretanto, pouco se sabe sobre o comportamento químico e toxicológico dessas substâncias, gerando incertezas acerca da caracterização e atribuição de danos em caso de uso <sup>1,12</sup>.

As NPS também começaram a surgir nos países da América Latina, embora, de modo geral, os níveis de uso indevido de tais substâncias na região sejam mais baixos do que na América do Norte ou na Europa. Entre os países que relataram o surgimento de NPS estão Argentina, Brasil, Chile, Colômbia, Costa Rica, Equador, México, Panamá e Uruguai. As NPS relatadas incluíam ketamina e substâncias à base de plantas, seguidas de piperazinas, catinonas sintéticas, feniletilaminas e, em menor extensão, os canabinóides sintéticos <sup>11</sup>. No Brasil, entre os esforços de combate às drogas estão os trabalhos periciais, que constantemente buscam novos métodos para detectar e identificar as drogas ilícitas. No país, a Lei 11.343/2006, mais conhecida como Lei de Drogas, instituiu em seu Art. 1º o Sistema Nacional de Políticas Públicas sobre Drogas (SISNAD), o qual é responsável por guiar as decisões quanto ao uso indevido, os cuidados e reintrodução social dos usuários e dependentes de drogas; a lei estabelece normas para impedir a produção ilegal, o tráfico e faz as devidas definições dos crimes relacionados.

Destacamos dentro dessa Lei o Artigo 2º, que fala sobre os mecanismos relacionados à proibição <sup>13</sup>:

Art. 2º Ficam proibidas, em todo o território nacional, as drogas, bem como o plantio, a cultura, a colheita e a exploração de vegetais e substratos dos quais possam ser extraídas ou produzidas drogas, ressalvada a hipótese de autorização



legal ou regulamentar, bem como o que estabelece a Convenção de Viena, das Nações Unidas, sobre Substâncias Psicotrópicas, de 1971, a respeito de plantas de uso estritamente ritualístico-religioso.

Além das proibições propriamente ditas, a lei contempla mecanismos de prevenção e políticas de redução de danos. Para remediar e amparar os usuários, há recomendações quanto às atividades do uso indevido de entorpecentes, além da atenção após a desintoxicação e reintegração do indivíduo ao meio social, conforme dispõe os Artigos 18 e 22:

Art. 18. Constituem atividades de prevenção do uso indevido de drogas, para efeito desta Lei, aquelas direcionadas para a redução dos fatores de vulnerabilidade e risco e para a promoção e o fortalecimento dos fatores de proteção.

Art. 22. As atividades de atenção e as de reinserção social do usuário e do dependente de drogas e respectivos familiares devem observar os seguintes princípios e diretrizes: I - respeito ao usuário e ao dependente de drogas, independentemente de quaisquer condições, observados os direitos fundamentais da pessoa humana, os princípios e diretrizes do Sistema Único de Saúde e da Política Nacional de Assistência Social; II - a adoção de estratégias diferenciadas de atenção e reinserção social do usuário e do dependente de drogas e respectivos familiares que considerem as suas peculiaridades socioculturais; III - definição de projeto terapêutico individualizado, orientado para a inclusão social e para a redução de riscos e de danos sociais e à saúde; IV - atenção ao usuário ou dependente de drogas e aos respectivos familiares, sempre que possível, de forma multidisciplinar e por equipes multiprofissionais; V - observância das orientações e normas emanadas do Conad; VI - o alinhamento às diretrizes dos órgãos de controle social de políticas setoriais específicas.

A Lei de drogas ainda criminaliza o uso em si, apesar da ação não ser apenada com encarceramento. O tráfico, a seu turno, possui a reclusão como uma das formas de penalização. As referidas condutas são descritas de forma Artigos 28 e 33. Neste caso, destacamos o *caput* dos referidos artigos e as respectivas penas. Outras condutas também são descritas em parágrafos diversos <sup>13</sup>:

Art. 28. Quem adquirir, guardar, tiver em depósito, transportar ou trazer consigo, para consumo pessoal, drogas sem autorização ou em desacordo com determinação legal ou regulamentar será submetido às seguintes penas:

I - advertência sobre os efeitos das drogas;

II - prestação de serviços à comunidade;

III - medida educativa de comparecimento a programa ou curso educativo.

Já para o tráfico, temos:

Art. 33. Importar, exportar, remeter, preparar, produzir, fabricar, adquirir, vender, expor à venda, oferecer, ter em depósito, transportar, trazer consigo, guardar, prescrever, ministrar, entregar a consumo ou fornecer drogas, ainda que gratuitamente, sem autorização ou em desacordo com determinação legal ou regulamentar:

Pena - reclusão de 5 (cinco) a 15 (quinze) anos e pagamento de 500 (quinhentos) a 1.500 (mil e quinhentos) dias-multa.

Uma substância é considerada proscrita ou controlada se constar em uma das listas da portaria no 344/98<sup>14</sup>; a decisão de incluir ou não uma determinada substância é dada por um órgão regulamentador, no caso, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA)<sup>15</sup>. A legislação brasileira, assim como a de outros países, apresenta as mesmas limitações e inconveniências quando trata estas substâncias, pois elas exigem que o nome químico esteja presente na Portaria. Dessa forma, há uma defasagem cronológica entre a disponibilidade no mercado e o controle legal dessas drogas.

A Lei 11.343/2006 estabelece que para que ocorra prisão em flagrante e materialidade deve ser feito um laudo que ateste a natureza e a quantidade de droga, que devem ser confirmadas posteriormente por um laudo definitivo. Dessa forma, temos globalmente duas etapas de destaque, na qual a primeira, preliminar, é feita uma caracterização provisória da natureza da substância inquirida; os métodos analíticos utilizados são mais simples, geralmente colorimétricos. Possuem alta sensibilidade, mas não são específicos e podem ser encontrados resultados falso-positivos e falso-negativos<sup>13</sup>. Na caracterização definitiva, as metodologias são mais robustas capazes de fazer uma identificação menos inequívoca da droga. Têm por objetivo confirmar ou não o laudo preliminar. No entanto, essas técnicas muitas vezes são pouco acessíveis e dependem de conhecimento especializado, além de um aparato analítico com alto custo<sup>16-18</sup>.

Neste trabalho pretendemos estudar por meio de metodologia teórica a possibilidade de detecção de drogas de abuso relacionadas às catinonas que têm sido reportadas na literatura<sup>4-8</sup>. Nesse caso específico foram estudadas as catinonas sintéticas, que são uma série de compostos de bioisómeros contendo uma porção de  $\alpha$ -aminopropiofenona. A estrutura básica dessas substâncias consiste em um alcalóide natural com estrutura similar à anfetamina; a catinona é o principal constituinte farmacologicamente ativo extraído de folhas frescas e hastes de *Catha edulis Forsk*, *Celastraceae* (Khat)<sup>19</sup>.

Neste caso específico, pretende-se estudar catinonas e seus derivados em relação a fundamentos preventivos e repressivos exigidos pela Lei de Drogas. Em um primeiro momento, as NPS derivadas da catinona foram estudadas por uma abordagem relacionada

à detecção. Nessa abordagem, foram utilizados métodos teóricos para estudar a interação com isotiocianato de fluoresceína (FITC – *fluorescein isothiocyanate*)<sup>20</sup> como uma alternativa de detecção de cationas sintéticas.

O isotiocianato de fluoresceína é a molécula de fluoresceína original funcionalizada com um grupo isotiocianato (N=C=S), substituindo um átomo de hidrogênio no anel inferior da estrutura<sup>21</sup>. Essa adição pode ocorrer na posição 5 ou 6 em relação ao análogo do dihidropirano (Figura 1), formando assim os isômeros de posição I-Figura 1(a), e II-Figura 1(b). A Figura 1(c) mostra uma outra forma encontrada do FITC que é originada por meio de uma reação intramolecular, na qual o oxigênio com uma densidade de carga negativa forma uma ligação com o carbono que apresenta uma densidade positiva<sup>22</sup>. Entretanto, o isômero I é o que apresenta maior facilidade em ser isolado e purificado, por isso é o mais acessível comercialmente e mais frequentemente utilizado<sup>23</sup>.

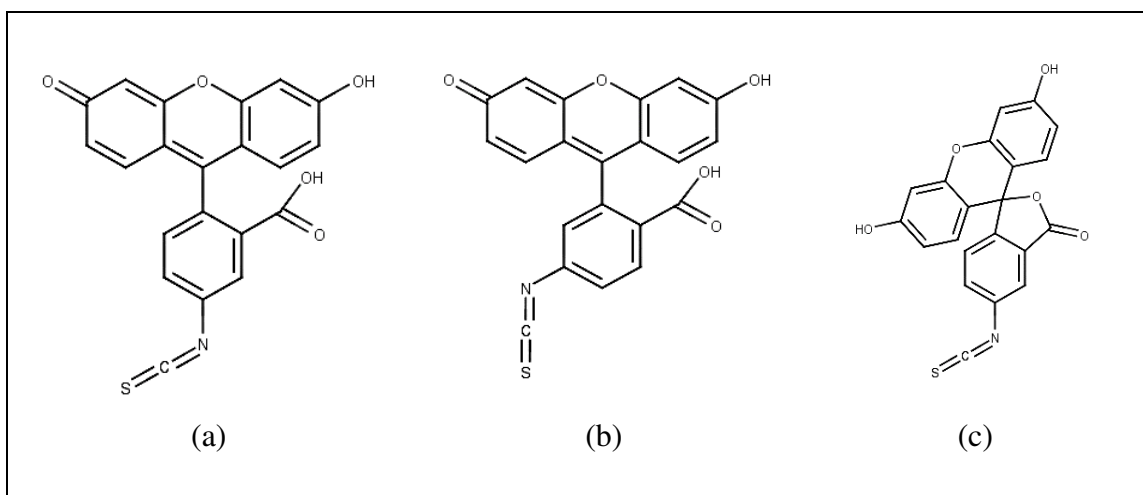


Figura 1. Estrutura dos isômeros de posição 5 (a) e 6 (b) e da reação intramolecular (c) do isotiocianato de fluoresceína<sup>24</sup>.

O grupo isotiocianato reage com grupos amino-terminal e aminas primárias em diversos compostos, como por exemplo proteínas, incluindo anticorpos<sup>25</sup> e lectinas<sup>26</sup>, que são indistinguíveis espectralmente seja por comprimento de onda ou intensidade<sup>22</sup>; reagem com compostos biologicamente relevantes com a formação de uma ligação tiourea<sup>21</sup>.

Cálculos teóricos há muito tempo já são utilizados para a determinação de propriedades dos mais diversos compostos e sistemas. Alguns trabalhos teóricos podem ser encontrados na literatura em relação a essas drogas. Mais recentemente começaram a ser utilizados para alguns estudos relacionados às anfetaminas e, por conseqüências, seus

novas derivados, como as catinonas. Um ponto que também já foi estudado diz respeito ao tautomerismo da catinona. Estes mostraram energias, momentos de dipolo, entalpias, entropias e energia livre de Gibbs diferentes para os isômeros E e Z <sup>27</sup>. Ainda é possível encontrar trabalhos combinados da parte experimental e teórica sobre os isômeros óticos da anfetamina e seus análogos protonados <sup>28</sup>. Assim, poucos trabalhos teóricos são encontrados para as catinonas. Todos estes trabalhos teóricos encontrados na literatura foram conduzidos utilizando principalmente métodos baseados na Teoria do Funcional da Densidade (DFT – *Density Functional Theory*), utilizando o funcional híbrido B3LYP com a base 6-31G\*\*. Essa combinação tem sido bem aceita na comunidade de pesquisadores teóricos devido, principalmente, ao menor tempo em relação sem a perda significativa da qualidade dos resultados <sup>29-32</sup>.

Apesar da grande importância dos métodos experimentais, os métodos *in silico* apresentam uma grande potencialidade. Os estudos teóricos podem dar uma perspectiva sobre diversas propriedades dessas novas drogas, sendo uma ferramenta de grande utilidade dada a velocidade em que estão surgindo <sup>3</sup>.

Neste trabalho, métodos teóricos de cálculo foram utilizados para avaliar a viabilidade energética da formação do complexo entre as catinonas e o FITC, bem como o cálculo para os espectros relacionados a essa detecção. Neste último caso, foram calculados espectros de fluorescência de absorção a fim de verificar observações experimentais <sup>20,33</sup>.

Em um segundo momento desse estudo utilizamos métodos *in silico* para tentar prever, a partir de um conjunto de algoritmos específicos, a melhor posição (*best pose*) do ligante ao receptor (proteína). A compreensão dos mecanismos de reconhecimento molecular receptor-ligante tem sido um dos aspectos centrais para a descoberta da interação das NPS com os mais diversos receptores já cristalizados <sup>34</sup>.

As NPS que ganharam inicialmente uma maior notoriedade foram duas catinonas sintéticas: a mefedrona e a MDPV (*methylenedioxypropylamphetamine*); antes de serem agrupadas nesta classe, essas drogas eram definidas apenas como similares a anfetaminas. O que foi observado é que a mefedrona atuava principalmente (mas não exclusivamente) como um agente de liberação em DAT (*dopamine transporter*) enquanto a MDPV era um inibidor de absorção no mesmo transportador. A mefedrona e a MDPV se comportam de forma oposta em DAT. Um parâmetro observado anteriormente é que a anfetamina, a metanfetamina e a mefedrona são agentes de liberação de DAT, enquanto que a cocaína, o MDPV são inibidores de absorção <sup>35-37</sup>.

Os mecanismos de ação de algumas catinonas sintéticas já começaram a ser explorados e investigados em detalhes. Nesses estudos iniciais foi possível compreender que as ações mecanicistas das catinonas sintéticas não são homogêneas e podem variar de agente para agente <sup>38</sup>.

## 2. OBJETIVOS

Neste trabalho, o objetivo geral foi estudar as catinonas sob dois pontos de vista diferentes: o da detecção e o da bioafinidade pelo receptor dopamina.

No primeiro caso, o objetivo principal consistiu em estudar a possibilidade do uso do isotiocianato de fluoresceína (FITC- *fluorescein isothiocyanate*) como alternativa para a detecção de catinonas sintéticas. Esse contexto está diretamente relacionado à aplicação da lei, uma vez que há necessidade de identificação dessas drogas de maneira inequívoca. Os objetivos específicos dessa abordagem consistiram na determinação das propriedades estruturais das catinonas e dos complexos por elas formados com o FITC, a fim de investigar a viabilidade energética acerca da formação do complexo com as drogas que foram objeto desse estudo.

Na segunda abordagem, o objetivo principal foi estudar a bioafinidade das catinonas pelo receptor de dopamina a fim de avaliar o seu comportamento *in situ*. Os objetivos específicos consistem em utilizar essa metodologia para prever o comportamento dessas drogas em relação aos prováveis danos que podem causar como decorrência de seu uso. Nesse caso, pretende-se ter informações para atender à previsão legal relacionada à redução de danos em caso de uso dessas substâncias.

Por fim, esse trabalho tentou contemplar dois aspectos da lei intimamente ligados aos direitos humanos: a possibilidade de detecção inequívoca pode impedir encarceramentos duvidosos, enquanto a avaliação dos danos ao seu uso pode informar usuários acerca do funcionamento dessas drogas.

### 3. SISTEMAS DE ESTUDO

A Figura 2 apresenta a estrutura genérica e a Figura 3 apresenta os possíveis grupos substituintes de cada uma das cationonas que são objeto de estudo desse trabalho.

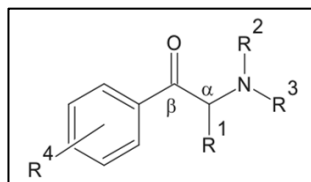


Figura 2. Estrutura genérica de uma cationona com R1 – R4 substituintes

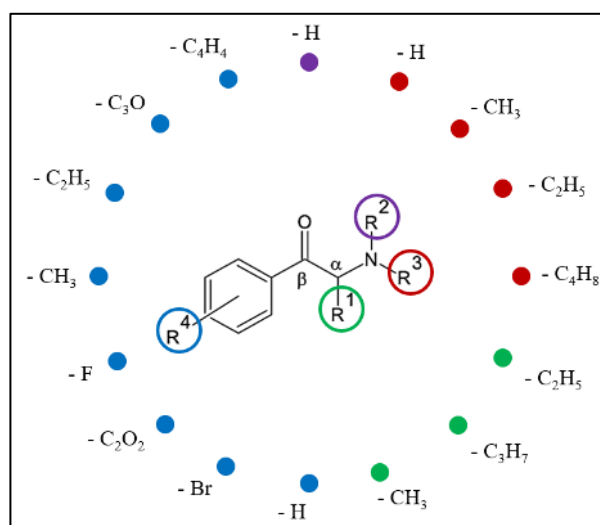


Figura 3. Substituintes encontrados no sistema de estudo e a respectiva posição na estrutura genérica.

A Figura 4 apresenta o mecanismo de reação entre as cationonas e o FITC<sup>20</sup>.

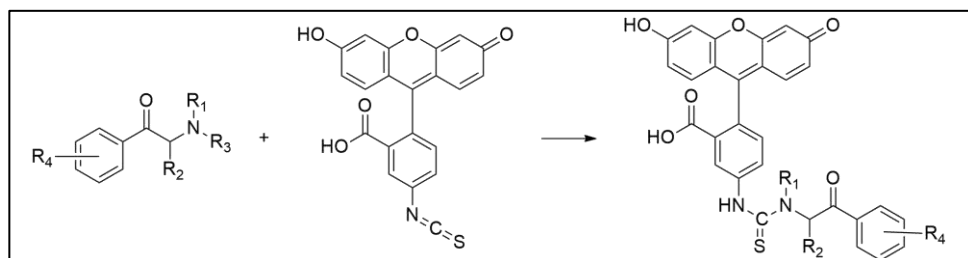
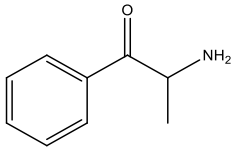
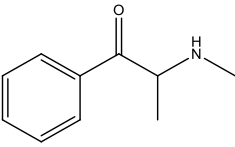
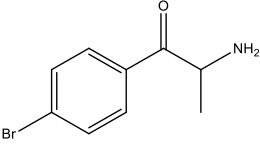
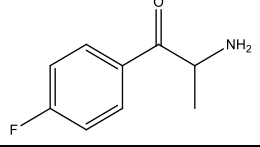
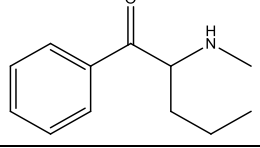
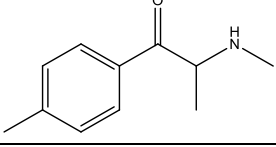
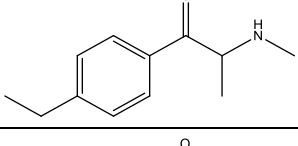
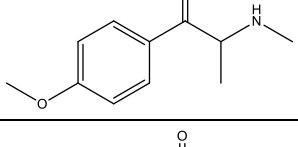
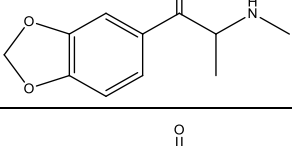
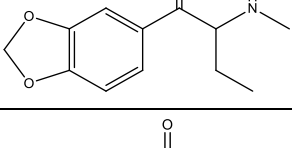
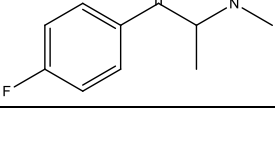


Figura 4. Reação entre FITC e cationona genérica<sup>20</sup>.

De forma mais específica do que a Figura 4, a Tabela 1 apresenta a estrutura, o nome comercial e o nome de acordo com a IUPAC (*International Union of Pure and Applied Chemistry*) de todas as cationonas aqui estudadas<sup>39-41</sup>.

Tabela 1. Estrutura, Fórmula molecular e nomes das estruturas estudadas

	Estrutura	Fórmula	Nome usual	Nome químico
c01		$C_9H_{11}NO$	Cathinone	2-amino-1-fenilpropan-1-ona
c02		$C_{10}H_{13}NO$	Methcathinone	2-(metilamino)-1-fenilpropan-1-one
c03		$C_9H_{10}BrNO$	Brepheдрone	2-amino-1-(4-bromofenil)propan-1-ona
c04		$C_9H_{10}FNO$	4-fluorocathinone	2-amino-1-(4-fluorofenil)propan-1-ona
c05		$C_{12}H_{17}NO$	Pentedrone	1-fenil-2-(metilamino)pentan-1-ona
c06		$C_{11}H_{15}NO$	Mephedrone, MMC, 4-MMC	2-metilamino-1-(4-metilfenil)propan-1-ona
c07		$C_{12}H_{17}NO$	4-Ethylmethcathinone, 4-EMC	1-(4-etilfenil)-2-(metilamino)propan-1-ona
c08		$C_{11}H_{15}NO_2$	Methedrone, PMMC	1-(4-metoxifenil)-2-(metilamino)propan-1-ona
c09		$C_{11}H_{13}NO_3$	Methylone	2-Metilamino-1-(3,4-metilenodioxifenil)propan-1-ona
c10		$C_{12}H_{15}NO_3$	Butylone, bk-MBDM	1-(1,3-benzodioxol-5-yl)-2-(metilamino)butan-1-ona
c11		$C_{10}H_{12}FNO$	Fluoromethcathinone, 4-FMC	1-(4-fluorofenil)-2-metilaminopropan-1-ona

c12		$C_{11}H_{15}NO$	Ethcathinone, Ethylpropion, ETH-CAT	2-etilamino-1-fenilpropan-1-ona
c13		$C_{12}H_{17}NO$	4-Methylethcathinone, 4-MEC	2-etilamino-1-(4-metilfenil)propan-1-ona
c14		$C_{12}H_{15}NO_3$	Ethylone, MDEC, bk-MDEA	1-(1,3-benzodioxol-5-al)-2-(etilamino)propan-1-ona
c15		$C_{13}H_{17}NO_3$	Eutylone	1-(1,3-benzodioxol-5-al)-2-(etilamino)butan-1-ona
c16		$C_{15}H_{21}NO$	$\alpha$ -PVP	1-fenil-2-(1-pirrolidinil)pentan-1-ona
c17		$C_{16}H_{23}NO$	Pyrovalerone, Centroton, O-2371	1-(4-metilfenil)-2-(1-pirrolidinil)pentan-1-ona
c18		$C_{14}H_{17}NO_3$	MDPPP	1-(3,4-metilenedioxifenil)-2-(1-pirrolidinil)-1-propanona
c19		$C_{15}H_{19}NO_3$	MDPBP	1-(2H-1,3-benzodioxol-5-il)-2-(pirrolidin-1-il)butan-1-ona
c20		$C_{16}H_{21}NO_3$	MDPV	1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-(pirrolidin-1-il)pentan-1-ona
c21		$C_{19}H_{23}NO$	Naphyrone, O-2482	1-naftalen-2-il-2-pirrolidin-1-ilpentan-1-ona



## **CAPÍTULO 2**

---

# **CATINONAS NO CONTEXTO DAS NOVAS SUBSTÂNCIAS PSICOATIVAS**

## 1. INTRODUÇÃO

O desenvolvimento de diferentes padrões de consumo de drogas tem-se revelado diferentemente ao longo do tempo e a classificação quanto a legalidade ou ilegalidade varia de acordo os costumes vigentes de cada nação e a com a época em que estamos analisando. De forma geral, os padrões de consumo de drogas têm acompanhado o próprio desenvolvimento da humanidade, sendo consumidas sob diversas formas, contextos e com finalidades distintas. Assim, dizer que o consumo de drogas é um fenômeno recente é um grande equívoco e não está ligado restritamente ao uso da medicina e das ciências, mas também são relacionados a magia, religião, cultura, festas e com a finalidade puramente recreativa <sup>42,43</sup>.

A ideia de que a utilização de plantas que produzissem efeitos alucinógenos desse ao homem a possibilidade de alcançar estados transcendentais de espírito ou simplesmente um aspecto recreativo sempre esteve, de alguma forma, presente nas sociedades. Há registros de cerca de 100 espécies de plantas alucinógenas na América, enquanto que na Europa e Ásia juntas, foram encontradas somente 10 espécies. Supõe-se que desde o século VI a.C. os nativos da América do Sul tinham por hábito mascar as folhas da *Erythroxylon coca* para suportar o trabalho em altitudes e a dieta inadequada. Há apontamentos sumerianos datados de aproximadamente 3000a.C., que a papoula do ópio era utilizada com finalidade medicinal <sup>44</sup>.

Já no século XIX, a planta que era mascarada pelos povos andinos teve seu princípio ativo isolado, a benzoilmetilecgonina ou cocaína. Inicialmente foi destinada à utilização como antídoto dos depressores do sistema nervoso, no tratamento do alcoolismo e da morfinomania. Outra droga que se destaca são as anfetaminas, utilizadas em um primeiro momento para substituir a cocaína por causa dos seus efeitos alucinógenos. Acreditava-se que, mesmo com os efeitos alucinógenos da anfetamina, esta não causava a mesma dependência da cocaína. Outras substâncias tiveram um crescimento acentuado no consumo, tanto no mercado nacional quanto no internacional, como citado na Introdução Geral <sup>43-45</sup>. Desde então, as chamadas novas substâncias psicoativas (NPS – *New Psychoactive Substances*) <sup>9</sup>, que apareceram nos últimos anos, têm ganhado ascendente destaque entre os consumidores recreacionais.

O aumento exponencial das novas substâncias psicoativas, com relação aos tipos e ao volume produzido, é uma tendência em todas as regiões do mundo e é uma das mais notáveis do mercado de drogas ao longo dos últimos anos <sup>11</sup>. Entretanto, pouco se sabe

sobre o comportamento químico e toxicológico dessas substâncias, gerando incertezas acerca da caracterização e atribuição de danos em caso de uso <sup>1,12</sup>. O que se sabe é que o uso contínuo destas drogas ocasiona psicose similar à esquizofrenia (paranoia, alucinações visuais e auditivas etc.) e comportamento frequentemente violento <sup>46</sup>.

O Observatório Europeu da Droga e da Toxicodependência (*European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction - EMCDDA*), por meio do Relatório Europeu sobre Drogas – Tendências e Evoluções publicado em maio de 2016, mostrou que o consumo dessas novas drogas entre jovens adultos (15 a 24 anos) em 2015 foi de 3,0%; no mesmo estudo foi relatado 8,0% deste mesmo grupo já declararam ter consumido as drogas em algum período da vida. Não há comparação desses números com anos anteriores por não haver dados suficientes <sup>9</sup>. No mesmo relatório foi descrito um aumento geral do consumo das NPS, em torno de 18% (34 toneladas). O mapa na Figura 5 exemplifica esse aumento <sup>1</sup>:

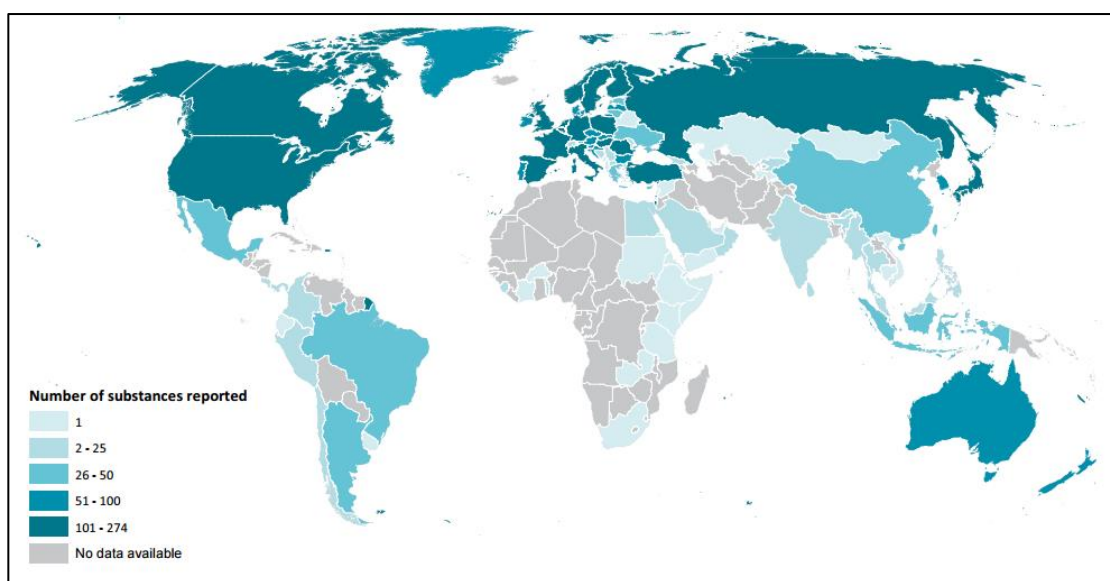


Figura 5. Diferentes tipos de NPS já reportados pelos país entre 2008 e 2015 <sup>10</sup>.

O problema dessas drogas estarem tão disseminadas é que as NPS estão diretamente ligadas a problemas de saúde, pois usuários têm sido frequentemente hospitalizados com intoxicações graves e casos de surto psicótico.

## 2. CATINONAS: HISTÓRIA E EVOLUÇÃO MUNDIAL

As folhas e hastes frescas do arbusto da *khat* (*Catha edulis*) são a principal fonte da catinona clássica e da catina, que correspondem a uma série de compostos de bioisómeros contendo uma porção de  $\alpha$ -aminopropiofenona. Ambas são um alcaloide natural tipo anfetamina<sup>19</sup> e psicoestimulantes. A principal forma de consumo das folhas é por meio da mastigação, assim como ocorre com a coca nos Andes. Ela tem como *habitat* natural as regiões do Chipre na África e da Península Arábica e é conhecida há várias décadas, apesar de ter chegado na Europa apenas no final do século XVIII com a catalogação do botânico sueco Peter Forsskal<sup>47</sup>.

No início do século seguinte, com os avanços na instrumentação química, o isolamento dos princípios ativos de várias plantas pôde ser feito e das folhas da *khat* não foi exceção. Em um trabalho em conjunto, Fluckiger e Gerock identificaram, em 1887, um alcalóide que chamaram de ‘katin’, mas só em 1930 que a catina (Figura 6) foi isolada e demonstrou ter a mesma estrutura química que a d-norpseudoefedrina<sup>48</sup> (Figura 7).

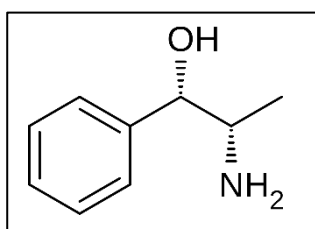


Figura 6. Catina  
(*Katine*)

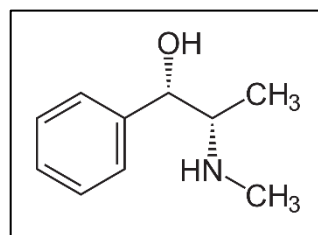


Figura 7. d-norpseudoefedrina

A metcatinona (*methcathinone*, Efedrona – Figura 8) e mefedrona (4-*metilmethcathinone* – Figura 9) tiveram seus processos sintéticos estabelecidos poucos anos antes da elucidação estrutural da catina, em 1928<sup>49</sup> e 1929<sup>50</sup>, respectivamente.

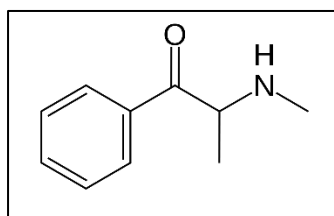


Figura 8. Efedrona  
(*methcathinone*)

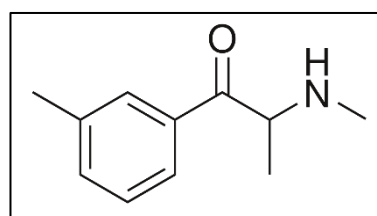


Figura 9. Mefedrona  
(4-*methylmethcathinone*)

Com a elucidação estrutural desses compostos, observou-se a semelhança com as feniletilaminas (Figura 10), uma classe de compostos que incluem anfetaminas (Figura 11) e seus análogos. Esta relação levou à descrição da *khat* como uma "anfetamina natural", devido às propriedades estimulantes da catina. A diferença entre eles reside no grupo metil ligado ao carbono alfa a amina.

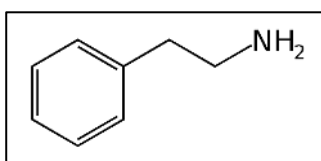


Figura 10. Feniletilamina  
(*Phenylethylamine*)

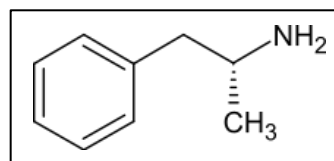


Figura 11. Anfetamina  
(*Amphetamine*)

Como anfetaminas já eram utilizadas para fins terapêuticos <sup>51,52</sup>, o interesse em utilizar um composto análogo a elas foi despertado. Assim, a efedrona começou a ser comercializada como antidepressivo e a anfepramona (dietilpropiona) como supressor de apetite <sup>48</sup>.

Com o intuito de começar a controlar e fiscalizar a utilização desses compostos, ocorreu em 1961 a Convenção Única sobre Entorpecentes (*United Nations Conference for the Adoption of a Single Convention on Narcotic Drugs*) <sup>53</sup>, cujo objetivo era controlar o abuso de drogas por meio de um comum acordo de medidas entre os países participantes. Nessa convenção foram traçadas as primeiras sugestões de medidas de combate ao uso, produção e comercialização de drogas. Em 1971, com a mesma proposta, ocorreu a Convenção sobre Substâncias Psicotrópicas (*Convention on Psychotropic Substances*) <sup>54</sup>, na qual se estabeleceu um sistema de controle internacional dessas substâncias, caracterizando uma reação à expansão da utilização de drogas como ópio e canabinóides <sup>45</sup>.

Já quase na metade do século XX, as propriedades alucinógenas associadas à mastigação de *khat* tornaram-se evidentes; a atribuição desses efeitos apenas à catina não fazia sentido, uma vez que estudos experimentais mostravam que esta substância apresentava apenas um efeito moderado <sup>55</sup>. Dessa forma, com o objetivo de se determinar qual era o composto causador dos efeitos alucinógenos, em 1975 a catinona (Figura 12) acabou finalmente sendo isolada da folha da *khat* <sup>56</sup>.

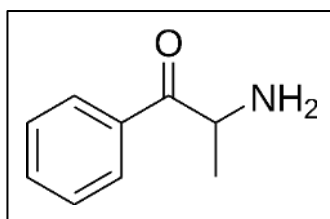


Figura 12. Catinona  
(*Cathinone*)

Nos ensaios posteriores ao isolamento e identificação, a catinona apresentou as propriedades estimulantes que eram observadas e que eram equivocadamente atribuídas à catina. O fato da catinona não ter sido identificada em torno de 1930 se deve ao fato de que essa substância tem um tempo de vida muito curto nas folhas secas e, portanto, é degradada levando à formação de um dímero de pirazina <sup>48,57,58</sup>. Com o isolamento, foi possível constatar que, de forma parecida com as anfetaminas, as catinonas existem em duas formas enantioméricas com os principais efeitos farmacológicos presentes no enantiômero de configuração S-(-) <sup>35,48,59</sup>.

A partir da década de 1970, na antiga USSR (*Union of Soviet Socialist Republics*), observou-se o uso generalizado da efedrona; posteriormente, na década de 1990, o fenômeno foi observado nos Estados Unidos da América. Essa sucessão de fatos sobre o aumento do consumo originou preocupação sobre a potencial utilização como droga de abuso não só da catinona, mas também de seus derivados <sup>48</sup>. Com esse crescente receio, em 1994, a efedrona foi adicionada ao Anexo I da Convenção das Nações Unidas sobre Psicotrópicos Substâncias <sup>60</sup>. Assim, no início da década de 1990, já havia sido restringindo o uso da catinona, da catina e da efedrona.

Apesar dessas proibições iniciais, ainda havia um crescente interesse nos derivados da catinona para utilização medicinal, como, por exemplo, a metilona (Figura 13) que é um análogo ao MDMA (Figura 14) com um grupo beta-ceto a amina, utilizado como antidepressivo e anti-Parkinsoniano e patentado em 1996 <sup>61</sup>.

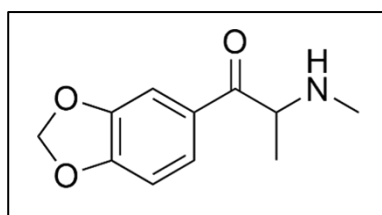


Figura 13. Metilona  
(*Methylone*)

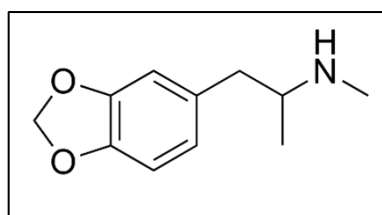


Figura 14. MDMA ou ecstasy  
(*3,4-methylenedioxymethamphetamine*)

Apesar do interesse ter ficado restrito apenas a alguns países e limitado a um número pequeno de substâncias, as catinonas não tiveram mais tanta atenção durante a década de 1990.

Com o início do novo milênio, os derivados de catinona voltaram a aparecer, mas dessa vez como *designer drugs*<sup>62</sup>, ou *legal highs*<sup>63,64</sup>. Esses produtos sintéticos, genericamente denominados como NPS correspondem a derivações químicas produzidas em laboratório para mimetizar os efeitos de outras drogas de abuso<sup>65</sup>. Outro objetivo das modificações químicas é burlar as legislações que, geralmente, apresentam uma lista condicionada à fórmula química da droga. Dessa maneira, as modificações químicas das estruturas proibidas permitem que estas sejam comercializadas normalmente. Por exemplo, a metilona voltou a ser comercializada em 2004 no Japão e na Holanda com o nome de “*Explosion*” e foi um dos primeiros derivados de catinona a ser comercializado na internet<sup>66</sup>.

Entre 2007 e 2008 o interesse pela mefedrona teve um grande aumento e sua principal país produtor era Israel, onde era comercializada na forma de comprimidos chamados de “*Hagigat*”; essa substância passou a ser proibida naquele país a partir de 2008. Isso fez com que o interesse por ela aumentasse em alguns países como Austrália, países nórdicos, Irlanda e Reino Unido<sup>48</sup>. O próximo derivado que ganhou notório destaque foi a Fledfedrona (4-fluorometilcatinona) e seus isômeros estruturais 2 e 3 (Figura 15(a), (b) e (c)).

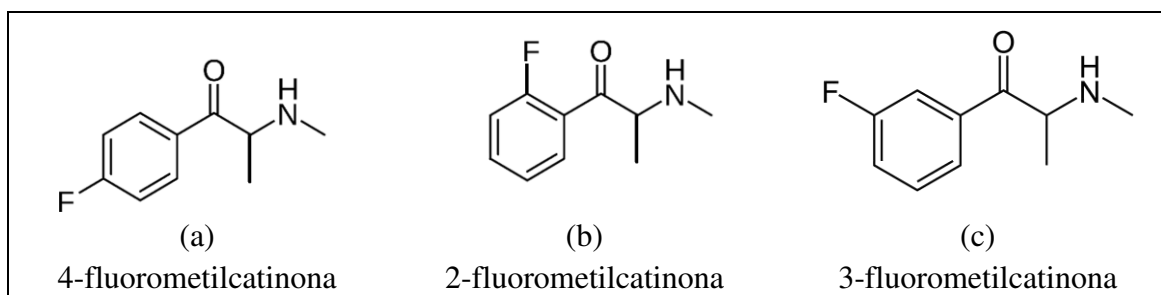


Figura 15. Estruturas esquemáticas da 4-fluorometilcatinona (a) e seus isômeros estruturais 2 (b) e 3 (c)

Esse crescente interesse foi ilustrado no relatório apresentado em 2009 pelo Observatório Europeu de Drogas e Toxicod dependência (EMCDDA – *European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction*), no qual foram reportadas 13 NPS das quais seis eram derivadas de catinona<sup>67</sup>. Em um estudo conduzido em 2009 pelo *Imperial*

College Academic Health Sciences Centre of London, cerca de 40% dos “clubbers” no Reino Unido relataram ter consumido alguma vez mefedrona; essa é a quarta droga mais relatada, antecedida apenas por canabinóides, MDMA e cocaína, respectivamente <sup>48</sup>. A preocupação decorrente desse aumento fez com que houvesse uma série de restrições de segurança para a mefedrona e todos os derivados de catinona até então conhecidos. Um exemplo disso foi a decisão do Reino Unido, em abril de 2010, de classificá-las como substância Classe B, cuja posse é penalizada. Essa medida foi seguida por todos os países membros da EMCDDA até o final daquele ano. Com a proibição, outros compostos foram projetados para burlar a legislação, dessa vez surgiram análogos de naftilo de catinona vendidos como NRG-1, NRG-2 <sup>63</sup> ou NRG-3 <sup>68</sup>.

A UNODC em 2012 anunciou 251 novas NPS em 70 Estados membros e territórios <sup>69</sup>. Em relatório emitido pelo Sistema de Alerta Prévio Europeu (*Early Warning Advisory on New Psychoactive Substances EWA/NPS*), sistema de aviso de novas drogas da EMCDDA, houve, só em 2013, 81 notificações de NPS das quais 7 eram catinonas. No ano seguinte, houve 101 notificações e 31 novas catinonas reportadas <sup>70</sup>.

De acordo com o EMCDDA, em 2014 as catinonas sintéticas foram o segundo maior grupo de NPS, representando 17% de todas as crises de NPS <sup>71</sup>.

O último relatório emitido pela UNODC, em 2017, relata que até dezembro de 2016 foram reportadas um total de 739 NPS em 106 países entre 2009 e 2016 <sup>72</sup>. A Figura 16 mostra a distribuição porcentual dessas NPS, mas as que mais dominam o mercado são os canabinóides e catinonas sintéticas com 32% e 19%, respectivamente.

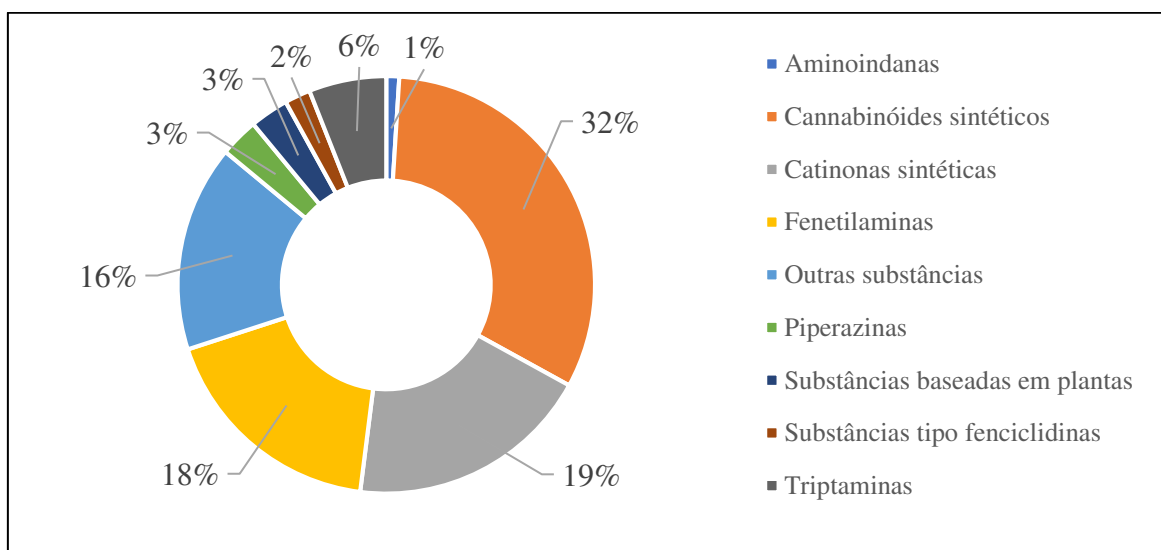


Figura 16. Distribuição porcentual das NPS que foram notificadas entre 2009 e 2016 para a UNODC.



## **CAPÍTULO 3**

---

### **FUNDAMENTOS TEÓRICOS**

## 1. INTRODUÇÃO

Na ciência atual a determinação estrutural de moléculas tem um papel fundamental em diversas áreas como biologia, física, química e medicina. No caso de moléculas de interesse químico, o conhecimento de suas conformações estruturais é crucial, uma vez que suas propriedades estão intimamente ligadas às suas estruturas e influenciam reações químicas, interações entre outros sistemas<sup>73,74</sup>.

A determinação estrutural de moléculas pode ser feita por métodos teóricos e experimentais. Raios X, espectroscopia de ressonância magnética e espalhamento de nêutrons são técnicas experimentais muito utilizadas para investigação de estruturas. Métodos teóricos também podem ser utilizados, e a análise dos espaços conformacionais moleculares é feita com o objetivo de localizar a estrutura estável do sistema<sup>75,76</sup>.

A análise conformacional é definida como estudo ou identificação do arranjo tridimensional dos átomos da molécula no espaço. Esse arranjo pode ser interconvertido por rotações em torno de ligações simples. As superfícies de energia potencial (PES – *Potential Energy Surfaces*) são caracterizadas por seus pontos de mínimo (configurações localmente estáveis) e por suas regiões de transição ligando estes mínimos. Nos métodos teóricos, a análise conformacional de uma molécula pode ser feita por meio de métodos estocásticos ou por métodos determinísticos<sup>77-79</sup>.

### 1.1. BREVE REVISÃO HISTÓRICA

Há muito tempo o homem vem buscando explicações para entender toda a complexidade e mistério que ainda há em diversas áreas. Um dos mistérios que era mais instigantes para os homens de vários séculos diferentes era a tentativa de compreender a matéria, bem como a sua organização e arranjo. Outrora isso era feito apenas pela observação do conjunto sistema onde a matéria estava inserida. Entretanto, alguns parâmetros não são tão fáceis ou simples de serem observados e para conseguir entender o comportamento da matéria de maneira mais completa equações matemáticas começaram a ser desenvolvidas a fim de confirmar os eventos observados.

Uma das primeiras propostas de representação dos sistemas atômicos foi baseada na resolução de sistemas de equações que dependiam apenas da massa e da velocidade das partículas. Esses modelos são enquadrados dentro da chamada “mecânica clássica” que pode ser ilustrada pela mecânica newtoniana, mais exatamente pela segunda Lei de

Newton. Entretanto, no final de século XIX, os físicos entenderam que a mecânica clássica não descrevia corretamente o comportamento de partículas muito pequenas, tais como os elétrons e núcleos <sup>78</sup>. Desta forma, a mecânica quântica veio para tentar explicar esses dilemas dos sistemas nucleares.

Matematicamente, verificou-se que os conceitos clássicos (mecânica newtoniana) e eletromagnéticos (teoria eletromagnética de Maxwell) eram suficientes para explicação do mundo macroscópico, mas incapazes de fornecer uma explicação adequada e coerente do mundo microscópico, *i.e.*, atômico/nuclear e molecular. A partir dos anos de 1900, diversas teorias foram formuladas, algumas delas eram completamente surrealistas, já outras plausíveis e aceitáveis, sendo considerados até os dias de hoje. Estas teorias foram aos poucos sendo descartadas por inconsistências matemáticas ou foram se enquadrando dentro de suas similaridades para serem denominadas comumente de “Mecânica Quântica” (MQ) ou teoria quântica <sup>80-82</sup>.

A teoria quântica geral é de autoria de um grupo internacional de físicos, entre os quais estão: Niels Bohr (Dinamarca) em 1913, Louis De Broglie (França) em 1924, Erwin Schrödinger (Áustria) e Werner Heisenberg (Alemanha), os dois em 1925, Wolfgang Pauli (Áustria) e Paul Dirac (Inglaterra) em 1926.

A história da química quântica como a conhecemos começa com o descobrimento dos raios catódicos em 1838 por Michael Faraday e com a explicação e introdução do termo “corpo negro” por Gustav Kirchhoff (1859-1860). Em 1877, Ludwig Boltzmann sugere que os estados físicos deveriam ser discretos e a hipótese de Max Planck (1900) de que a radiação do corpo negro assume valores discretos de energia originados das oscilações dos elétrons e que devem ser proporcionais às integrais múltiplas da frequência, *i.e.* <sup>83</sup>,

$$E = nh\nu. \tag{1}$$

Usando o arcabouço proveniente da mecânica estatística, Planck determinou que  $h = 6,626 \times 10^{-34} \text{Js}$ . Esse parâmetro foi ajustado para dados experimentais poderiam ser reproduzidos <sup>84</sup>.

Em 1886 e 1887, Heinrich Hertz descobriu que a luz ultravioleta pode ejetar elétrons da superfície de um metal. De acordo com a teoria de onda clássica de luz, a intensidade da luz determina a amplitude da onda e assim uma maior intensidade da luz deveria fazer com que os elétrons no metal oscilassem mais violentamente e fossem lançados com uma maior energia cinética. Em contraste, a experiência mostrou que a energia cinética dos

elétrons lançados depende da frequência da luz. A intensidade afeta só o número de elétrons lançados e não suas energias cinéticas <sup>76</sup>.

Einstein tentou resolver o problema do efeito fotoelétrico em 1905. Em vez de assumir que os osciladores eletrônicos tivessem energias dadas pela Equação de Planck (Equação 1), Einstein assumiu que a própria radiação consistia em pacotes de energia  $E = h\nu$ , agora chamados de fótons. Einstein explicou com sucesso o efeito fotoelétrico usando esta suposição e calculou um valor de  $h$  bem próximo daquele obtido por Planck.

Rutherford propôs que elétrons orbitam ao redor do núcleo de um átomo. O problema com este modelo é que, classicamente, os elétrons que orbitam sofrem uma aceleração de centrípeta e cargas acelerando perdem energia por radiação; uma órbita eletrônica estável é classicamente proibida. Bohr assumiu órbitas eletrônicas estáveis com o momento angular eletrônico quantizado <sup>85</sup>.

$$l = mvr = n\hbar. \quad (2)$$

A quantização do momento angular significa que o raio da órbita e a energia serão também quantizados. Bohr assumiu que as linhas discretas vistas no espectro do átomo de hidrogênio eram devido às transições eletrônicas entre órbitas/energias permitidas. Ele assumiu mais adiante que a energia para uma transição é adquirida ou liberada na forma de um fóton como proposto por Einstein:

$$\Delta E = h\nu. \quad (3)$$

Isto é conhecido como condição da frequência Bohr. Em 1913, elaborado por Niels Bohr (1885-1962), surge o *Modelo quântico do átomo*. Segundo ele, os elétrons estão distribuídos em níveis de energia característicos de cada átomo. Ao absorver um *quanta* de energia, um elétron pode pular para outro nível e depois voltar a seu nível original, emitindo um *quanta* idêntico <sup>73</sup>.

Esta condição, junto com a expressão de Bohr para os níveis de energia permitidos, dá uma boa aproximação para o espectro observado do átomo de hidrogênio. Porém, só funciona bem para átomos com um elétron. A grande marca da mecânica quântica é a introdução do conceito de dualidade e depois, com Werner Heisenberg, do princípio de incerteza.

Para a mecânica quântica, o universo é essencialmente não-determinístico. O que a teoria oferece é um conjunto de prováveis respostas. No lugar do modelo planetário de átomo, com elétrons orbitando em volta de um núcleo, a teoria quântica propõe um gráfico que indica zonas onde eles têm maior ou menor probabilidade de existir. Toda matéria passa a ser entendida segundo uma ótica dual: pode se comportar como onda ou como partícula. É o rompimento definitivo com a mecânica clássica, que previa um universo determinístico <sup>86</sup>.

Em 1927 Werner Heisenberg formula um método para interpretar a dualidade da teoria quântica, o princípio da incerteza. Segundo ele, pares de variáveis interdependentes como tempo e energia, velocidade e posição, não podem ser medidos com precisão absoluta. Quanto mais precisa for a medida de uma variável, mais imprecisa será a segunda.

Assumindo  $E = h\nu$  para um fóton e  $\nu\lambda = c$  para uma onda eletromagnética, obtemos <sup>85,87</sup>

$$E = \frac{hc}{\lambda} \quad (4)$$

Usando o resultado de relatividade de Einstein no qual  $E = mc^2$  tem-se

$$\lambda = \frac{h}{mc} \quad (5)$$

Note que  $m$  se refere à massa relativística, não à massa residual, já que a massa residual de um fóton é zero. Se a luz pode se comportar tanto como uma onda (pode sofrer difração e tem um comprimento de onda) quanto como uma partícula (contém pacotes de energia  $h\nu$ ), de Broglie argumentou em 1924 que a matéria também pode exibir esta dualidade de onda-partícula <sup>84</sup>.

A equação de *de Broglie* oferece uma justificativa para a suposição de Bohr. Se pensarmos em um elétron como uma onda, para a órbita eletrônica ser estável a onda tem que completar um número integral de comprimentos durante sua órbita. Caso contrário, haveria interferência destrutiva. Esta condição pode ser escrita como:

$$2\pi r = n\lambda \quad (6)$$

Usando a relação de *de Broglie*, pode-se reescrever:

$$mvr = n\hbar \quad (7)$$

Embora a equação de *de Broglie* justifique a hipótese de quantização Bohr, também demonstra uma deficiência do seu modelo. Heisenberg mostrou que a dualidade onda-partícula conduz ao famoso princípio de incerteza <sup>88</sup>:

$$\Delta x \Delta p \approx h \quad (8)$$

Um resultado do princípio de incerteza é que se o raio da órbita  $r$  de um elétron em um átomo é exatamente conhecido, então o momento angular deve ser completamente desconhecido. O problema com o modelo de Bohr é que especifica  $r$  exatamente e também especifica que o momento angular orbital deve ser um múltiplo integral de  $\hbar$ . Com a realização da 5ª Conferência de Solvay definiu-se que a interpretação de Copenhague seria a mais apropriada para a descrição do átomo; esta é atribuída a Bohr e Heisenberg que trabalharam em conjunto em 1927. Assim, uma nova vertente foi aceita pela comunidade científica para explicar a teoria quântica, dessa vez embasada nos fundamentos do princípio de incerteza <sup>84,85</sup>.

Em 1925, Erwin Schrödinger e Werner Heisenberg, independentemente, elaboraram uma explicação matemática prática da teoria quântica capaz de explicar representar o átomo. O método de Schrödinger envolve equações diferenciais parciais, enquanto o método de Heisenberg emprega matrizes; porém, os dois métodos são matematicamente equivalentes. Entretanto, a forma de Schrödinger era muito mais simples e a de Heisenberg fundamentada em uma matemática abstrata e complexa. Embora a interpretação de Heisenberg seja mais fidedigna à teoria quântica a de Schrödinger foi mais difundida por conta de sua simplicidade. Assim, esse conjunto de equações correspondem a diversos postulados que são provenientes de diversas teorias, umas complementares às outras <sup>80</sup>.

Esta mecânica apresenta um aspecto muito mais físico do que a de Heisenberg, porém não resolvia todas as questões referentes a sistemas microscópicos. A imprecisão foi desaparecendo, e os métodos teóricos de descrição atômica se consolidando devido ao advento das aplicações das teorias de Pauli (1924) e Dirac (1926). Elas descrevem propriedades dos elétrons e, dessa forma, as teorias de Pauli e Dirac consistem na chamada “Mecânica Quântica Moderna”. Esquemáticamente (Figura 17), temos <sup>89</sup>:

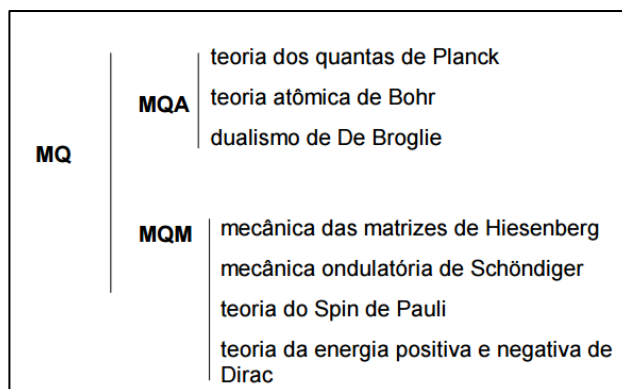


Figura 17. Esquematisação das divisões da “Mecânica Quântica”<sup>80</sup>.

Juntamente com estes físicos teóricos representantes da mecânica quântica, diversos outros cientistas trouxeram à luz da comunidade científica a parte experimental, corroborando na confirmação das teorias propostas e estendendo as conclusões experimentais para outros fenômenos físico-químicos anteriormente descritos<sup>89</sup>.

Desde então, o argumento de que toda a matemática teórica necessária para resolver os problemas químicos já seria conhecida desde 1926. No entanto, só com o advento da ciência computacional na década de 1950 é que surgiram as ferramentas e tecnologias necessárias para resolver as equações matemáticas complexas inerentes à teoria<sup>90</sup>.

Há muitas definições de ciência computacional, mas pode-se dizer resumidamente que é uma aproximação interdisciplinar para a solução de problemas complexos que usam conceitos e habilidades das disciplinas de ciência, ciência de computador, e matemática. Consideramos que ciência computacional é um método de pesquisa, uma adição da observação de métodos experimentais e teóricos<sup>91</sup>.

Antes do desenvolvimento computacional, o número de sistemas que podiam ser tratados com uma certa precisão era bem limitado. Se a química pode ser explicada por modelos matemáticos e se estes modelos matemáticos são bem desenvolvidos, podem ser implementados em um computador. Os formalismos teóricos formam a base da química computacional, e esta, por sua vez, é utilizada para a obtenção de informações químicas por meio de cálculos. Existem inúmeras aplicações nas quais química computacional pode ser utilizada, dependendo do método de cálculo<sup>92</sup>.

A Química Computacional simplesmente é a aplicação de conceitos químicos, matemáticos e computacionais para a solução de problemas de interesse químico. Os cientistas usam duas classes diferentes para fazer cálculos<sup>76,82</sup>:

- ✓ Os métodos baseados na mecânica clássica, como a mecânica molecular que usa a física clássica para explicar e interpretar o comportamento de átomos e moléculas.
- ✓ Os métodos baseados na mecânica quântica, como os *ab initio* (termo latim para "do princípio"), semiempíricos e funcionais de densidade que fazem uso da equação de Schrödinger ou de aproximações dela para explicar e interpretar o comportamento de átomos e moléculas.



## 2. MECÂNICA MOLECULAR

No final do século XVII, Isaac Newton propôs um conjunto de leis do movimento dos objetos macroscópicos que fundamentaram o que hoje se denomina mecânica clássica ou mecânica newtoniana <sup>78</sup>. Para se calcular classicamente a energia de um sistema de partículas (E), basta somar as funções de energia cinética (T) e energia potencial (V), como mostrado na equação (9).

$$E = T + V \quad (9)$$

Os métodos baseados na Mecânica Molecular (MM) usam as leis da física clássica para prever propriedades estruturais e moleculares <sup>93</sup>, nas quais os átomos são representados como esferas macias e as ligações entre eles como molas. As moléculas são representadas pelo modelo conhecido pelo termo em inglês “*ball and spring*” (bola e mola) e a dinâmica do átomo, ou seja, seu movimento, é tratada pela segunda Lei de Newton. O conjunto de equações empíricas e parâmetros usados em cada um dos diferentes tipos de modelos de mecânica molecular é o chamado de campo de força (*force field*). Um campo de força tem os componentes descritos como <sup>75</sup>:

- I. Um conjunto de equações que descrevem como a energia potencial de uma molécula muda com a variação da localização dos átomos contidos nela.
- II. Cada átomo é caracterizado de acordo com o contexto químico em que está inserido, ou seja, a descrição de um átomo depende de sua vizinhança. Por exemplo, a caracterização de um carbono carbonílico é diferente da descrição de um carbono cetônico, pois características como hibridização, carga e tipos de ligação com outros átomos influencia no campo de força.
- III. O conjunto de parâmetros, um ou mais, define a constantes de força. Estes são valores utilizados para compor as equações que relacionam as características atômicas com componentes de energia e dados estruturais, como comprimentos e ângulos de ligação.

Cálculos de MM não tratam do elétron explicitamente no sistema molecular; em vez disso, trabalham com interações entre núcleos e a parte eletrônica é descrita de forma

implícita dentro dos campos de força parametrizados. A equação (10) mostra de forma geral como que a MM descreve uma molécula.

$$\begin{aligned}
 E^{total} = & \sum_i^{ligações} E_i^{estiramento} + \sum_i^{ângulos\ de\ ligações} E_i^{deformação} \\
 & + \sum_i^{ângulos\ diedro} E_i^{torsão} + \sum_i^{átomos\ não\ ligados} \sum_j E_{ij}^{não\ ligantes}
 \end{aligned}
 \tag{10}$$

Dessa forma, o sucesso de um método de MM está diretamente relacionado à base de dados de compostos usados para parametrizá-lo. A parametrização de um campo de força não é uma tarefa trivial. Infelizmente, dados experimentais podem ser inexistentes ou difíceis de serem obtidos para um determinado grupo de moléculas. Em alguns casos, os dados experimentais também podem estar errados. Desta maneira, cálculos quânticos são muito utilizados para fornecer os dados para a parametrização dos campos de força de mecânica molecular. Algumas vantagens e desvantagens dos métodos de MM podem ser destacadas de maneira bem geral <sup>94</sup>:

- Os cálculos de MM são computacionalmente baratos.
- Cada campo de força apresenta bons resultados para uma classe limitada de moléculas.
- Por desprezarem as interações eletrônicas, os métodos não podem tratar problemas químicos onde efeitos eletrônicos sejam predominantes.
- Dependem da disponibilidade de parâmetros para cada tipo de átomo; um mesmo tipo de átomo pode ter mais de um conjunto de parâmetros já que esses estão correlacionados com a vizinhança de cada átomo.

Em contrapartida, na mecânica molecular há muitas propriedades químicas que nem sempre estão definidas dentro do método, tais como estados eletrônicos excitados. Os métodos de campo de força são bons somente para prever propriedades de classes de moléculas nas quais muitas informações existem. Assim, a MM é a maioria das vezes utilizada por ser uma ferramenta fácil, mas pode não ser necessariamente uma boa forma de descrever um sistema.

### 3. MECÂNICA QUÂNTICA

Ao longo dos séculos XVIII e XIX, o progresso material derivado das inovações providas do sistema matemático formulado por Newton foi notável. No final do século XIX, muitos estudiosos de Física acreditavam que já conheciam os princípios e as leis fundamentais do funcionamento do universo. A grande revolução que leva a Física à modernidade é a teoria quântica, que começa a se definir no fim do século XIX, como resultado de uma série de pesquisas sobre a estrutura do átomo, radiatividade e ondulatória<sup>95</sup>.

Para descrever o estado de um sistema na mecânica quântica, postula-se a existência de uma função de coordenadas chamada de função de onda ou função de estado  $\Psi$ . O conceito da função de onda e a equação que governa as suas mudanças com o tempo foram propostos em 1926 pelo físico austríaco Erwin Schrödinger (1887 – 1961). A equação de Schrödinger dependente do tempo é a equação análoga à segunda lei de Newton em termos de mecânica quântica<sup>85,86</sup>:

$$H\Psi(\vec{r}, t) = i\hbar \frac{d\Psi(\vec{r}, t)}{dt}, \quad (11)$$

$H$  = operador Hamiltoniano

$\hbar$  = constante de Planck dividida por  $2\pi$

$\vec{r} = x\vec{i} + y\vec{j} + z\vec{k}$  vetor posição

$i = \sqrt{-1}$ .

A constante de Planck, representada por  $h$ , é uma das constantes fundamentais da física e o  $\hbar$  é definida como sendo a constante reduzida de Planck, ou para alguns, constante de Dirac (equação 12):

$$\hbar = \frac{h}{2\pi} \quad (12)$$

As equações formuladas a partir da teoria quântica de Planck explicam precisamente o comportamento da radiação de um corpo negro ao longo do espectro eletromagnético. Dessa forma, para um sistema de um elétron, tem-se<sup>85</sup>

$$H = \left\{ \frac{-\hbar^2}{2m} \left( \frac{d^2}{dx^2} + \frac{d^2}{dy^2} + \frac{d^2}{dz^2} \right) + U \right\} \quad (13)$$

$$\frac{d^2}{dx^2} + \frac{d^2}{dy^2} + \frac{d^2}{dz^2} = \nabla^2 \quad (14)$$

Assim, pode-se dizer que a equação (11) se refere a uma partícula de massa  $m$  que se move no espaço  $\vec{r}$  a um tempo ( $t$ ), sob a influência de um campo externo  $U$ . Esse campo externo é o potencial eletrostático já descrito anteriormente.  $\Psi$  representa uma função de onda. A partir dela caracteriza-se o movimento e podem ser derivadas várias propriedades.

Para grande parte das aplicações da mecânica quântica na química não é necessário utilizar a equação de Schrödinger dependente do tempo. Dessa forma, podemos fazer uso de algumas aproximações <sup>96</sup>.

A primeira delas é a aproximação de Born-Openheimer, que consiste na separação dos movimentos eletrônicos dos nucleares. Os elétrons têm massa muito menor que os núcleos e, portanto, possuem maior velocidade, podendo rapidamente ser ajustados a qualquer mudança nas posições nucleares. Resumindo, pode-se considerar que os núcleos são estáticos em relação aos elétrons. Dessa maneira, a função de onda passa a depender parametricamente das coordenadas nucleares, ou seja, depende somente da posição do núcleo e não do seu movimento. A aproximação de Born-Openheimer torna possível a discussão em termos da curva de energia potencial molecular para cada um dos seus estados eletrônicos <sup>73,84,86</sup>.

O operador Hamiltoniano para  $N$  elétrons e  $M$  núcleos é:

$$H = - \sum_{i=1}^N \frac{1}{2} \nabla_i^2 - \sum_{A=1}^M \frac{1}{2m_A} \nabla_A^2 - \sum_{i=1}^N \sum_{A=1}^M \frac{Z_A}{r_{iA}} + \sum_{i=1}^N \sum_{j>i}^N \frac{1}{r_{ij}} + \sum_{A=1}^M \sum_{B>A}^M \frac{Z_A Z_B}{R_{AB}} \quad (15)$$

(I)                      (II)                      (III)                      (IV)                      (V)

(I): operador para a energia cinética dos elétrons.

(II): operador para a energia cinética dos núcleos.

(III): potencial de interação eletrostática núcleo-elétron.

(IV): potencial de repulsão eletrônica.

(V): potencial de repulsão nuclear.

Com a aproximação de Born-Openheimer o segundo termo pode ser descartado e o último termo pode ser considerado constante, uma vez que o núcleo é considerado estático. Os termos restantes formam o Hamiltoniano eletrônico, ou seja, o Hamiltoniano que descreve o movimento de N elétrons num campo de M cargas pontuais <sup>85,86</sup>.

$$H_{ele} = - \sum_{i=1}^N \frac{1}{2} \nabla_i^2 - \sum_{i=1}^N \sum_{A=1}^M \frac{Z_A}{r_{iA}} + \sum_{i=1}^N \sum_{j>i}^N \frac{1}{r_{ij}} \quad (16)$$

A equação de Schrödinger torna-se

$$H_{ele} \Psi_{ele} = E_{ele} \Psi_{ele} \quad (17)$$

e a sua solução é a função de onda eletrônica

$$\Psi_{ele} = \Psi_{ele}(\{\vec{r}_i\}; \{\vec{R}_A\}) \quad (18)$$

Esta função de onda descreve o movimento dos elétrons e mostra que ele depende explicitamente das coordenadas eletrônicas e parametricamente das coordenadas nucleares:

$$E_{ele} = E_{ele}(\{\vec{R}_A\}) \quad (19)$$

A função de onda eletrônica muda conforme ocorrem diferentes arranjos para os núcleos. A energia total para núcleos fixos deve incluir a constante de repulsão nuclear

$$E_{total} = E_{ele} + \sum_{A=1}^M \sum_{B>A}^M \frac{Z_A Z_B}{R_{AB}} \quad (20)$$

Como os elétrons movem-se muito mais rápido que os núcleos, é uma aproximação razoável que as coordenadas eletrônicas sejam recolocadas pelos seus valores médios, cujas médias são feitas em sobre a função de onda eletrônica. Assim é então gerado um Hamiltoniano para o movimento do núcleo em um campo médio de elétrons <sup>73,85,86</sup>

$$H_{n\u00facleo} = \underbrace{-\sum_{A=1}^M \frac{1}{2m_A} \nabla_A^2}_{(I)} - \underbrace{\sum_{i=1}^N \sum_{A=1}^M \frac{Z_A}{r_{iA}}}_{(II)} + \underbrace{\sum_{i=1}^N \sum_{j>i}^N \frac{1}{r_{ij}}}_{(III)} + \underbrace{\sum_{A=1}^M \sum_{B>A}^M \frac{Z_A Z_B}{R_{AB}}}_{(IV)} = \underbrace{-\sum_{A=1}^M \frac{1}{2m_A} \nabla_A^2}_{(I)} - \underbrace{E_{ele}}_{(II)} + \underbrace{\sum_{A=1}^M \sum_{B>A}^M \frac{Z_A Z_B}{R_{AB}}}_{(IV)}$$

(I) energia cin\u00e9tica do n\u00facleo.

(II) m\u00e9dia do  $H_{ele}$ .

(III) repuls\u00e3o n\u00facleo-n\u00facleo.

(IV) Energia Total.

$$H_{n\u00facleo} = -\sum_{A=1}^M \frac{1}{2m_A} \nabla_A^2 + E_{total}(\{\vec{R}_A\}) \quad (22)$$

A energia total fornece um potencial para o movimento nuclear. Esta fun\u00e7\u00e3o constitui uma superf\u00edcie de energia potencial. Assim, na aproxima\u00e7\u00e3o de Born-Openheimer, o n\u00facleo move-se sobre uma superf\u00edcie de energia potencial que \u00e9 obtida por meio da resolu\u00e7\u00e3o do problema eletr\u00f4nico.

As solu\u00e7\u00f5es para a equa\u00e7\u00e3o de Schr\u00f3dinger nuclear descrevem a vibra\u00e7\u00e3o, a rota\u00e7\u00e3o e a transla\u00e7\u00e3o de uma mol\u00e9cula.

$$H_{n\u00facleo} \Psi_{n\u00facleo} = E \Psi_{n\u00facleo} \quad (23)$$

$$\Psi_{n\u00facleo} = \Psi_{n\u00facleo}(\{\vec{R}_A\}) \quad (24)$$

Assim, em  $H\Psi = E\Psi$ , tem-se que E inclui as energias eletr\u00f4nicas, vibracionais, rotacionais e translacionais. A fun\u00e7\u00e3o de onda total pode ser escrita como <sup>85,86</sup>:

$$\Psi_{total}(\{\vec{r}_i\};\{\vec{R}_A\}) = \Psi_{ele}(\{\vec{r}_i\};\{\vec{R}_A\}) \Psi_{nuclear}(\{\vec{R}_A\}) \quad (25)$$

O hamiltoniano eletr\u00f4nico, como j\u00e1 foi dito, depende somente das coordenadas espaciais dos el\u00e9trons. Para que o el\u00e9tron seja bem descrito \u00e9 necess\u00e1rio tamb\u00e9m as especificar o seu spin <sup>73</sup>:

- Para o spin para cima tem-se a fun\u00e7\u00e3o  $\alpha$

- Para o spin para baixo tem-se a função  $\beta$

Cada spin eletrônico tem um número quântico igual a  $1/2$ . Na presença de um campo eletrônico externo há, portanto, dois estados possíveis.  $\alpha$  e  $\beta$  obedecem a condições de ortonormalidade<sup>85,96</sup>:

$$\langle \alpha | \alpha \rangle = \langle \beta | \beta \rangle = 1 \quad (26)$$

$$\langle \alpha | \beta \rangle = \langle \beta | \alpha \rangle = 0 \quad (27)$$

Nesse formalismo, um elétron é descrito não somente pelas suas três coordenadas espaciais  $\vec{r}$ , mas também pela coordenada de spin  $\omega$ . As quatro coordenadas são coletivamente representadas por:

$$\vec{x} = \{\vec{r}, \omega\} \quad (28)$$

Assim, a função de onda para um sistema de N elétrons é uma função de  $\vec{x}_1, \vec{x}_2, \dots, \vec{x}_n$ . A partir dessa função de onda, que descreve tanto a parte espacial quanto a parte orbital, pode ser escrita como  $\chi(\vec{x})$ , sendo  $\vec{x}$  as coordenadas espaciais e de spin. De cada orbital espacial podem-se formar dois diferentes spin-orbitais multiplicando-se o orbital espacial pela função  $\alpha$  ou  $\beta$

$$\chi(\vec{x}) = \begin{cases} \Psi(\vec{r})\alpha(\omega) \\ \Psi(\vec{r})\beta(\omega) \end{cases} \quad (29)$$

Se os orbitais espaciais são ortonormais, também são os spin-orbitais. Portanto, a descrição mecânico-quântica difere da descrição da mecânica clássica, sendo esta última um caso limite da primeira. A função de onda que descreve um sistema contém todas as informações sobre este, porém a sua interpretação tem caráter probabilístico, diferindo da mecânica clássica, que tem caráter determinístico.

### 3.1.MÉTODO HARTREE-FOCK

A equação de Schrödinger só pode ser resolvida exatamente para átomos hidrogenóides (sistemas com apenas um núcleo e um elétron). Para átomos multieletrônicos, o Hamiltoniano tem a seguinte forma <sup>86,97</sup>

$$\hat{H} = -\frac{\hbar^2}{2M}\nabla^2(A) - \frac{\hbar^2}{2M}\sum_{i=1}^N\nabla^2(i') - \sum_{i=1}^N\frac{Ze^2}{r_i} + \sum_{i<j}\frac{e^2}{r_{ij}} \quad (30)$$

Nessa equação 18 temos que:

- O primeiro termo  $(-\frac{\hbar^2}{2M}\nabla^2(A))$  da equação anterior indica a energia cinética do núcleo
- O segundo termo  $(-\frac{\hbar^2}{2M}\sum_{i=1}^N\nabla^2(i'))$  indica a energia cinética dos elétrons
- O terceiro termo  $(-\sum_{i=1}^N\frac{Ze^2}{r_i})$  indica a energia potencial de atração entre o núcleo e os elétrons
- O quarto termo  $(+\sum_{i<j}\frac{e^2}{r_{ij}})$  indica a energia potencial de repulsão entre os elétrons.

A maior componente que dificulta os cálculos da equação é devido ao quarto termo, o que impossibilita a resolução exata da equação de Schrödinger para esse tipo de sistema.

A ideia do método de Hartree-Fock é reduzir o problema de N elétrons para um problema de um elétron que interage com os núcleos e a nuvem eletrônica dos demais elétrons. Para essa separação, a interação elétron-elétron é introduzida de uma forma média por meio do chamado Produto de Hartree ou função multieletrônicas. Essa é uma função de onda não correlacionada, ou seja, na qual cada elétron é tratado independentemente. Isto porque a probabilidade simultânea é igual ao produto das probabilidades, ou seja, <sup>85,91</sup>

$$|\Psi^{HP}(\bar{x}_1, \bar{x}_2, \dots, \bar{x}_n)|^2 d\bar{x}_1 d\bar{x}_2 \dots d\bar{x}_N = |\chi_i(\bar{x}_1)|^2 d\bar{x}_1 |\chi_j(\bar{x}_2)|^2 d\bar{x}_2 \dots |\chi_k(\bar{x}_N)|^2 d\bar{x}_N \quad (31)$$

A probabilidade de encontrar um elétron num determinado ponto do espaço é independente da posição de um segundo elétron. Na realidade, os elétrons 1 e 2 são simultaneamente repelidos pela interação coulombica e o elétron 1 alcançará regiões



do espaço ocupadas pelo elétron 2 tanto que o movimento dos dois elétrons será explicitamente correlacionado.

Desse modo, os ideais de Hartree não respeitavam o princípio da antissimetria distingue entre os elétrons idênticos e requer que as funções de onda sejam antissimétricas com relação ao intercâmbio de espaço e coordenadas de spin para quaisquer dois elétrons. Contudo, pode-se obter uma função de onda adequada fazendo uma combinação linear de dois produtos de Hartree.

Considere o caso de dois elétrons ocupando os spin-orbitais  $\chi_i$  e  $\chi_j$ . Há, portanto, duas possibilidades <sup>85,91</sup>:

$$\Psi_{1,2}^{HP}(\vec{x}_1, \vec{x}_2) = \chi_i(\vec{x}_1)\chi_j(\vec{x}_2) \quad (32)$$

$$\Psi_{2,1}^{HP}(\vec{x}_1, \vec{x}_2) = \chi_i(\vec{x}_2)\chi_j(\vec{x}_1) \quad (33)$$

Em (32) o elétron 1 está em  $\chi_i$  e o elétron 2 está em  $\chi_j$ ; em (33) o elétron 2 está em  $\chi_i$  e o elétron 1 está em  $\chi_j$ . Combinando-se esses dois produtos de Hartree, tem-se que <sup>98</sup>:

$$\Psi(\vec{x}_1, \vec{x}_2) = \frac{1}{\sqrt{2}} \left( \chi_i(\vec{x}_1)\chi_j(\vec{x}_2) - \chi_j(\vec{x}_1)\chi_i(\vec{x}_2) \right) \quad (34)$$

$\frac{1}{\sqrt{2}}$  é o fator de normalização.

O sinal negativo significa que  $\Psi(\vec{x}_1, \vec{x}_2)$  é antissimétrica em relação ao intercâmbio das coordenadas dos elétrons 1 e 2, portanto

$$\Psi(\vec{x}_1, \vec{x}_2) = -\Psi(\vec{x}_2, \vec{x}_1) \quad (35)$$

A função antissimétrica (36) pode ser reescrita como um determinante:

$$\Psi(\vec{x}_1, \vec{x}_2) = 2^{-1/2} \begin{vmatrix} \chi_i(\vec{x}_1) & \chi_j(\vec{x}_1) \\ \chi_i(\vec{x}_2) & \chi_j(\vec{x}_2) \end{vmatrix} \quad (36)$$

Este determinante é chamado Determinante de Slater. Para um sistema multieletrônico, tem-se que:

$$\Psi(\bar{x}_1, \bar{x}_2 \dots \bar{x}_N) = (N!)^{-1/2} \begin{vmatrix} \chi_i(\bar{x}_1) & \chi_j(\bar{x}_1) & \dots & \chi_k(\bar{x}_1) \\ \chi_i(\bar{x}_2) & \chi_j(\bar{x}_2) & \dots & \chi_k(\bar{x}_2) \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \chi_i(\bar{x}_N) & \chi_j(\bar{x}_N) & \dots & \chi_k(\bar{x}_N) \end{vmatrix} \quad (37)$$

Assim, há N-elétrons ocupando N-orbitais sem especificar qual elétron está em cada orbital. Neste determinante, as linhas são relacionadas aos elétrons e as colunas aos orbitais. Se as coordenadas de dois elétrons forem mudadas, mudam-se as linhas do determinante e, obviamente, também se muda o sinal. Isso satisfaz o princípio da antissimetria. Se dois elétrons ocupam o mesmo spin-orbital, tem-se duas colunas iguais e, nesse caso, o determinante é zero e isso satisfaz o princípio da exclusão de Pauli.

Uma notação abreviada para o determinante normalizado, que inclui a constante de normalização e mostra somente os elementos da diagonal é <sup>86,91,99</sup>:

$$\Psi(\bar{x}_1, \bar{x}_2 \dots \bar{x}_N) = |\chi_i(\bar{x}_1) \chi_j(\bar{x}_2) \dots \chi_k(\bar{x}_N)| \quad (38)$$

Assim, o modelo proposto por *D.Hartree* e *V.Fock*, ou simplesmente, modelo de Hartree-Fock é um dos modelos matemáticos mais utilizados para representar a estrutura eletrônica de sistemas microscópicos. Uma das sugestões mais importantes associadas ao método de Hartree-Fock foi formalizada por *J.J.Roothaan* por meio do método da combinação linear dos orbitais atômicos-CLOA (LCAO - *Linear Combinaion of Atomic Orbitals*) <sup>100, 87</sup>.

Neste método há três tipos de interação que contribuem para a energia total do sistema. A primeira delas é a somatória das energias cinética e potencial para um elétron que se move no campo do núcleo. Essa é uma contribuição favorável, pois é negativa:

$$H_{ii}^{core} = \left\langle \varphi_i(1) \left| -\frac{1}{2} \nabla_i^2 - \sum_{A=1}^M \frac{Z_A}{r_{iA}} \right| \varphi_i(2) \right\rangle \quad (39)$$

A segunda contribuição corresponde à repulsão eletrostática (Coulomb) entre pares eletrônicos, que, por ser positiva, não é favorável:

$$J_{ij} = \left\langle \varphi_i(1)\varphi_j(2) \left| \frac{1}{r_{i12}} \right| \varphi_i(1)\varphi_j(2) \right\rangle \quad (40)$$

A terceira contribuição corresponde às integrais de intercâmbio (ou de troca), que surgem devido ao fato de que os movimentos de elétrons com spins paralelos são correlacionados. Há uma possibilidade finita de encontrar dois elétrons com spins emparelhados no mesmo ponto do espaço. No entanto, se os spins são os mesmos, essa possibilidade é zero. Isso pode ser considerado como uma manifestação do princípio de Pauli. Elétrons com o mesmo spin experimentam uma baixa repulsão de Coulomb, fornecendo um abaixamento na energia. Assim, a interação de intercâmbio é favorável e envolve integrais do tipo <sup>85,86,91</sup>:

$$K_{ij} = \left\langle \varphi_i(1)\varphi_j(2) \left| \frac{1}{r_{i12}} \right| \varphi_j(1)\varphi_i(2) \right\rangle \quad (41)$$

O método de Hartree-Fock tornou-se extremamente popular, entre outras coisas, pela qualidade dos resultados produzidos ao ser aplicado em cálculos de propriedades atômicas e moleculares. Entretanto, um outro problema importante a ser considerado é a forma matemática das funções orbitais. Para cálculos atômicos as equações de Hartree-Fock podem ser resolvidas numericamente <sup>100,101</sup>; no entanto este mesmo procedimento pode ser computacionalmente inadequado para moléculas. Para resolver o problema, Roothaan sugeriu que funções que fossem utilizadas para representar orbitais moleculares poderiam ser obtidas em termos de funções que representassem orbitais atômicos. Este método ficou conhecido como o método de LCAO <sup>100,101</sup>.

Uma solução trivial, mas não desejada para esta equação, seria considerar que todos os coeficientes de combinação linear fossem iguais a zero. Isto satisfaria a equação multieletrônica, mas não proporcionaria nenhum resultado fisicamente interessante. Uma solução não trivial pode ser obtida através do uso de determinantes.

Considerando-se apenas o orbital  $k$  pode-se agrupar as  $m$  equações envolvendo este orbital da seguinte maneira:

$$\begin{aligned}
c_{1k}(F_{11} - \varepsilon_k S_{11}) + c_{2k}(F_{12} - \varepsilon_k S_{12}) + \dots + c_{mk}(F_{1m} - \varepsilon_k S_{1m}) &= 0 \\
c_{2k}(F_{21} - \varepsilon_k S_{21}) + c_{2k}(F_{22} - \varepsilon_k S_{22}) + \dots + c_{mk}(F_{2m} - \varepsilon_k S_{2m}) &= 0 \\
\vdots & \\
c_{mk}(F_{m1} - \varepsilon_k S_{m1}) + c_{2k}(F_{m2} - \varepsilon_k S_{m2}) + \dots + c_{mk}(F_{mm} - \varepsilon_k S_{mm}) &= 0
\end{aligned} \tag{42}$$

Esta equação pode ser representada na forma matricial como:

$$\begin{pmatrix} F_{11} - \varepsilon_k S_{11} & F_{12} - \varepsilon_k S_{12} & \dots & F_{1m} - \varepsilon_k S_{1m} \\ F_{21} - \varepsilon_k S_{21} & F_{22} - \varepsilon_k S_{22} & \dots & F_{2m} - \varepsilon_k S_{2m} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ F_{m1} - \varepsilon_k S_{m1} & F_{m2} - \varepsilon_k S_{m2} & \dots & F_{mm} - \varepsilon_k S_{mm} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} c_{1k} \\ c_{2k} \\ \vdots \\ c_{mk} \end{pmatrix} = 0 \tag{43}$$

A solução para Equação 43 pode ser obtida se o determinante da matriz a esquerda for igual a zero:

$$\det \begin{vmatrix} F_{11} - \varepsilon_k S_{11} & F_{12} - \varepsilon_k S_{12} & \dots & F_{1m} - \varepsilon_k S_{1m} \\ F_{21} - \varepsilon_k S_{21} & F_{22} - \varepsilon_k S_{22} & \dots & F_{2m} - \varepsilon_k S_{2m} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ F_{m1} - \varepsilon_k S_{m1} & F_{m2} - \varepsilon_k S_{m2} & \dots & F_{mm} - \varepsilon_k S_{mm} \end{vmatrix} = 0 \tag{44}$$

A equação 43 pode também ser escrita de uma maneira computacionalmente mais conveniente, como:

$$\mathbf{FC} = \varepsilon \mathbf{SC} \tag{45}$$

Esta equação em sua representação matricial é também denominada de Equação Secular. Os elementos da Matriz de Fock dependem dos orbitais moleculares que, por sua vez, dependem dos coeficientes. Assim, a equação de Roothaan deve ser resolvida por um processo iterativo que consiste em definir um conjunto de bases e calcular os elementos da matriz de Fock <sup>73,85,90</sup>.

Com esses elementos resolve-se a equação secular e obtém-se um conjunto de energias  $\varepsilon_i$  que são utilizadas para determinar os coeficientes na equação de Roothaan. Com esses coeficientes constrói-se uma nova matriz de Fock e repete-se todo o processo até que a convergência seja alcançada, ou seja, até que não se verifiquem alterações para

os valores de energia  $\varepsilon_i$  e coeficientes. A esse procedimento dá-se o nome de campo autoconsistente (*SCF – Self Consistent Field*). Um dos principais problemas do método Hartree-Fock é negligenciar efeitos de correlação eletrônica. Os modelos baseados na teoria de funcional densidade (*DFT – Density Functional Theory*) fornecem uma aproximação alternativa para o tratamento da correlação eletrônica, descritos mais adiante

73,85,90.

A solução computacional para esses problemas criou um amplo espectro de métodos relacionados à solução das equações provenientes do método de Hartree-Fock-Roothaan. Termos de uso comum, tais como: método empírico, semiempírico, *ab initio*, Hartree-Fock direto, etc., são designações para soluções sugeridas para contornar os problemas relacionados basicamente ao número de integrais de repulsão elétron-elétron

73,85.

### 3.2.MÉTODOS *AB INITIO*

A partir da década de 1930, os métodos *ab initio* começaram a ganhar atenção no meio científico, com cálculos apurados para sistemas pequenos (moléculas diatômicas), como os de Hylleraas<sup>102</sup>. O termo latim *ab initio*, que significa *a partir do princípio*, implica que não há aproximações para o átomo de hidrogênio; no caso dos demais átomos existe a necessidade de algumas aproximações. No primeiro caso, temos que apenas constantes universais são aceitas (constante de Planck, velocidade da luz etc.) e que as formulações são obtidas teoricamente, desde o início de sua concepção. Esta vertente continua até hoje, atingindo sistemas cada vez maiores (moléculas orgânicas como hormônios e vitaminas, dentre outras), e seu poder cresce à medida que a capacidade computacional disponível aumenta<sup>80</sup>.

O método Hartree-Fock gera soluções da equação de Schrödinger, nas quais as interações elétron-elétron são substituídas por uma interação média (nuvem eletrônica). No entanto, os movimentos dos elétrons estão relacionados entre si e isto é chamado de correlação eletrônica. O valor mínimo de energia que pode ser atingido utilizando a aproximação do operador monoelétrônico no método de HF é chamado de limite Hartree-Fock. Este limite de energia é o melhor que se pode fazer aumentando o conjunto de base utilizado para o cálculo até a completude e aumentando a exatidão dos limites de convergência por densidade e energia. As energias calculadas pelo método de HF geralmente apresentam um erro de 0,5% a 1% o que pode ser importante dependendo do efeito estudado. A energia de correlação é a diferença entre a energia exata não-relativística e a energia de Hartree-Fock. Existem vários métodos de correlação eletrônica, dentre os quais destacam-se<sup>86,91</sup>.

- Teoria de perturbação de Møller Plesset (MPn), por exemplo, MP2;
- Teoria do Funcional de Densidade (DFT), por exemplo, B3LYP;
- Multi-Configuration Self-Consistent Field (MCSCF);
- Coupled Cluster;

Dentre os métodos, o que merece destaque neste texto, é a Teoria do Funcional de Densidade, pois apresenta um custo computacional relativamente baixo para os sistemas de moléculas estudadas em pesquisas forenses e uma boa precisão para diversos sistemas de estudo.

### 3.2.1. TEORIA DO FUNCIONAL DE DENSIDADE (DFT)

A teoria do funcional de densidade é um método *ab initio* originalmente desenvolvido para descrever sólidos. Ela é derivada especialmente dos modelos de Thomas-Fermi-Dirac e dos trabalhos de Slater com matrizes. Tais métodos devem suas origens modernas ao teorema de Hohenberg-Kohn, publicado em 1964<sup>103</sup>, que demonstrou a existência de um funcional único que determina exatamente a energia e a densidade do estado do fundamental. Entretanto, o teorema não fornece a forma deste funcional.

Seguindo o trabalho de Kohn e Sham, os funcionais aproximados empregados pelos métodos DFT atuais dividem a energia eletrônica em vários termos<sup>85</sup>:

$$E = E^T + E^V + E^J + E^{XC} \quad (46)$$

onde  $E^T$  é o termo referente a energia cinética,  $E^V$  inclui termos para a descrição da energia potencial de atração núcleo – elétron e da repulsão entre os núcleos,  $E^J$  é o termo que descreve a repulsão elétron – elétron e  $E^{XC}$  é o termo de correlação de troca que inclui a parte restante das interações elétron-elétron<sup>75</sup>. A soma ( $E^T + E^V + E^J$ ) corresponde a energia clássica para distribuição de carga ( $\rho$ ), ou seja, o método utiliza uma aproximação com base na densidade eletrônica  $\rho(r)$  para descrever um sistema, ao invés de uma função de onda. O termo  $E^{XC}$  é a energia de troca proveniente da antissimetria da função de onda da mecânica quântica e da correlação dinâmica de momentum do elétron individual<sup>85,86</sup>.

Hohenberg e Kohn demonstraram que o  $E^{XC}$  é determinado inteiramente pela densidade eletrônica; na prática é usada como aproximação da integral envolvendo a densidade de spin e seus gradientes:

$$E^{XC}(\rho) = \int f(\rho_\alpha(r), \rho_\beta(r), \nabla\rho_\alpha(r), \nabla\rho_\beta(r)) d^3r \quad (47)$$

onde  $\rho_\alpha$  se refere à densidade de spin  $\alpha$ ,  $\rho_\beta$  se refere à densidade de spin  $\beta$  e  $\rho$  se refere à densidade total de elétrons ( $\rho_\alpha + \rho_\beta$ )<sup>85</sup>.

$E^{XC}$  é usualmente dividido em dois termos, um que se refere à correlação (*correlation*) e outro para a troca (*exchange*), mas que correspondem ao spin paralelo e o antiparalelo, respectivamente:

$$E^{XC}(\rho) = E^X(\rho) + E^C(\rho) \quad (48)$$

De forma análoga à funcional de troca que examinamos anteriormente, uma funcional correlação local também pode ser melhorada pela adição de uma correção gradiente.

Os métodos DFT puros são definidos ao associar uma funcional de troca com uma funcional de correlação. Por exemplo, o bem conhecido BLYP funcional de Becke com correção de gradiente funcional de Lee, Yang e Parr. Na prática, os cálculos de DFT autoconsistentes de Kohn-Sham são realizados de forma iterativa, análoga a uma função de autoconsistência. Esta semelhança com a metodologia da teoria de Hartree-Fock foi apontada por Kohn e Sham <sup>96</sup>.

A teoria de Hartree-Fock também inclui um termo de troca como parte de sua formulação. Recentemente, Becke formulou funções que incluem uma mistura de HF e DFT de troca juntamente com um DFT de correlação, definindo conceitualmente  $E^{XC}$  como <sup>76,85,86</sup>:

$$E_{\text{híbrido}}^{XC} = c_{HF}E_{HF}^X + c_{DFT}E_{DFT}^{XC} \quad (49)$$

onde os  $c$  são constantes. Por exemplo, um parâmetro de Becke com três funcionais pode ser definido pela expressão:

$$E_{B3LYP}^{XC} = E_{LDA}^X + c_0(E_{HF}^X - E_{LDA}^X) + c_X\Delta E_{B88}^X + E_{VWN3}^C + c_C(E_{LYP}^C - E_{VWN3}^C) \quad (50)$$

Os parâmetros  $c_0$  permitem usar qualquer mistura de troca local de HF e LDA. Além disso, a correlação de gradiente de Becke para a troca de LDA também está incluída, dimensionada pelo parâmetro  $c_X$ . Da mesma forma, a correção local VWN3 é usada e pode ser opcionalmente corrigida pela correção de correlação LYP através do parâmetro  $c_C$ . Na funcional B3LYP (*Becke, 3-parameter, Lee-Yang-Parr*), os valores dos parâmetros são aqueles especificados por Becke, que ele determinou ajustando-se às energias de atomização, potenciais de ionização, afinidades de prótons e energias atômicas de primeira linha no conjunto de moléculas. Becke usou a correção Perdew-Wang 1991 em seu trabalho original em vez de VWN3 e LYP. O fato de que os mesmos coeficientes funcionam bem com diferentes funcionais reflete a justificativa física subjacente para o uso de tal mistura de troca de HF e DFT apontada pela primeira vez por Becke <sup>76</sup>.



Diferentes funcionais podem ser construídos da mesma maneira, variando o componente funcional - por exemplo, substituindo a correlação corrigida de Perdew-Wang 1991 para LYP - e ajustando os valores dos três parâmetros teremos o B3LYP<sup>31,96</sup>.

### 3.2.2. CONJUNTO DE BASES

A representação matemática da camada de valência é um fator importante para que haja convergência. Conjuntos de bases foram inicialmente desenvolvidos por John C. Slater<sup>100</sup>. A expressão geral para uma função de base é dada como:

$$BF = Ne^{(-\alpha r)} \quad (51)$$

$N$  = Constante de Normalização

$\alpha$  = expoente do orbital

$r$  = raio em angstroms.

Há dois tipos de funções de base que são usados em cálculos de estrutura eletrônica: orbitais do tipo Slater (STO – *Slater-type orbitals*) e orbitais do tipo Gaussiano (GTO – *Gaussian type orbitals*)<sup>76</sup>. Embora não haja uma diferença principal nestes dois métodos para o cálculo de moléculas pequenas, discrepâncias surgem para moléculas maiores 30 átomos<sup>100,104</sup>.

A equação para os orbitais do tipo Slater é:

$$STO = \frac{\zeta^3}{\pi^{0.5}} e^{(-\zeta r)} \quad (52)$$

Apesar das funções de Slater terem características desejáveis para representar orbitais moleculares, elas não são adequadas para cálculos envolvendo muitos centros, pois requerem um custo computacional elevado quando comparado com outras bases. O cientista S.F.Boys desenvolveu um método que consiste em usar uma combinação de orbitais do tipo Gaussiano para expressar a equação de STO. A equação para o orbital do tipo gaussiano é dada por<sup>82,85,105</sup>.

$$GTO = \frac{2\chi}{\pi^{0.75}} e^{(-\chi r^2)} \quad (53)$$

A função gaussiana não possui o mesmo comportamento desejável que a função de Slater. Uma única função gaussiana é muito pobre para representar adequadamente os orbitais atômicos. Assim, um maior número de funções gaussianas deve ser utilizado para produzir resultados com a mesma precisão.

Os conjuntos de base são nomeados de acordo com o número de funções de base para cada orbital atômico. Uma base com apenas uma função para cada orbital é chamada de base mínima. O maior problema do conjunto mínimo é expandir e contrair orbitais para o ajuste ao meio molecular. A solução é usar bases duplo-zeta, que é o conjunto de bases no qual o número de funções dobra. Se há três funções para cada orbital, temos o triplo zeta e assim por diante <sup>76</sup>. No caso de um duplo zeta, o cálculo para todo orbital demanda muito esforço. Pode-se simplificar o cálculo adotando o duplo-zeta só para o orbital de valência. Os elétrons da camada interna não são vitais para o cálculo, pois, em geral, as camadas internas dos átomos não sofrem alteração significativa com a mudança do ambiente molecular <sup>85</sup>. Assim, é comum manter os elétrons das camadas internas com apenas um conjunto contraído. Já as camadas externas, ou seja, as camadas de valência, devem ter uma maior flexibilidade e, portanto, são representadas por um conjunto maior de funções de base, geralmente uma parte interna contraída e uma parte externa difusa (Figura 18). Este método é chamado de conjunto de base de *split-valence* ou *duplo-zeta* de valência <sup>73,96</sup>.

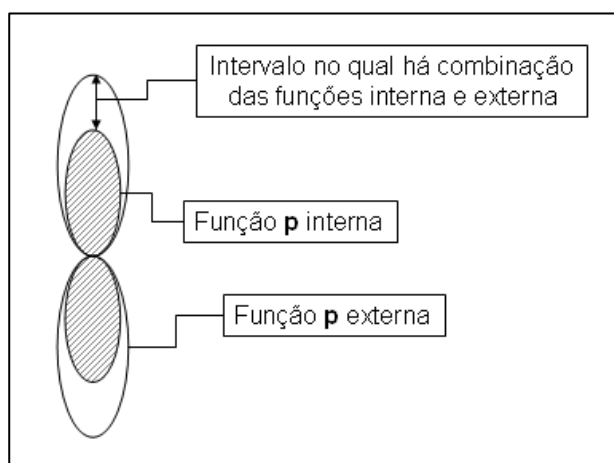


Figura 18. Representação do conjunto de funções de base interna e externa.

Em um ambiente molecular, a distribuição eletrônica dos átomos sofre deformações, ou seja, a distribuição de carga em um átomo na molécula é perturbada em relação ao átomo isolado. Para descrever essas distorções da nuvem eletrônica são requeridas funções de polarização. Por exemplo, para átomos da segunda e terceira linha da tabela periódica, em que somente orbitais  $s$  e  $p$  são ocupados no estado fundamental, funções  $d$  são introduzidas. No entanto, ocorre uma deficiência que consiste na inabilidade com espécies que têm densidade eletrônica significativa longe dos centros nucleares (ânions e moléculas com pares isolados). Quando os átomos estão negativamente carregados, aumentam de volume. Nesse caso é necessário incluir funções difusas. Funções difusas também são úteis para sistemas em um estado excitado, para sistemas com baixo potencial de ionização <sup>76,82,85,86</sup>.

### 3.2.2.1.STO-nG

Quando se usam GTOs para modelar STOs, as novas equações são renomeadas e identificadas como equações de STO-nG, nas quais  $n$  é uma constante que representa o número de GTOs usadas. Por exemplo, duas equações comuns são os STO-3G e os STO-6G nos quais 3 e 6 GTOs são respectivamente usados. Na prática, envolve uma função  $1s$  para o hidrogênio e para o hélio e um conjunto de cinco funções ( $1s$ ,  $2s$ ,  $2p_x$ ,  $2p_y$ ,  $2p_z$ ) para o átomo de lítio até o neônio <sup>75</sup>. Cada uma das funções de base na representação STO-3G é expandida em termos de três funções Gaussianas, sendo que os valores dos expoentes Gaussianos e os coeficientes lineares são determinados pelo método dos mínimos quadrados para melhor se ajustar as funções do tipo Slater (exponenciais) <sup>94</sup>.

### 3.2.2.2. BASES DE POPLÉ – 3-21G e 6-31G

Uma outra abordagem utilizada na construção de um conjunto de base é fazer uma separação entre elétrons mais internos e os elétrons de valência. Assim, os elétrons mais internos seriam representados por um único conjunto de funções e os elétrons de valência seriam representados por dois conjuntos de funções <sup>106,107</sup>.

Dentre os conjuntos de base mais simples que separam os elétrons de valência estão os conjuntos 3-21G e 6-31G. Os orbitais atômicos para os elétrons internos no conjunto de base 3-21G é representado por uma única função, que por sua vez é escrita em função de três funções Gaussianas, enquanto que os elétrons de valência mais internos e mais externos são representados, respectivamente, pela expansão de 2 funções Gaussianas e 1 função

Gaussiana. O conjunto de base 6-31G é construído de maneira similar, tendo os orbitais mais externos representados em termos de 6 funções Gaussianas e os orbitais de valência divididos em 3 e 1 componente Gaussianos.

### 3.2.2.3. CONJUNTO DE BASE DE POLARIZAÇÃO

A representação de átomos mais pesados exige a introdução de orbitais do tipo d. Um conjunto de base de polarização representa os orbitais atômicos mais internos por um único conjunto de funções e os orbitais atômicos de valência por dois (ou mais) conjuntos de funções e inclui um conjunto de funções de polarização do tipo d para os elementos mais pesados e um conjunto do tipo p de funções de polarização para o hidrogênio, ou seja, são acrescentadas funções para descrever orbitais acima da camada de valência<sup>76,87</sup>.

Entre os conjuntos de base de polarização mais simples estão 6-31G\* e 6-311G\*, construídos a partir dos conjuntos 6-31G e 6-311G, respectivamente, adicionando seis funções Gaussianas do tipo d para cada átomo pesado. O conjunto de base 6-31G\*\* é idêntico ao conjunto 6-31G\*, exceto pelo fato de que no primeiro temos funções de polarização do tipo p para o hidrogênio.

Quando é necessário descrever a camada de valência de íons, acrescentamos funções difusas para a correta determinação. Ao exemplo da base de polarização, a função difusa mais simples utilizada para descrever esses sistemas é a 6-31++G e 6-311++G. Isto significa uma single-zeta para o core e uma triple-zeta para os elétrons de valência, com difusas adicionais para todos os átomos. (3df, 3pd) significam uma 3d e uma f para os átomos da primeira linha, 3p e uma d para os hidrogênios<sup>106,107</sup>.

## 3.3.MÉTODOS SEMIEMPÍRICOS

O Método de Hückel (1930) foi desenvolvido para tentar explicar o comportamento peculiar de hidrocarbonetos aromáticos e insaturados; esse primeiro modelo foi o precursor dos demais métodos que hoje denominamos como semiempíricos. Essa denominação se deve à redução da complexidade do sistema, pois restringe o tratamento dos elétrons de valência ao método de HF e o *core* ou caroço do átomo a parâmetros experimentais<sup>75</sup>.

Essas alterações que foram introduzidas tinham por intuito diminuir o tempo computacional sem tornar os resultados muito discrepantes em relação aos experimentais,

para que possa ser feita uma previsão qualitativa e, em alguns casos, quantitativa das propriedades moleculares <sup>80</sup>.

Em 1953, o método de Pariser-Parr-Pople (PPP) foi desenvolvido para suprir algumas deficiências do Método de Hückel. Uma das principais contribuições foi a redução do número de integrais de repulsão eletrônica, que apresentavam baixas contribuições e, portanto, poderiam ser omitidas. Esta aproximação é conhecida como ZDO (*Zero-Differential Overlap*).

O método CNDO (*Complete Neglect of Differential Overlap*) foi desenvolvido em 1965 por Pople e colaboradores. Este método é semelhante à aproximação de Pariser-Parr-Pople; uma de suas diferenças consiste em resolver iterativamente as equações de Roothaan e utiliza uma STO (*Slater Type Orbitals*) por orbital de valência. Dessa forma, gera resultados mais satisfatórios para as energias dos níveis eletrônicos <sup>76,82</sup>.

Em 1967, Pople, Beveridge e Dobosh modificaram o formalismo do método CNDO e introduziram aproximações que omitem todas as integrais de dois centros e de dois elétrons, as quais não são coulombianas, e tratam de forma especial as interações elétron-elétron atuantes no mesmo centro. Este novo formalismo foi denominado INDO (*Intermediate Neglect of Differential Overlap*) <sup>76</sup>.

Ridley e Zerner implementaram no formalismo do INDO parametrizações especialmente para cálculos de espectros eletrônicos e o denominaram INDO/S (*Intermediate Neglect of Differential Overlap / Spectroscopy*). Depois de alguns anos, o método INDO/S foi novamente parametrizado para realizar cálculos de sistemas contendo átomos pesados <sup>80</sup>.

O método NDDO (*Neglect of Diatomic Differential Overlap*) foi proposto por Pople, Santry e Segal <sup>106,107</sup> em 1965 e é um aperfeiçoamento do método INDO, omitindo nas formulações as integrais de recobrimento diatômicas centradas em átomos diferentes considerando que orbitais atômicos que residem em átomos diferentes não se relacionam e as integrais envolvendo estes dois centros diferentes são iguais a zero. Este método é a base para todos os métodos semiempíricos utilizados atualmente <sup>87,108</sup>.

O método NDDO teve uma proposta de modificação em 1977 por Thiel e Dewar, essas implementações resultaram na criação do método MNDO (*Modified Neglect of Diatomic Overlap*). Em linhas gerais, o método MNDO trata apenas moléculas de camada fechada e seus elétrons de valência, investigando as atrações núcleo-elétron e repulsões núcleo-núcleo. Nesta última componente da investigação a aproximação utiliza vários termos de Fock e as energias de repulsão núcleo-núcleo não são tratados analiticamente <sup>80</sup>.

Em 1985, Michael Dewar e colaboradores publicaram o método desenvolvido por eles denominado AM1 (*Austin Model 1*). Sua abordagem é semelhante ao modelo MNDO, quando estamos analisando as aproximações de integrais de dois elétrons, mas a inovação vem com a tentativa de reduzindo a repulsão de átomos próximos. Dessa forma, os termos envolvendo a repulsão entre os núcleos foi alterada através da adição de funções Gaussianas atrativas e repulsivas. A modificação exigiu uma reparametrização, dando maior ênfase para momentos de dipolo, potenciais de ionização e geometrias moleculares. Entretanto, mesmo com tais modificações, o modelo ainda apresente deficiências na descrição de basicidade e na descrição das ligações de hidrogênio<sup>76,109,110</sup>.

James Stewart publica, em 1989, o método semiempírico denominado de PM3 (*Parametric Method 3*) que faz uso de bases matemáticas muito semelhantes às usadas no hamiltoniano do método AM1. Entretanto, a estratégia abordada para a parametrização foi diferente, pois enquanto seu antecessor era baseado em um pequeno número de dados atômicos, o PM3 foi calibrado para reproduzir um grande número de propriedades moleculares. Até certo ponto, as fundamentações químicas deram espaço para delimitações estatísticas. Devido à essas parametrizações que o método consegue tratar melhor as ligações de hidrogênio, entretanto torna mais pronunciável as atrações de hidrogênio-hidrogênio em casos que seriam menos pronunciadas<sup>111-113</sup>.

### 3.3.1. PARAMETERIZATION METHOD 6 (PM6)

Após 30 anos do surgimento dos métodos semiempíricos do tipo NDDO, uma nova proposta de método foi publicada, o PM6 (*Parametric Method 6*). Ele é bem diferente dos seus antecessores AM1 e PM3, principalmente em sua parte algébrica. Além de incluir parâmetros diatômicos apresentam mais correções experimentais. O método foi parametrizado para modelos mono e diatômicos para 70 elementos. As diferenças entre ele e os outros modelos semiempíricos começam com relação às interações núcleo-núcleo. No conjunto original de aproximações de MNDO, duas mudanças substanciais foram feitas: a) a expressão de carga pontual foi reduzida a um simples termo de repulsão núcleo-núcleo e admitiu-se que além de cerca de cinco Angstroms, não deve haver interação significativa de dois átomos neutros; b) a adição dos orbitais d aos elementos do grupo principal aumentando a precisão do método mesmo que haja um aumento no custo computacional. Por fim, as otimizações corrigiram os efeitos de ligação de hidrogênio, das ligações entre carbonos e a piramidização do nitrogênio  $sp^2$ <sup>114-116</sup>.

### 3.4. SELEÇÃO DE MÉTODOS E BASES

Um modelo de química geralmente consiste na combinação do método teórico com um conjunto de bases; cada uma das possíveis combinações representa, por meio de seu conjunto de equações, uma aproximação diferente da equação de Schrödinger. Com essa combinação, podemos tirar conclusões sobre os resultados obtidos para um conjunto de moléculas. Os resultados para diferentes sistemas geralmente só podem ser comparados quando foram preditos pelo mesmo modelo. Quando o objetivo é comparar diferentes modelos, temos que manter o sistema de estudo para que apenas os métodos possam variar e possam ser comparados uns com os outros e com os resultados de experimentos <sup>75</sup>.

A Figura 19 sintetiza de forma esquemática as diferentes especificações dos métodos e das bases com as correlações eletrônicas.

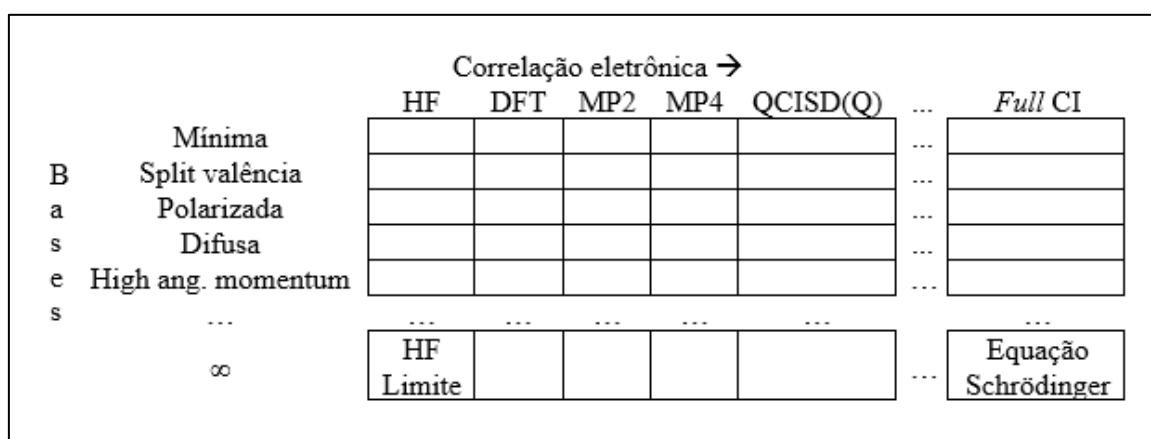


Figura 19. Relação de bases e correlação eletrônica.

De forma geral, cada célula na Figura 19 define um conjunto de método(s); as colunas são os diferentes modelos teóricos e as linhas o conjunto de bases diferentes. O nível de correlação eletrônica aumenta à medida que nos deslocamos para direita em qualquer linha, com o método Hartree-Fock na extrema esquerda (sem nenhuma correlação) e o método de Interação de Configuração Completa (*Full Configuration Interaction – Full CI*) à direita (que responde a uma correlação completa dos elétrons). Em geral, o custo computacional e a precisão aumentam à medida que você se move para a direita. A célula no canto inferior direito do gráfico representa a solução exata da equação de Schrödinger, o limite para o qual todos os métodos se empenham para chegar na resposta. O CI completo usando um conjunto de bases infinitamente flexível é a solução exata.

Em um exemplo prático (Tabela 2), como escolher o melhor modelo para a predição da energia total de sistemas moleculares de vários tamanhos e ordena de acordo com o custo computacional <sup>75</sup>:

Tabela 2. Recomendação para seleção de modelos teóricos			
Modelo	MAD* /Erro máximo	Nível de aplicabilidade (nº de moléculas)	Custo relativo
AM1	19,7 / 176,3	Muitas centenas	1
B3LYP/6-31G(d) // AM1	11,7 / 54,2	Centenas	2,5
B3LYP/6-31G(d) // HF/3-21G(d)	8,0 / 54,2	100	10
B3LYP/6-311+G(3df, 2df, 2p) // HF/3-21G(d)	~3,2 / ~21,2	50 – 75	40 – 50
B3LYP/6-311+G(3df, 2df, 2p) // B3LYP/6-31G(d)	2,7 / 12,5	50	50 – 100
CBS – 4	2,0 / 7,0	25	80 – 100
CBS – Q	1,0 / 3,8	10	400 – 800
CBS – APNO	0,5 / 1,5	5	> 5000

MAD\* - desvio absoluto médio (*mean absolute deviation*)

A tabela utiliza como referência o método semiempírico AM1 apresentando o custo computacional de base como sendo 1. Os demais serão múltiplos desse tempo, ou seja, quantas vezes mais demorará o cálculo sendo uma análise adimensional.

A ideia geral é mostrar a precisão dos diferentes modelos frente ao custo computacional e o tamanho do sistema estudado. Vale notar que, para um método de menor custo, teremos a necessidade de adicionar funções extras para descrever a parte difusa e/ou polarizável dos átomos. Dessa forma, encontramos uma relação inversamente proporcional: quanto menor o custo computacional, maiores poderão ser os sistemas de estudo e maiores serão os erros.

A Figura 20 apresenta um esquema simplificado dos métodos de cálculo atômico e molecular que podem ser utilizados em caso de um estudo teórico. Nesse trabalho daremos atenção aos que foram aplicados ao estudo das cationas.



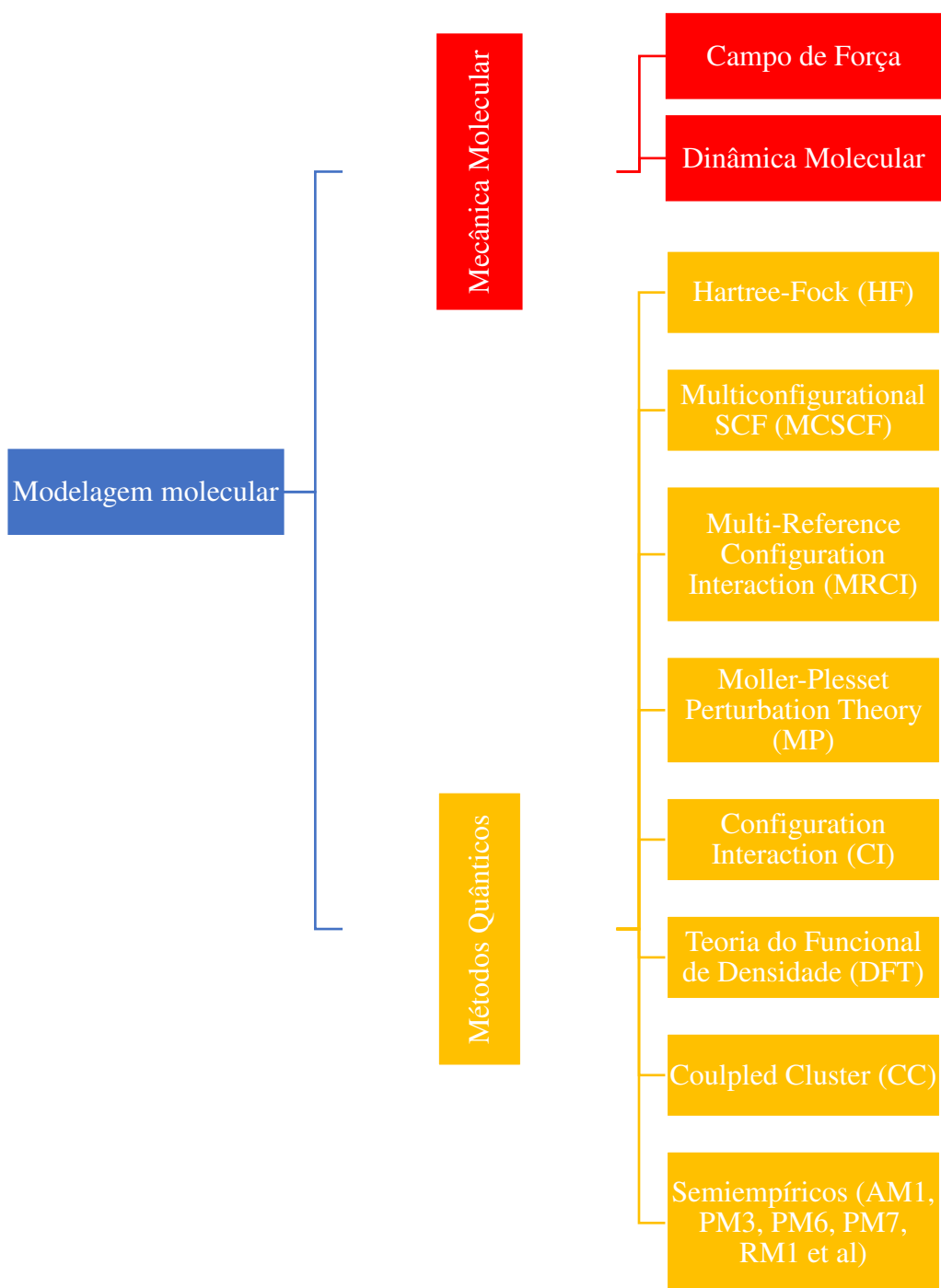


Figura 20. Esquema simplificado de alguns dos métodos *in silico* disponíveis para estudo de propriedades químicas.

## **CAPÍTULO 4**

---

# **ESTUDO DA AVALIABILIDADE ENERGÉTICA DOS COMPLEXOS**

## 1. INTRODUÇÃO

A energia de uma molécula no seu estado fundamental é função das coordenadas dos núcleos atômicos que formam esta molécula. Na maioria dos casos o interesse está em encontrar as geometrias de moléculas estáveis e/ou diferentes conformações, e possivelmente também interconversões entre estas conformações. O problema então resume-se a encontrar o mínimo de energia sobre a superfície de energia potencial (PES – *Potential Energy Surface*)<sup>73,76</sup>.

Logo, uma superfície de energia potencial é construída para compreender e prever as variações estruturais possíveis da molécula. Essas variações também podem localizar estruturas de transição. A otimização de geometria, por sua vez, se atenta em determinar a conformação da molécula que esteja em um mínimo de energia dentro do sistema átomos em que ela se encontra. Para isso, o método matemático geral para essa descrição é pela primeira derivada da energia, que deve ser zero, caso a estrutura esteja em um mínimo. Esse ponto na superfície de energia potencial, onde as forças são zero é chamado de ponto estacionário<sup>75</sup> (Figura 21).

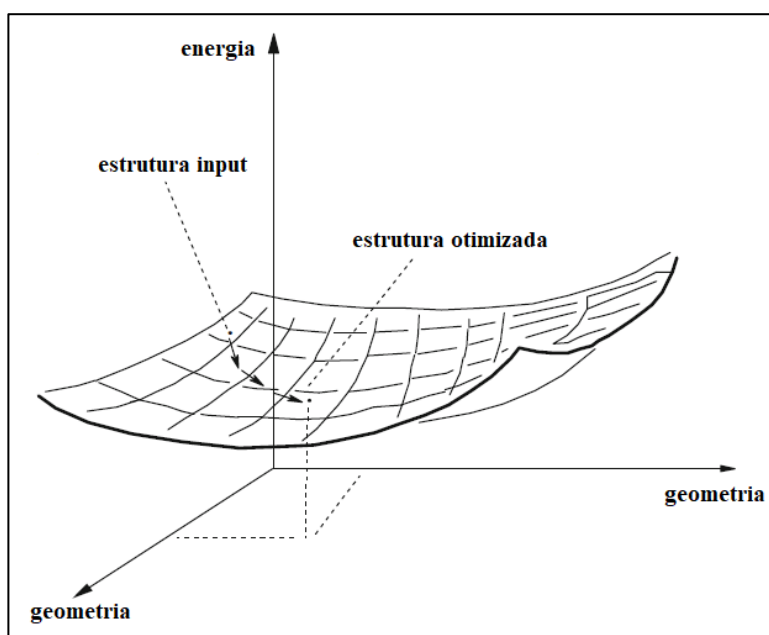


Figura 21. Uma otimização eficiente direciona a estrutura para alcançar um mínimo em relativamente poucos (geralmente cerca de cinco a dez) passos<sup>87</sup>.

A Figura 22 apresenta um exemplo de alguns tipos de conformações que podem ser geradas quando há um ângulo de torção em uma determinada molécula. A PES é obtida partindo do pressuposto de que todas as ligações podem girar em torno do próprio eixo. Se

as ligações  $a$  e  $c$  girarem, não vão produzir na molécula qualquer diferença. No entanto, se a ligação  $b$  for girada, podem-se gerar várias conformações moleculares.

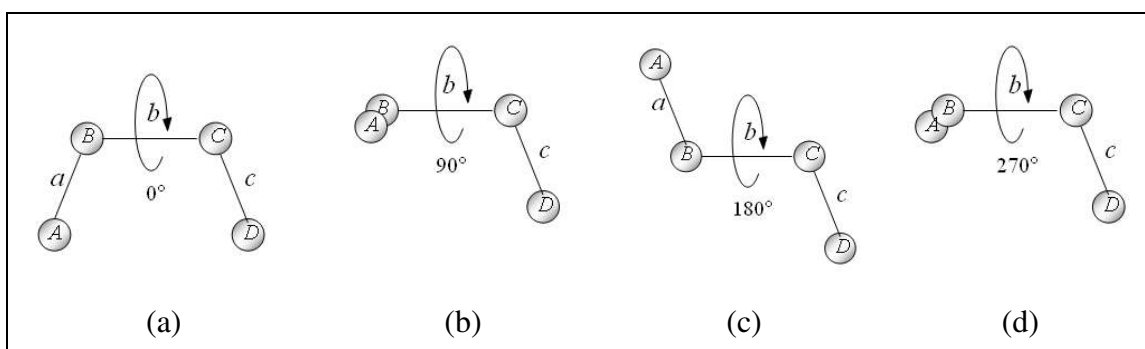


Figura 22. Exemplo esquemático da ligação  $b$  girando em torno do próprio eixo: (a) Giro de  $0^\circ$ ; (b) Giro de  $90^\circ$ . Ligação  $a$  oculta, direcionada para frente; (c) Giro de  $180^\circ$ ; (d) Giro de  $270^\circ$ , ligação  $a$  oculta, direcionada para trás.

A energia torcional é fundamentalmente diferente das energias de estiramento e de ângulo de ligação. Na Figura 23, tem-se que um ângulo  $\omega$  é formado entre as ligações dos átomos  $A-B$  e  $C-D$  quando a ligação  $b$  é girada. Este ângulo pode variar entre  $0^\circ$  e  $360^\circ$  gerando diferentes conformações para a molécula. A energia torcional deve, portanto, ser uma função periódica em relação ao ângulo  $\omega$ : se a ligação é rodada em  $360^\circ$ , o valor de energia deve ser igual ao de  $0^\circ$ <sup>85,86</sup>.

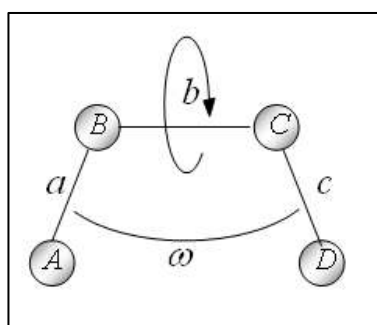


Figura 23. Exemplo esquemático para o ângulo de torção  $\omega$ .

A equação para a energia de torção é dada por:

$$E_T = \sum_n \frac{V_n}{2} [1 + \cos(n\omega - \gamma)] \quad (54)$$

onde  $V_n$  é o parâmetro relacionado à altura da barreira,  $n$  é o parâmetro de periodicidade,  $\omega$  é o valor do ângulo de torção e  $\gamma$  é o fator de fase, ou seja, parâmetro que mostra onde o ângulo de torção passa através de seu valor mínimo <sup>117</sup>.

Esta equação é melhor entendida quando se observa um exemplo gráfico. Considere a Figura 24.

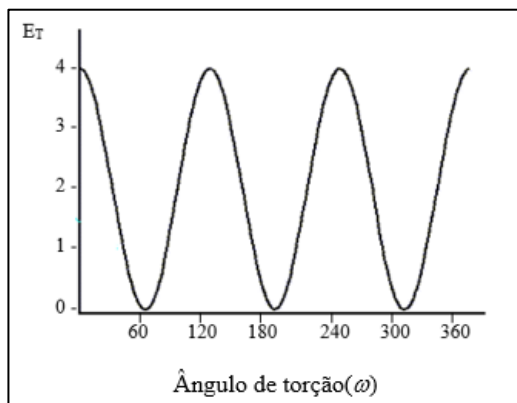


Figura 24. Exemplo de variação da energia torcional em função de  $\omega$ .

Na Figura 24, tem-se que  $V_n$  é igual a 4,  $n$  é igual a 3 e  $\gamma$  é igual a 0. Parâmetros únicos para a energia torcional são dados para cada quarteto de átomos ligados, baseados em seus tipos (Ex.: C-C-C-C, C-O-C-N, H-C-C-H, etc.) <sup>118</sup>.

Para a realização dessa torção existem abordagens fundamentais para a modelagem de sistemas químicos as quais destacamos as determinísticas e os modelos de simulações estocásticas <sup>92,119</sup>. Exemplos entre os estocásticos são: geometria de distância <sup>90</sup>, redes neurais <sup>120,121</sup>, algoritmo genético <sup>122</sup>, métodos de simulação (Monte Carlo e Dinâmica Molecular), entre outros. O grande problema desses métodos é que não há um ponto final natural para a busca conformacional. Em alguns casos, somente um pequeno subconjunto do espaço conformacional é explorado e a convergência do sistema não é garantida. Por outro lado, há métodos determinísticos, que mapeiam completamente o espaço conformacional. Estes são os chamados métodos de procura sistemática nos quais, para uma geometria inicial, os ângulos de torção são variados por incrementos regulares <sup>79,123</sup>. O número de conformações possíveis é dado pela equação 55:

$$\text{número de conformações} = s^N \quad (55)$$

na qual  $N$  é o número de ângulos com rotação livre,  $s$  é o número de passos, dados por  $360^\circ/\theta_i$  sendo o incremento de ângulos para o diedro  $i$ . O principal problema desse método

é a explosão combinatória, pois o número de conformações aumenta exponencialmente com o tamanho da molécula <sup>98</sup>. Essa dificuldade inerente ao referido método pode ser contornado como relatado na literatura <sup>79</sup>.

A aplicabilidade de cada um dos métodos é definida em função do sistema a ser estudado. De forma geral, a análise conformacional estocástica é recomendada para moléculas contendo anéis saturados, susceptíveis a torções intramoleculares. Para moléculas que apresentam rotação interna, a análise conformacional determinística é a mais indicada <sup>124</sup>. Para ilustrar melhor essa situação, podemos dividir o comportamento dos resultados em dois grupos: o que ocorre com moléculas flexíveis pequenas, que por mais que elas possam rotacionar, os ângulos de torção ainda formam um bom conjunto de coordenadas para que sejam perturbadas aleatoriamente e originar um bom resultado; para moléculas cíclicas e confinadas, uma perturbação de apenas um ângulo de torção levará, geralmente, a uma estrutura de mais alta energia que a que originou, seja porque esta torna-se mais tensa ou porque os átomos se chocam. Assim, os métodos estocásticos são principalmente úteis para pesquisar o espaço conformacional para sistemas flexíveis estendidos, mas não para moléculas confinadas, como proteínas e o DNA <sup>90</sup>.

Uma forma de tentar aprimorar esses resultados e criar uma zona de corte para as possíveis estruturas geradas é por meio de um gradiente, ideia semelhante a uma peneira. Os cálculos utilizando, principalmente, DFT apresentam contribuições para a energia eletrônica (termo de correlação de troca, por exemplo) e os gradientes resultantes são computados através de integração numérica em uma grade (*Grid*). Quanto mais densa/menor é a grade, mais preciso será o resultado em comparação com a avaliação analítica “exata” dessas contribuições. Dessa forma, os programas que fazem uso da DFT já tem algum tamanho de grade pré-definido, no caso do ORCA é o Grid2, mas os valores da grade podem variar como é mostrado na Tabela 3 <sup>125</sup>.

Tabela 3. Número dos gradientes, número de pontos da grade e observações		
Grid	Product Grid	Observação
1	50 pontos	Não recomendado
2	110 pontos	Padrão
3	194 pontos	-
4	302 pontos	Padrão para FinalGrid
5	434 pontos	-
6	590 pontos	-
7	770 pontos	-

A utilização de uma grade muito pequena pode resultar em convergência, mas pode produzir respostas erradas por permitir que estruturas com algum tipo de problema cheguem ao final do cálculo. Isso ocorre porque, além da permissividade elevada do gradiente, temos estruturas de alta energia contribuindo de forma acentuada para a distribuição populacional das possíveis estruturas. Dessa forma, a condução de uma parametrização é o mais recomendável, para que seja possível compreender qual seria o melhor gradiente em função do tempo computacional e se essa variação é significativa na obtenção dos resultados.

## 2. MÉTODO

O presente estudo foi realizado em duas etapas globais, sendo que em um primeiro momento foi feita a otimização com método semiempírico e posteriormente um *single point* com um DFT híbrido.

No experimento computacional, o estudo foi delimitado em três etapas globais:

(i) pré-otimização no *software* Avogadro v1.1.1 <sup>126</sup> utilizando o campo de força MMFF94 <sup>127</sup>; (ii) otimização das estruturas no *software* MOPAC2016 <sup>128</sup> empregando o método semiempírico PM6 <sup>114</sup>; (iii) *single point* no *software* ORCA V4.0.1.2 <sup>129</sup>, utilizando o DFT híbrido B3LYP <sup>130</sup> com a base 6-31G\*\* <sup>131</sup>.

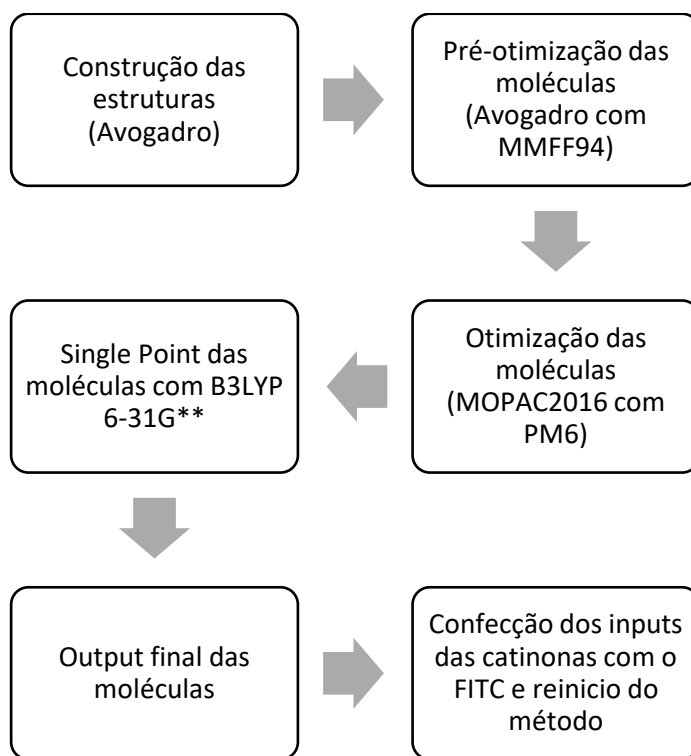


Figura 25. Esquema simplificado do método utilizado



## 2.1.PROCEDIMENTO COMPUTACIONAL

Em ambos os passos foi utilizado o *software* Avogadro v1.1.1 <sup>126</sup> para a confecção e visualização de todas as geometrias estudadas, além de usufruir de sua ferramenta para realizar as otimizações em mecânica molecular e, por fim, gerar os *inputs*. De forma mais específica, cada uma das moléculas passou por um processo de otimização da geometria, isto é, um processo com a finalidade de ordenar a geometria para agilizar o próximo passo que foi a otimização. Esse processo fez uso do campo de força *Universal Force Field* (UFF) <sup>132</sup>, que no Avogadro é, por *default*, o MMFF94 <sup>127</sup>. Esse passo foi inserido antes da otimização de geometria com o intuito de reduzir ainda mais o tempo computacional sem perder a qualidade do resultado.

Após o passo de pré-otimização foi gerado o arquivo de *input* para cada uma das moléculas e, posteriormente, para cada uma das moléculas com o FITC. O *software* MOPAC2016 <sup>128</sup> foi utilizado para a otimização de cada uma das moléculas e, posteriormente para a análise conformacional sistemática <sup>77,79</sup> das catinonas ligadas ao FITC. Esse último passo foi realizado torcionando os ângulos, como representado na Figura 26.

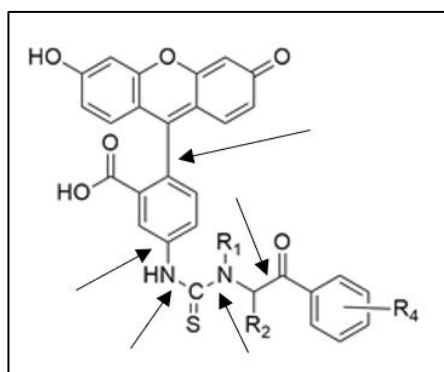


Figura 26. Complexo formado entre a catinona e o FITC com os ângulos a serem torcionados em destaque.

Nos ângulos indicados foi realizada a busca (escaneamento) na Superfície de Energia Potencial (*Potencial Energy Surface* – PES). Utilizando esse processo, as estruturas do FITC e dos respectivos complexos formados foram estudadas para assegurar o mínimo energético por meio de análise conformacional. Para esta análise foram utilizados os métodos semiempíricos AM1, PM3 e PM6.

Para essa busca, poderíamos ter optado por seguir dois caminhos de escaneamento: o primeiro envolve um método rígido, o qual poderíamos delimitar quais seriam os ângulos ou diedros rotacionados e a superfície seria construída em cima de cada energia para cada conjunto de conformações obtidas; o segundo método, e o qual optamos seguir, consiste em uma busca flexível, na qual todo o conjunto da molécula varia e em vez de contabilizamos a variação da energia por cada ângulo/diedro, fazemos uso do número de ciclos para atingir o conformação de mínimo <sup>82,117,129</sup>.

No passo de *single point* foi utilizado o *software* ORCA V4.0.1.2 <sup>129</sup>, no qual, inicialmente, foi realizado um estudo para determinar qual método seria o mais adequado para ser seguido. Dessa forma, realizamos diferentes tipos de cálculos para as cationas, a fim de compreender qual seria a base mais adequada para obter a menor energia. Para isso, o DFT híbrido B3LYP <sup>130</sup> foi escolhido por ser um método já consolidado na literatura. Junto com ele foram utilizados três tipos de base:

- a) SVP: conjunto de bases Ahlrichs duplo-zeta com funções de polarização <sup>133,134</sup>.
- b) TZVPP: conjunto de bases de Ahlrichs triplo-zeta com mais funções de polarização <sup>133,134</sup>.
- c) 6-31G\*\* ou 6-31G (d,p): conjunto de bases de Pople com funções de polarização para todos os átomos <sup>131</sup>.

Para os cálculos de otimização, foram utilizadas as dependências do Laboratório de Estudos Interdisciplinares Direito – Química da Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto. O computador utilizado conta com um processador da Intel(R) Xeon (R) CPU E3-1225 v5 @ 3.30GHz com memória RAM de 64GB e sistema operacional Windows x64. Os *single points* foram realizados nas dependências do CENAPAD (Centro Nacional de Processamento de Alto Desempenho de São Paulo) e nas dependências do referido laboratório.

### 3. RESULTADOS

#### 3.1. ANÁLISE CONFORMACIONAL

As catinonas aqui estudadas são resultado de um estudo conformacional prévio e estão de acordo com a estrutura cristalográfica <sup>40</sup>.

Como indicado nos métodos, os ângulos que foram torcidos em de uma forma sistemática ao longo de vários ciclos que só eram interrompidos pelo *software* quando atingia-se um ponto de mínimo de energia. Os resultados em cada ciclo utilizando cada um dos métodos estão presentes na Figura 27.

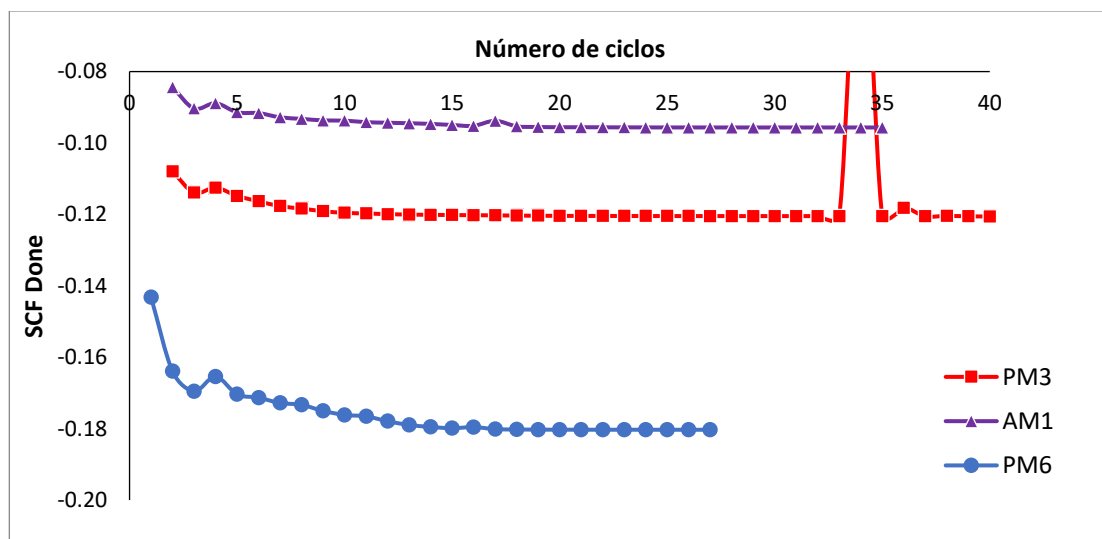


Figura 27. PES utilizando diferentes métodos Semiempíricos no MOPAC2016

Observa-se, na Figura 28, que com o modelo AM1 a estrutura ficou muito torcida e com a formação de um ângulo que aproximou muito o oxigênio da catinona com o enxofre do FITC, originando, possivelmente, os valores energéticos tão altos.

Entretanto, uma conformação mais linear, como utilizando o método PM3 também não foi tão favorecida. O que apresentou menor energia e ficou dentro do esperado utilizando os conhecimentos químicos foi com o PM6. Confrontando as duas conformações observadas nos outros métodos, visto que, observa-se o distanciamento do grupo cetona da catinona do enxofre do grupo tiosulfato do FITC, mas ao mesmo tempo mantendo a estrutura ligeiramente torcida como no PM3.

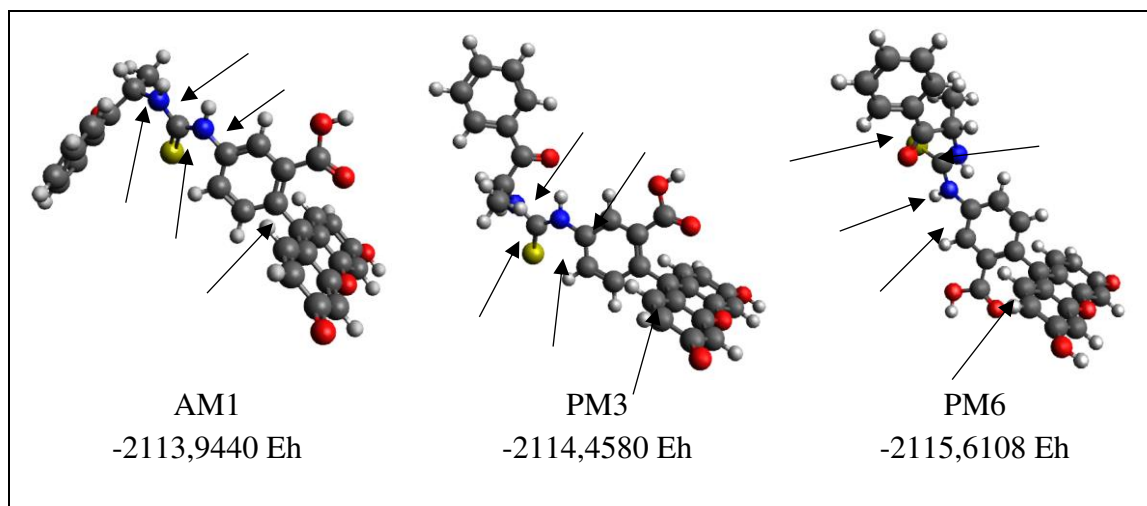


Figura 28. Estruturas obtidas da PES em cada um dos métodos semiempíricos.

A Figura 29 mostra com mais detalhes os ângulos torcidos para PM6

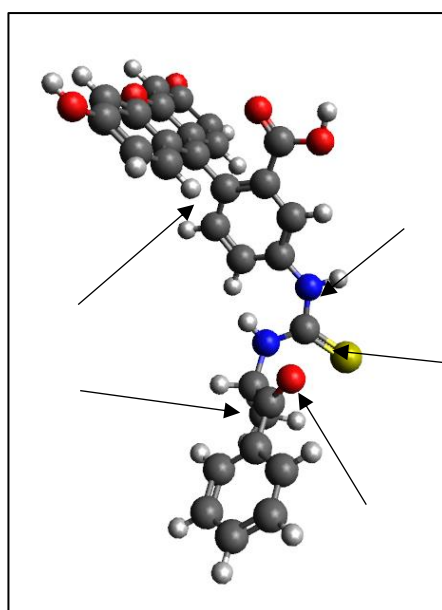


Figura 29. Complexo formado entre a catinona e o FITC com os ângulos torcidos indicados

### 3.2. AVALIAÇÃO DO GRADIENTE EMPREGADO

Para a condução dessa parametrização, foram utilizadas as quatro primeiras catinonas do sistema de estudo (c01, c02, c03 e c04), para que pudéssemos avaliar os padrões de comportamento das grades com o tempo computacional. Assim, variamos a grade de 1 à 7,

mantendo os outros parâmetros constantes, para determinar qual seria a melhor para a nossa finalidade.

Os arquivos de saída nos forneceram diversos dados, entretanto os que são mais significativos para nossa análise foram compilados na Tabela 4, sendo eles os valores de energia eletrônica, entalpia, energia de Gibbs, ZPE (*Zero Point Energy*) e dos modos imaginários, além do tempo computacional para a realização de cada um dos cálculos.

Devemos nos atentar a alguns pontos para a leitura da referida tabela, esses são, principalmente, os valores de ZPE, dos modos imaginários e do tempo.

Tabela 4. Parametrização do gradiente resultante das contribuições de energia eletrônica/Hartree						
	Energia eletrônica	ZPE	Entalpia	Energia livre de Gibbs	Imaginary mode	Tempo (min)
c01grid1	-479,1049	0,1836	-479,1040	-479,1477	1	10
c01grid2	-479,1067	0,1834	-479,1058	-479,1513	0	11
c01grid3	-479,1072	0,1834	-479,1062	-479,1517	0	13
c01grid4	-479,1075	0,1834	-479,1065	-479,1520	0	16
c01grid5	-479,1074	0,1834	-479,1065	-479,1520	0	21
c01grid6	-479,1075	0,1834	-479,1065	-479,1520	0	28
c01grid7	-479,1075	0,1834	-479,1065	-479,1520	0	38
c02grid1	-578,3152	0,1753	-578,3142	-578,3599	1	11
c02grid2	-578,3153	0,1752	-578,3143	-578,3616	0	11
c02grid3	-578,3161	0,1752	-578,3151	-578,3624	0	14
c02grid4	-578,3162	0,1752	-578,3153	-578,3625	0	17
c02grid5	-578,3162	0,1752	-578,3153	-578,3626	0	25
c02grid6	-578,3162	0,1752	-578,3153	-578,3626	0	31
c02grid7	-578,3162	0,1752	-578,3153	-578,3626	0	41
c04grid1	-518,3579	0,2121	-518,3570	-518,4027	1	13
c04grid2	-518,3597	0,2115	-518,3588	-518,4068	0	14
c04grid3	-518,3602	0,2115	-518,3593	-518,4072	0	17
c04grid4	-518,3605	0,2115	-518,3596	-518,4074	0	22
c04grid5	-518,3605	0,2115	-518,3595	-518,4074	0	29
c04grid6	-518,3605	0,2115	-518,3596	-518,4075	0	38
c04grid7	-518,3605	0,2115	-518,3596	-518,4075	0	51

A análise direta dos dados mostrou que a utilização do menor gradiente originou, em todos os casos estudados, modos imaginários de frequência, ou seja, a estrutura obtida não se encontrava em um estado estacionário no momento em que o cálculo foi finalizado. Isso corrobora com a indicação do próprio manual <sup>129</sup> que não sugere a utilização do gradiente menor, por permitir que o cálculo convergisse, mas não chegasse na estrutura de mínimo de energia.

Outro ponto que destacamos é o aumento gradual do custo computacional, pois nada nos seria útil em um cálculo extremamente exato com um custo computacional muito elevado, sendo que, com a utilização de um gradiente menor obtemos bons resultados. O Figura 30 mostra essa relação entre o tempo e a execução do cálculo.

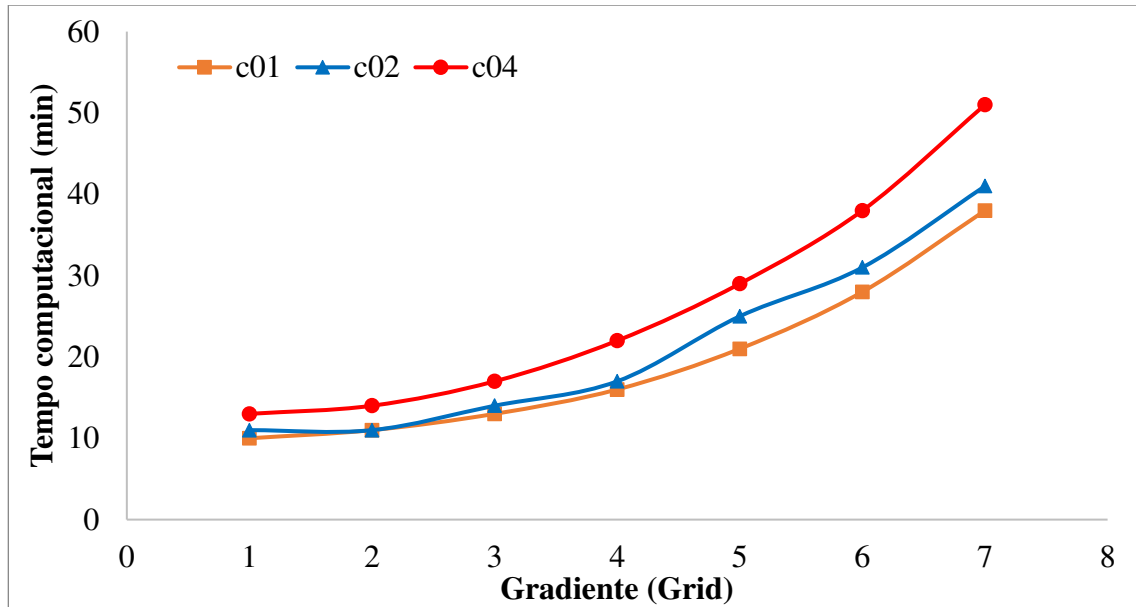


Figura 30. Gradiente utilizado versus o custo computacional

Por último, utilizamos o critério ZPE para a seleção do melhor gradiente, pois mostra a relação com um oscilador harmônico, além mostrar a diferença entre a energia mais baixa possível que um sistema de mecânica quântica pode ter e a energia mínima clássica do sistema<sup>135,136</sup>. Em um sistema quântico, a energia é relacionada com a oscilação do sistema e o número quântico, sendo que, no estado fundamental, essa energia mínima seria zero. Entretanto, pelo Princípio de Heisenberg, isso não ocorre, por haver uma incerteza mínima no momento dentro do sistema. Assim, esta energia seria algo residual e mínimo, ou seja, em uma região do espaço, se tirarmos todos os fótons (após retirar todo ar etc.), resta o vácuo com energia igual à energia de ponto-zero do campo eletromagnético. Portanto, conseguimos corrigir a energia de um sistema de moléculas, devido à capacidade de conseguimos mensurar a influência do vácuo no sistema e assim obter uma energia eletrônica que seja a mais próxima do estado fundamental, onde não haveria essas contribuições<sup>135-138</sup>.

Utilizamos os valores obtidos para ZPE contra o tempo computacional (Figura 31 – 33) para conseguir quantificar a influência dessa energia em nosso sistema e a partir de que gradiente essa oscilação torna-se relativamente estável.

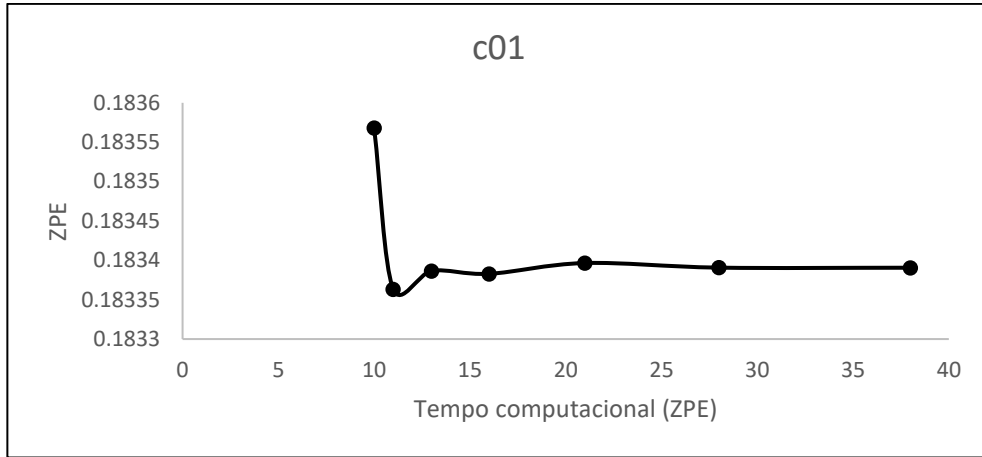


Figura 31. Tempo computacional versus ZPE para os valores obtidos para a c01

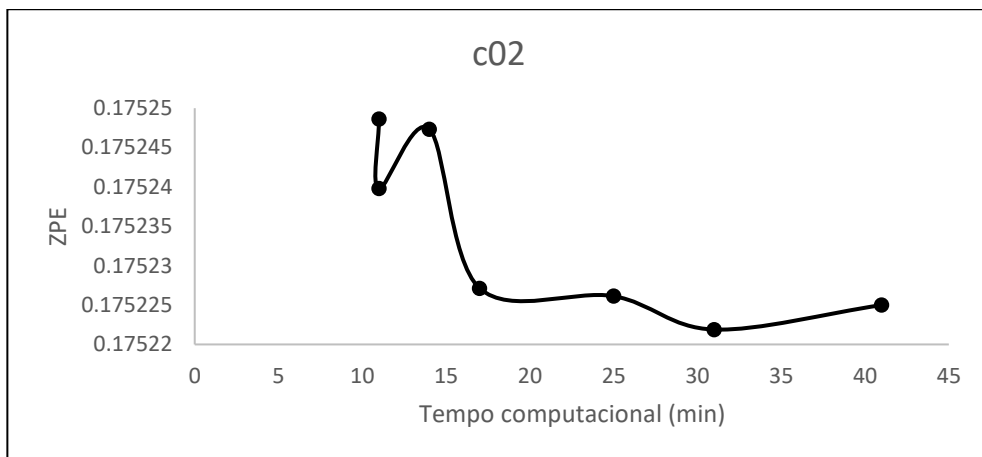


Figura 32. Tempo computacional versus ZPE para os valores obtidos para a c02

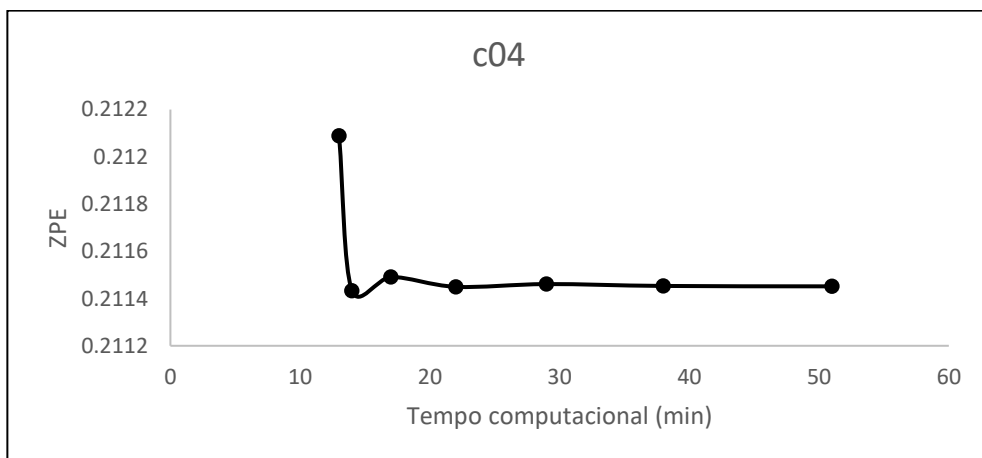


Figura 33. Tempo computacional versus ZPE para os valores obtidos para a c04

Assim, optamos por padronizar o Grid5 para nossos cálculos levando em consideração todos os pontos estudados e abordados sobre a influência do gradiente na obtenção dos valores de energia.

### 3.3. AVALIAÇÃO ENERGÉTICA DO FITC COM AS CATINONAS

A Tabela 5 apresenta os resultados para as catinonas em relação às energias de otimização. Foram utilizados métodos DFT puros e combinados com o semiempírico PM6. Neste último caso, as otimizações foram obtidas com o método semiempíricos e a estrutura otimizada foi submetida a um *single point* com o método B3LYP/6-31G\*\*. A combinação de métodos teve por objetivo diminuir o tempo de cálculo para a obtenção dos resultados.

Na primeira coluna temos os resultados com a base duplo zeta (Def2-SVP)<sup>133,134</sup>. Devido ao baixo desempenho dessa base somente algumas moléculas foram calculadas. A segunda coluna apresenta os resultados para a triplo zeta (Def2-TZVPP)<sup>133,134</sup>. Os resultados de energia foram ligeiramente mais altos que os obtidos na terceira e quarta coluna.

Tabela 5. Energia obtida para as catinonas estudadas em diferentes métodos/ hartree

	B3LYP/ def-2 SVP	B3LYP/ def2- TZVPP	B3LYP/6-31G**	PM6 + B3LYP/6-31G**
c01	-478,9128	-479,4514	-479,5705	-479,5656
c02	-518,1603	-518,7392	-518,8780	-518,8722
c03	-3052,0442	-3052,8933	-3050,6740	-3050,6686
c04	-578,0422	-578,7016	-578,8032	-578,7981
c05	-596,6689	-597,3341	-597,5068	-597,4969
c06	-557,4206	-558,0430	-558,1993	-558,1938
c07	-596,6764	-597,3421	-597,5155	-597,5095
c08	-632,5409	-633,2528	-633,4053	-633,3991
c09	-706,4661	-707,2635	-707,4073	-707,3968
c10	*	-746,5623	-746,7233	-746,7122
c11	*	-617,9904	-618,1106	-618,1046
c12	*	-558,0378	-558,1937	-558,1842
c13	*	-597,3415	-597,5150	-597,5057
c14	*	-746,5660	-746,7268	-746,7155
c15	*	-785,8649	-786,0428	-786,0308
c16	*	-714,0170	-714,2381	-714,2280
c17	*	-753,3208	-753,5594	-753,5496
c18	*	-823,9432	-824,1352	-824,1216
c19	*	-863,2418	-863,4510	-863,4367
c20	*	-902,5413	-902,7674	-902,7527
c21	*	*	-867,8854	-867,8745



A Tabela 6 apresenta a diferença energética obtida pela otimização feita com B3LYP/6-31G\*\* e por PM6 + *single point* com B3LYP/6-31G\*\*. A primeira coluna apresenta os valores em hartree e a segunda em kcal mol<sup>-1</sup>.

Tabela 6. Diferença energética entre PM6+B3LYP/6-31G** e B3LYP/6-31G**		
	$\Delta$ (PM6+B3LYP/6-31g** - B3LYP/6-31G**) /hartree	$\Delta$ (PM6+B3LYP/6-31G** - B3LYP/6-31G**) /kcal mol <sup>-1</sup>
c01	0,0049	3,0524
c02	0,0058	3,6233
c03	0,0054	3,3922
c04	0,0051	3,1848
c05	0,0099	6,2207
c06	0,0055	3,4425
c07	0,0060	3,7692
c08	0,0063	3,9306
c09	0,0105	6,5739
c10	0,0111	6,9455
c11	0,0061	3,7992
c12	0,0095	5,9766
c13	0,0093	5,8530
c14	0,0112	7,0534
c15	0,0119	7,4828
c16	0,0101	6,3677
c17	0,0099	6,1888
c18	0,0136	8,5312
c19	0,0143	8,9737
c20	0,0147	9,2389
c21	0,0109	6,8528

Se estivéssemos conduzindo um experimental em química analítica, para a determinação do erro do método seria necessário a reprodutibilidade dos valores das medições feitas de forma idêntica e assim um erro é estimado, calculando o desvio padrão entre as medidas. Para nosso caso em que realizamos experimentos computacionais ao repetir o cálculo, fazendo uso da mesma estrutura e palavras-chaves iniciais, devemos obter exatamente o mesmo resultado. Para que possamos estimar o erro relacionado a esses métodos é necessário comparar com as respostas experimentais, quando existirem, ou com cálculos muito mais rigorosos em suas aproximações<sup>139</sup>.

Essa discussão se faz pertinente nesse momento, pois como verificado na Tabela 6, a diferença entre o método combinado e o método puro apresentou resultado menor para o segundo caso. Entretanto, como ilustrado anteriormente, experimentos computacionais

apresentam erros em seus resultados que devem ser estudados. Para isso, existem inúmeros artigos e referências na literatura sobre estudos relacionados ao comportamento computacional de várias combinações de teorias e bases <sup>76,87,108,139</sup>. Em nosso caso, de acordo com as referidas literaturas, a combinação B3LYP/6-31G apresenta desvio médio: na energia total de 7,9 kcal/mol, no ângulo das ligações de 1,4° e no comprimento das ligações de 0,020 Å. Assim, justificando a variação encontrada e, posteriormente foi demonstrado que o método combinado reduziu o tempo de cálculo, além de resultar em um valor menor de energia eletrônica. A Tabela 7 agrupa os tempos computacionais requeridos para a execução dessa primeira parte dos cálculos.

Tabela 7. Tempo necessário para a execução de cada etapa dos cálculos			
	Otimização em PM6/ s	SP em B3LYP/6-31G/ min	Otimização em B3LYP/6-31G/ h
c01	13	25	14
c02	19	27	18
c03	17	554	-
c04	16	33	15
c05	29	52	20
c06	17	41	18
c07	18	50	17
c08	20	45	26
c09	23	46	44
c10	36	59	30
c11	21	35	16
c12	28	42	17
c13	30	51	20
c14	53	56	22
c15	55	70	21

Comparando os valores na Tabela 6, observa-se que a perda energética se torna pequena frente ao ganho de tempo computacional, uma vez que o erro é intrínseco ao método, não podendo ser descartado. Assim, o método combinado mostrou-se válido para o que se pretende nesse estudo; observa-se, ainda neste caso, que o método combinado apresenta menor energia do que B3LYP utilizado com que a base triplo-zeta.

Para confirmar que essas estruturas obtidas pela combinação dos métodos estavam em um ponto estacionário, fizemos uso das frequências vibracionais; caso a estrutura não estivesse em um ponto estacionário, obteríamos frequências imaginárias, caracterizadas por apresentarem valores negativos (ANEXO). Aliado a esse fator, temos os resultados provindos dos cálculos termodinâmicos que são encontrados comumente na literatura como: energia eletrônica, entalpia, entropia, energia livre de Gibbs (Tabela 8).

Tabela 8. Valores obtidos do cálculo termodinâmico para as catinonas hábeis a reação com FITC/ Hartree

	Energia eletrônica	Energia Térmica	Entropia Final	Energia livre de Gibbs	Entalpia
c01	-479,2614	-479,1074	0,0455	-479,1520	-479,1065
c02	-578,4624	-578,3162	0,0473	-578,3626	-578,3153
c03	-468,8276	-468,7963	0,0916	-468,8053	-468,7962
c04	-518,5382	-518,3605	0,0479	-518,4074	-518,3595
c05	-597,1030	-596,8779	0,0516	-596,9286	-596,8770
c06	-557,8299	-557,6283	0,0513	-557,6787	-557,6274
c07	-597,1158	-596,8898	0,0538	-596,9427	-596,8889
c08	-633,0040	-632,7982	0,0528	-632,8501	-632,7973
c09	-706,9776	-706,7898	0,0525	-706,8414	-706,7889
c10	-746,2630	-746,0515	0,0553	-746,1059	-746,0505
c11	-617,7391	-617,5692	0,0497	-617,6179	-617,5682
c12	-557,8203	-557,6197	0,0489	-557,6677	-557,6188
c13	-597,1119	-596,8874	0,0522	-596,9387	-596,8865
c14	-746,2664	-746,0540	0,0554	-746,1085	-746,0531
c15	-785,5518	-785,3156	0,0582	-785,3729	-785,3147

Além desses resultados, também obtivemos as seguintes correções: dispersão de Van der Waals, energias de vibração, rotação e translação térmica, além da energia não térmica (ZPE) (Tabela 9).

Tabela 9. Correções geradas no cálculo termodinâmico para as catinonas hábeis a reação com FITC/ Hartree

	Dispersão	Correção Total	ZPE	Entropia Vibracional	Entropia Rotacional	Entropia Translacional
c01	-0,0398	0,1937	0,1834	0,0127	0,0133	0,0194
c02	-0,0402	0,1863	0,1752	0,0140	0,0136	0,0196
c03	-0,1647	0,4785	0,4459	0,0523	0,0178	0,0214
c04	-0,0452	0,2229	0,2115	0,0147	0,0136	0,0196
c05	-0,0564	0,2815	0,2683	0,0176	0,0142	0,0198
c06	-0,0506	0,2522	0,2391	0,0176	0,0140	0,0197
c07	-0,0561	0,2821	0,2678	0,0198	0,0142	0,0198
c08	-0,0520	0,2578	0,2440	0,0188	0,0142	0,0198
c09	-0,0521	0,2398	0,2262	0,0183	0,0143	0,0199
c10	-0,0581	0,2695	0,2547	0,0208	0,0145	0,0200
c11	-0,0456	0,2155	0,2033	0,0160	0,0140	0,0197
c12	-0,0511	0,2517	0,2398	0,0153	0,0139	0,0197
c13	-0,0565	0,2810	0,2675	0,0182	0,0142	0,0198
c14	-0,0569	0,2693	0,2544	0,0208	0,0146	0,0200
c15	-0,0629	0,2991	0,2829	0,0233	0,0148	0,0201

Com o embasamento sustentado pelas propriedades e correções termodinâmicas, conseguimos conhecer melhor as respostas fornecidas pelo *software* e compreender a dimensão dos erros. Assim, com essas medidas asseguradas seguimos para o estudo que envolve o produto da reação com o FITC. Para que pudesse ser modelada, inicialmente buscamos a estrutura cristalográfica do FITC <sup>140</sup>. A Tabela 10 apresenta os resultados obtidos para o FITC sem estar ligado a nenhuma catinona e que foram utilizados para modelar o saldo energético entre os produtos e reagentes.

Tabela 10. Valores de energia e propriedades termodinâmicas para o FITC/ hartree	
	FITC/ hartree
Energia Eletrônica	-1635,2514
Energia Térmica	-1634,9601
Energia Livre de Gibbs	-1635,0233
Entalpia	-1634,9592
Entropia Final	0,0641
Dispersão	-0,1022
Correção Total	0,2913
ZPE	0,2724
Entropia Vibracional	0,0270
Entropia Rotacional	0,0163
Entropia Translacional	0,0208

Na Tabela 11 temos agrupados os resultados para os cálculos relativos as moléculas formadas a partir da reação entre o FITC com as catinonas referentes ao presente estudo.

Tabela 11. Valores de energia para os complexos formados/ hartree		
	B3LYP/6-31G**	PM6 + B3LYP/6-31G**
c01	-2115,6108	-2116,6695
c02	-2214,8111	-2215,8943
c04	-2154,8805	-2155,9661
c05	-2234,6259	-2234,5719
c06	-2195,3158	-2195,2871
c07	-2233,4586	-2234,6030
c08	-2230,0772	-2231,1963
c09	-2343,3084	-2344,4192
c10	-2382,5932	-2383,7810
c11	-2254,0648	-2255,1743
c12	-2194,1515	-2195,2608
c13	-2233,4431	-2234,5817
c14	-2421,8789	-2383,8048
c15	-2421,8795	-2423,0995

As catinonas de 16 a 21 tiveram que ser excluídas desse grupo porque para que a reação ocorra, o grupo amino precisa ter uma parte de elétrons livre para reagir com o carbono do grupo tiossulfato. Logo, apenas aminas primárias e secundárias estão aptas a reagir com o FITC. Na primeira coluna temos os resultados relativos à otimização com B3LYP/6-31G\*\* enquanto a segunda coluna apresenta os resultados relativo à PM6 + B3LYP/6-31G\*\*. Os valores estão em *hartrees*. Observa-se que, no caso dos complexos, a energia obtida para a combinação dos métodos foi melhor do que a obtida pelo DFT puro.

Assim, pela análise de todos os resultados apresentados nas Tabelas 5 – 9 optou-se por estudar o sistema pelo método combinado, pois é energeticamente adequado, apresenta estrutura compatível com a observada experimentalmente e demonstra uma boa eficiência quando comparamos com o método puro por gerar resultados mais rapidamente. Como resultado, temos as Tabelas 12 e 13 que apresentam os resultados energéticos para o produto da reação entre as catinonas e o FITC.

Tabela 12. Correções geradas no cálculo termodinâmico para o produto da reação /hartree

	Energia eletrônica	Energia Térmica	Entropia Final	Energia livre de Gibbs	Entalpia
c01	-2116,6695	-2116,1101	0,0936	-2116,2027	-2116,1091
c02	-2215,8943	-2215,3182	0,0958	-2215,4131	-2215,3172
c04	-2155,9661	-2155,8857	0,1022	-2155,9869	-2155,8847
c05	-2234,5719	-2234,6303	0,1004	-2234,7298	-2234,6294
c06	-2195,2871	-2195,8925	0,1028	-2195,9943	-2195,8915
c07	-2234,6030	-2234,5481	0,0987	-2234,6458	-2234,5471
c08	-2231,1963	-2231,7966	0,1000	-2231,8956	-2231,7957
c09	-2344,4192	-2344,0575	0,1039	-2344,1605	-2344,0566
c10	-2383,7810	-2383,5717	0,0984	-2383,6691	-2383,5707
c11	-2255,1743	-2155,6263	0,0970	-2155,7224	-2155,6254
c12	-2195,2608	-2195,8929	0,1010	-2195,9929	-2195,8920
c13	-2234,5817	-2234,0579	0,1038	-2234,1608	-2234,0570
c14	-2383,8048	-2383,3203	0,1063	-2383,4256	-2383,3193
c15	-2423,0995	-2423,1101	0,0936	-2423,4256	-2423,1091

	Dispersão	Correção Total	ZPE	Entropia Vibracional	Entropia Rotacional	Entropia Translacional
c01	-0,1591	0,4968	0,4635	0,0550	0,0175	0,0213
c02	-0,1605	0,4893	0,4551	0,0571	0,0175	0,0213
c04	-0,1827	0,5860	0,5483	0,0634	0,0174	0,0214
c05	-0,1758	0,5556	0,5189	0,0617	0,0174	0,0213
c06	-0,1814	0,5856	0,5478	0,0639	0,0176	0,0214
c07	-0,1659	0,5322	0,4963	0,0598	0,0176	0,0213
c08	-0,1774	0,5443	0,5075	0,0610	0,0176	0,0214
c09	-0,1839	0,5744	0,5362	0,0648	0,0177	0,0214
c10	-0,1709	0,5187	0,4831	0,0596	0,0175	0,0213
c11	-0,1768	0,5553	0,5110	0,0583	0,0174	0,0213
c12	-0,1823	0,5845	0,5474	0,0621	0,0175	0,0214
c13	-0,1842	0,5738	0,5354	0,0647	0,0177	0,0214
c14	-0,1923	0,6041	0,5645	0,0671	0,0177	0,0215
c15	-0,1591	0,4968	0,4635	0,0550	0,0173	0,0213

O próximo passo foi averiguar o comportamento energético da reação entre as cationas e o FITC. Para isso, realizamos a diferença entre o produto final (cationas ligadas ao FITC) e a somatória dos produtos (cationas e FITC). Se o resultado correspondente à subtração das energias fosse positivo, significaria uma tendência para a não ocorrência do produto. A Tabela 14 apresenta esses valores para a energia eletrônica de maneira exemplificativa, mas em todos os casos a tendência energética é a mesma.

	Energia cationas/hartree	Reagentes (cationas + FITC)/ hartree	Produtos (Molécula formalmente ligada)/ hartree	$\Delta$ (Produtos - Reagentes) / hartree	$\Delta$ (Produtos - Reagentes) / kcal mol <sup>-1</sup>
c01	-479,2614	-2114,5128	-2116,6695	-2,1567	-1353,3196
c02	-578,4624	-2213,7138	-2215,8943	-2,1805	-1368,2482
c04	-518,5382	-2153,7896	-2155,9661	-2,1765	-1365,7572
c05	-597,1030	-2232,3544	-2234,5719	-2,2175	-1391,5145
c06	-557,8299	-2193,0814	-2195,2871	-2,2057	-1384,0855
c07	-597,1158	-2232,3672	-2234,6030	-2,2358	-1402,9587
c08	-633,0040	-2268,2555	-2231,1963	37,0592	23254,7322
c09	-706,9776	-2342,2290	-2344,4192	-2,1902	-1374,3542
c10	-746,2630	-2381,5144	-2383,7810	-2,2666	-1422,2844
c11	-617,7391	-2252,9905	-2255,1743	-2,1838	-1370,3486
c12	-557,8203	-2193,0717	-2195,2608	-2,1891	-1373,6657
c13	-597,1119	-2232,3633	-2234,5817	-2,2184	-1392,0264

c14	-746,2664	-2381,5179	-2383,8048	-2,2870	-1435,0960
c15	-785,5518	-2420,8032	-2423,0995	-2,2963	-1440,9075

Os resultados dos cálculos, portanto, mostraram que há diminuição de energia no sentido da formação do produto esperado, indicando que a reação ocorre de forma espontânea. Entretanto, a c08 que apresentou um comportamento anômalo, que pode ser ligado ao processo de otimização do grupo metóxi-fenil que apresenta rotação no diedro. Todavia, em todas as outras estruturas foram observadas uma tendência energética favorável.

#### 4. CONCLUSÕES

No primeiro estudo mostrado nesse Capítulo, foi possível observar que o método semiempírico PM6 é adequado e o que resulta nas energias mais baixas para o sistema na avaliação da análise conformacional, com um tempo computacional de poucos minutos.

Em um segundo momento, quando avaliamos o *grid* a ser utilizado, pudemos compreender como essa palavra-chave influencia nos cálculos e como o tempo computacional é afetado. Como foi possível observar, aumentar para *grids* mais altos com o intuito de “assegurar” um bom resultado não é o caminho mais adequado para esse caso, visto que os valores originados não são alterados tão drasticamente como o custo computacional. Dessa forma, a opção utilizada para o *grid* oferece um resultado satisfatório em um tempo computacional hábil para a execução dos experimentos computacionais.

No último passo aqui estudado, observamos que o emprego desse conjunto de métodos desde o utilizado para resolução da PES quanto o método relacionado ao estudo da reação fora efetivo em descrever o sistema sem que houvesse um custo computacional demasiado. Esses resultados corroboram os resultados obtidos experimentalmente <sup>20</sup>, fornecendo detalhes estruturais complementares. A única ressalva foi para a c08 que, como descrito, apresentou um comportamento anômalo.

Portanto, podemos extrair dessa primeira parte que a reação proposta é energeticamente favorável, mas que devemos nos atentar que ela somente ocorre quando a amina terminal não for terciária, pois a ausência dos elétrons disponíveis no átomo de nitrogênio impossibilita que a catinona interaja com o carbono deficiente do grupo tiosulfato.



## **CAPÍTULO 5**

---

### **CÁLCULOS SOBRE A DETECÇÃO**

## 1. INTRODUÇÃO

### 1.1. OS REQUERIMENTOS CIENTÍFICOS DA LEI DE DROGAS

Para que a perícia, bem como a portaria que é pertinente mantenham-se atualizadas, são buscados, constantemente, novos métodos para detectar e identificar drogas ilícitas. De acordo com a Lei 11.343/2006, dois documentos são necessários para atestar a natureza e a quantidade da suposta substância ilícita, em momentos diferentes em caso de apreensão<sup>13</sup>.

**a) Laudo preliminar:** documento produzido para caracterização provisória da natureza da substância inquirida; os métodos analíticos utilizados são mais simples, geralmente colorimétricos. Possuem alta sensibilidade, mas não são específicos e podem ser encontrados resultados falso-positivos e falso-negativos.

**b) Laudo definitivo:** O laudo definitivo é aquele produzido por meio de metodologias mais robustas capazes de fazer uma identificação menos inequívoca da droga. Tem por objetivo confirmar ou não o laudo preliminar.

### 1.2. QUÍMICA DA DETECÇÃO E DA IMPORTÂNCIA PARA A LEI

A maioria dos testes colorimétricos usados atualmente para a detecção de drogas foi originalmente desenvolvido para fins farmacêuticos ou como ferramentas para a simples indicação, durante sínteses, se havia ou não a presença de certos grupos funcionais nas moléculas produzidas<sup>141</sup>. Devido a sua facilidade e rapidez em obter uma resposta preliminar, que começaram a ser empregadas para outras finalidades.

Os trabalhos periciais estão diretamente ligados ao combate às drogas. A busca de métodos mais adequados para detectar com maior eficiência, de forma simples e confiável<sup>142</sup> drogas ilícitas é algo que tem sido constante para que sejam feitas análises preliminares com maior confiabilidade. Assim, os testes colorimétricos são uma importante ferramenta para essa identificação preliminar *in loco*, mas possuem deficiências que devem ser contornadas.

A popularidade desses testes está ligada a simplicidade, rapidez, baixo custo e relativa sensibilidade para grupo de drogas específicos, além de estarem prontamente disponíveis e requererem poucos materiais <sup>143</sup>.

A maioria dos testes colorimétricos é bastante sensível para a droga que se propõe a identificar, sendo que são requeridas quantidades mínimas de amostra para obtermos uma resposta bem-sucedida. Essencialmente, eles são desenvolvidos e aplicados para fornecer apenas uma indicação da presença ou ausência de classes de drogas na amostra a ser testada e eliminar rapidamente as amostras negativas. Dessa forma, maximizam a probabilidade de um resultado “verdadeiro” e minimizam falsos positivos.

Embora sejam muitas vezes declaradas obsoletos por alguns, os testes colorimétricos têm seu lugar não apenas em *kits* de testes de campo para peritos e alfandegários, mas também como constituintes importantes de esquemas analíticos de laboratório. Mas vale lembrar que, apesar da boa sensibilidade, não são considerados suficientes para a identificação e para os resultados definitivos, são requeridos testes laboratoriais adicionais <sup>141</sup>.

O *Scientific Working Group for the Analysis of Seized Drugs (SWGDRUG)* fornece recomendações para os padrões mínimos de identificação de drogas apreendidas e dividiu as técnicas analíticas em três categorias: A, B e C, com base em seus respectivos poderes discriminatórios <sup>144-146</sup>:

- Categoria A – técnicas de alto poder discriminativo, incluem espectroscopia infravermelha, Raman e espectrometria de massa;
- Categoria B – combinação de técnicas como cromatografia acoplada a espectrometria de massa para obter análises confirmatórias de substâncias controladas, por exemplo, cromatografia gasosa - espectrometria de massa (GC-MS);
- Categoria C – técnicas de baixa discriminação, incluem testes colorimétricos, espectros de imuno-radiação e espectroscopia ultravioleta;

Na legislação brasileira, para a execução do teste preliminar pode-se fazer uso de técnicas colorimétricas. No entanto, para o laudo definitivo é necessário a confirmação por uma técnica de categoria A ou duas de categoria B.

Philp & Fu <sup>145</sup> demonstraram os principais testes para drogas ilícitas efetuados, bem como a composição e a periculosidade destes. A Tabela 15 apresenta esses dados.

Tabela 15. Composições dos testes colorimétricos mais usados na detecção de drogas ilícitas.		
Teste	Composição	Droga averiguada
Chen-Kao <sup>a, b</sup>	Solução de ácido acético (1% v/v); Solução de sulfato de cobre (1% v/v) e Solução de hidróxido de sódio (8% v/v)	Efedrina e norefedrina
Dillie-Koppanyl <sup>a, b, c, d</sup>	0,1g acetato de cobalto (III) em 100mL de metanol com 0,2mL de ácido acético glacial; 5mL de isopropilamina em 95mL de metanol.	Barbituricos
Duquenois-Levine <sup>a, b, c, d</sup>	2,5mL de acetaldeído e 2g benzaldeído para 100mL de etanol (95% v/v); Ácido clorídrico conc.; Clorofórmio.	Canabinóides em cannabis
Ehrlich's <sup>a, c</sup>	1g <i>p</i> -dimetilaminobenzaldeído em 10 mL de metanol após adicionar 10mL de ácido o-fosfórico conc.	Alcalóides de Ergot e LSD
<i>Fast Blue B</i> <sup>d</sup>	Sal <i>fast blue B</i> (o-diasidina diazóico, 1% w/v)	Canabinóides em cannabis
Cloridrato férrico <sup>a, b</sup>	8,25g cloridrato férrico hexahidratado em 100mL de água destilada.	Fenóis
Froehde <sup>a, b</sup>	0,5g ácido molibdônico em 100mL ácido sulfúrico conc.	Vários compostos aromáticos
Liebermann's <sup>a, b</sup>	1g nitrato de sódio/potássio em 10mL de ácido sulfúrico conc.	Fenol e anel benzênico substituinte
Mandelin's <sup>a, b</sup>	1g vanadato de amônio em 1,5mL de água, diluído em 100mL de ácido sulfúrico conc.	Anfetaminas e antidepressivos
Marquis <sup>a, b, c, d</sup>	1mL de formaldeído (40% v/v) em 100mL de ácido sulfúrico conc.	Teste de amplo espectro: Principalmente alcalóides de ópio e anfetaminas
Mecke <sup>a, b</sup>	1g de ácido selênico em 100mL de ácido sulfúrico conc.	Alcalóides de ópio
Scott's <sup>a, b, d</sup>	Tiocianato de cobalto (2% w/v) diluído 1:1 com glicerina; ácido clorídrico conc; clorofórmio.	Cocaína e metadona
Simon's <sup>b, c, d</sup>	2mL acetaldeído em 100mL de solução de nitroprussiato de sódio (1% w/v); Solução de carbonato de sódio (2% w/v).	Distingue entre aminas primárias e secundárias.
Zimmerman <sup>a, b, c</sup>	2-4-dinitrobenzeno (1% w/v) em metanol; solução de hidróxido de potássio (15% w/v).	Derivados de benzodiazepínicos e catinonas sintéticas.
Zwicker <sup>b, c, d</sup>	0,5g sulfato de cobre (II) pentahidratado em 100mL de água destilada; 5mL de piridina para 95mL de clorofórmio.	Barbitúricos

contem reagente: <sup>a</sup> corrosivo; <sup>b</sup> inflamável; <sup>c</sup> tóxico; <sup>d</sup> suspeito/possível de ser carcinogênico

Alguns testes colorimétricos são mais específicos que outros. Usaremos o exemplo da *cannabis* para ilustrar. O teste Duquenois-Levine é utilizado para um vasto espectro de substâncias orgânicas o que pode ocasionar um falso-positivo para canabinóides. Já o teste *Fast Blue B*, que também é utilizado para essa detecção, ocorre a formação de diazo-corante entre o sal e canabinóides. A diferença é que nele há uma combinação de etapas, onde há extração por solvente e posterior reação nessa fase. Essas duas etapas demonstraram ser

uma abordagem mais específica e confiável para a identificação presuntiva de produtos de cannabis <sup>141</sup>.

Assim, no cenário atual, onde há uma série de *spot tests* sendo utilizados para uma grande gama de drogas de abuso, a busca por reações específicas e seletivas para a constatação preliminar dessas substâncias são alvos desejados. Para o caso específico das cationonas alguns testes são recomendados pela UNODC, como o de Chen-Kao e o de Simon <sup>147</sup>.

### 1.2.1. TESTE DE ZIMMERMAN

As cationonas sintéticas foram o assunto da publicação mais recente do UNODC destinada a laboratórios de testes de drogas. Nesta recomendação, o reagente de Zimmerman é proposto como o teste colorimétrico mais adequado para a cationona sintética.

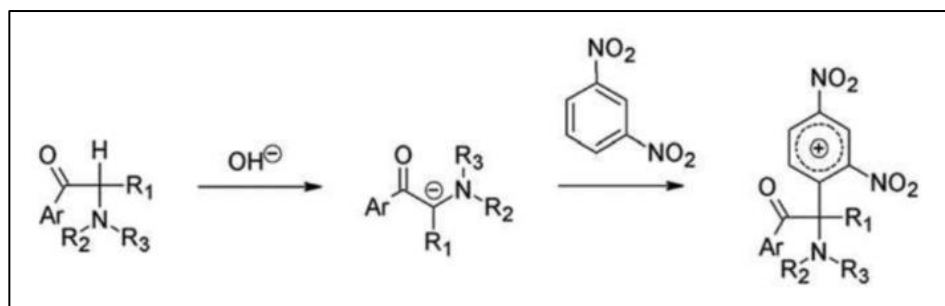


Figura 34. Exemplo genérico da reação do Teste de Zimmerman.

Alterações de cor imediatas foram observadas em 13 das 16 substâncias examinadas, e após 5 minutos, apenas uma cationona, bupropiona, não reagiu <sup>147</sup>.

### 1.2.2. TESTE DE CHEN-KAO

Consiste na formação de um complexo, do tipo quelato violeta, com o sulfato de cobre em meio alcalino. De acordo com o *Scientific and Technical Notes*, fornecido pela UNODC, esse teste é classificado como “seletivo” para phenylakylamines com grupos amino e hidrogênio vicinal.

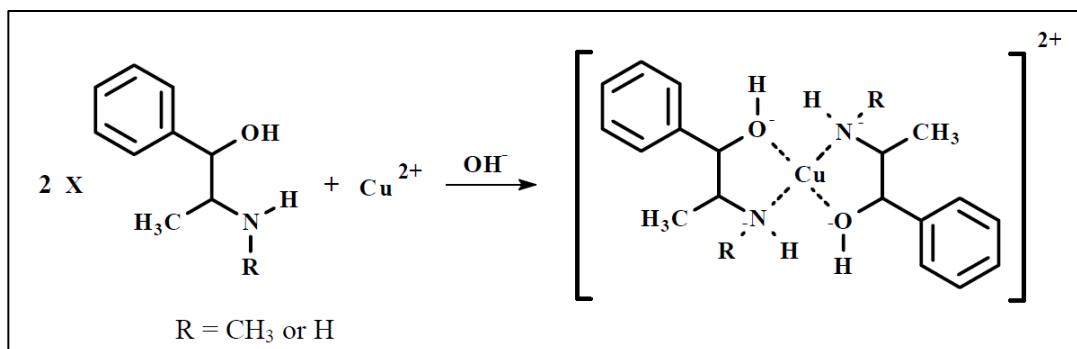


Figura 35. Exemplo genérico da reação do Teste de Chen-Kao

Outros compostos podem produzir complexos coloridos nesse teste; porém, frequentemente, originam com coloração azul. Aqueles que não forem estáveis na forma de quelato são rapidamente degradadas originando uma coloração laranja-marrom. Em um ensaio, de ilustração de utilização do teste, foram utilizados os compostos: efedrina, pseudoefedrina, catinona e metacatinona. Apenas os dois primeiros mantiveram a coloração violeta, os outros dois degradaram <sup>141,147</sup>.

### 1.2.3. TESTE DE SIMON

O teste consiste essencialmente em identificar alcalóides e aminas substituídas, originando uma solução de cor azul intenso devido a formação do complexo de Simon-Awe. O reagente de Simon é composto por uma mistura de nitroprussiato de sódio, carbonato de sódio e acetaldeído. O surgimento da coloração azul intenso utilizando o reagente com acetaldeído é considerado positivo para aminas secundárias. Esse teste já foi utilizado como “*pocketest*” para metanfetamina em urina em locais de consumo. Entretanto, quaisquer aminas secundárias, como dietilamina ou piperidina, podem apresentar coloração azul intensa, o que as difere é a intensidade. Quando utilizamos acetato, no lugar do acetaldeído, encontramos uma maior seletividade para aminas primárias, apresentando cor púrpura com anfetamina, mas não apresenta resultados para as catinonas utilizadas para exemplificação do método.

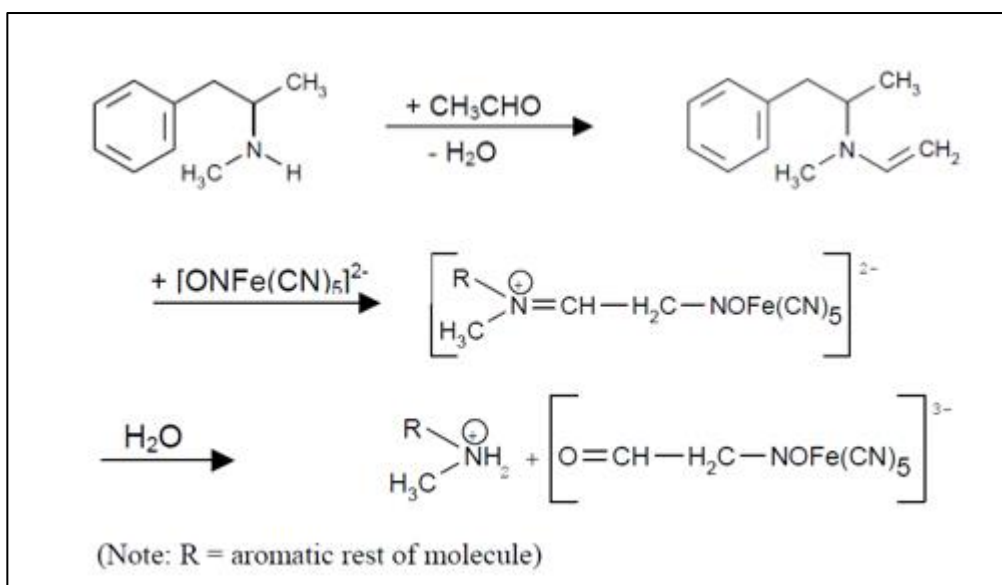


Figura 36. Exemplo genérico da reação do Teste de Simon

Quando posto para reagir com a catinona, origina uma solução marrom que subsequentemente se transforma em um precipitado branco. Enquanto que, quando colocado para reagir com a metacatinona a coloração inicial é azulada e dentro de 5 minutos torna-se marrom <sup>147</sup>.

#### 1.2.4. TESTE DE HINSBERG

Essa metodologia é mais comumente empregada em um nível acadêmico-educacional, sem relatos de utilização, na literatura, para a finalidade pericial. O emprego desse teste é para a identificação entre as aminas de uma molécula <sup>148</sup>. Com o produto da reação, temos as possibilidades de ser solúvel em meio básico (amina primária), insolúvel em meio básico (amina secundária) e não ocorrer reação alguma (amina terciária). O reagente de Hinsberg contém uma solução alcalina (hidróxido de potássio ou sódio) e cloreto de benzenesulfonilo <sup>149</sup>.

As reações a seguir são as que caracterizam cada uma das espécies, entretanto, ela também apresenta resultado positivo para grupos hidroxilas ativas em compostos, como em fenóis.

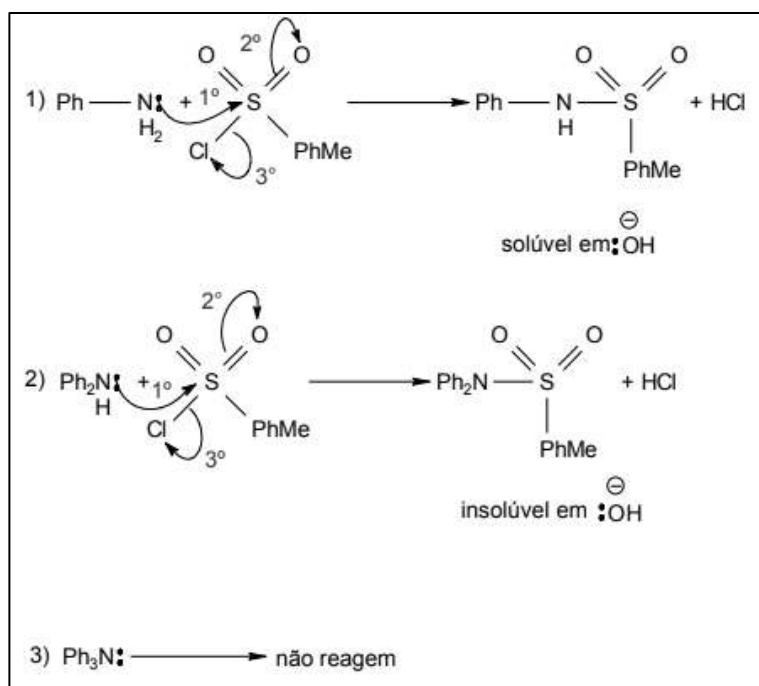


Figura 37. Exemplo genérico da reação do Teste de Hinsberg

### 1.2.5. TESTE DE SHANLIN FU *et al*<sup>150</sup>.

Este método, proposto por pesquisadores do *University of Technology Sydney (UTS)*, foi desenvolvido e validado para um conjunto de 44 cationas, apresentando resultado positivo para 39. O método consiste na redução do cobre (II) para cobre (I) do complexo neocuproína (*2,9-dimethyl-1,10-phenanthroline*) na presença da droga, seguido pela formação de um complexo amarelo-laranja com absorvância máxima a 453nm.

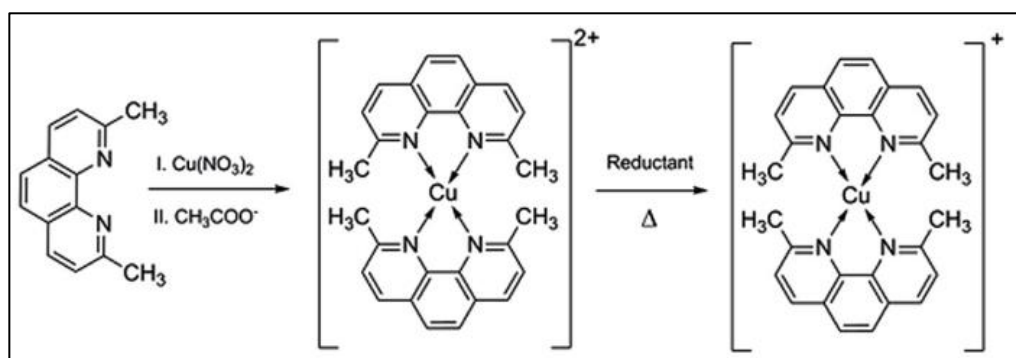


Figura 38. Exemplo genérico da reação do Teste de Shanlin Fu



Outras drogas recreativas também foram testadas, como adulterantes e pós brancos. Esse grupo de teste consistia de 83 substâncias, sendo que apenas 10 apresentaram resultados positivos semelhante às catinonas.

Diante dessas possibilidades de identificação, fica evidente que existem métodos para a determinação de aminas na literatura. Todavia, os métodos descritos até aqui, apresentam resultados positivos para uma grande quantidade de compostos que contêm em suas estruturas o grupo amino. Para a área pericial esse fator não acrescenta praticamente nenhum ganho na identificação de drogas, além do que a maioria deles foi desenvolvida há mais de duas décadas e desde então tem sido usada na prática (por exemplo, o *United Nations Drug Testing Kit* foi lançado em 1984). Seu escopo era originalmente limitado às poucas drogas significativas de abuso nos anos 1960/70, ou seja, ópio, morfina, heroína, cannabis, cocaína, barbitúricos e anfetaminas / metanfetamina <sup>141</sup>.

Quando analisamos o problema de identificação de catinonas sob a ótica de uma química analítica mais precisa, percebemos que os métodos descritos da literatura trazem consigo uma sofisticação e um conjunto detalhado de procedimentos que muitas vezes são adequadas apenas para a jurisdição de um laboratório acadêmico ou forense. Nas circunstâncias periciais *in loco*, não são de grande aplicabilidade para uma identificação preliminar rápida no local da apreensão <sup>71</sup>. Isso significa que, para a identificação de uma droga, esse conjunto de fatores permitem que os testes colorimétricos sejam usados em campo, como alternativa mais imediata para essas análises e possibilita que pessoas com pouca ou nenhuma noção prévia de química consigam realizar esses testes.

### 1.3. ISOTIOCIANATO DE FLUORESCÉINA

O isotiocianato de fluoresceína é a molécula de fluoresceína original funcionalizada com um grupo isotiocianato (N=C=S), substituindo um átomo de hidrogênio no anel inferior da estrutura <sup>21</sup>. Essa adição pode ocorrer na posição 5 ou 6 em relação ao análogo do dihidropirano (Figura 39), formando assim os isômeros de posição I- Figura 39(a), e II- Figura 39(b). A Figura 39(c) mostra uma outra forma encontrada do FITC que é originada por meio de uma reação intramolecular, na qual o oxigênio com uma densidade de carga negativa forma uma ligação com o carbono que apresenta uma densidade positiva <sup>22</sup>. Entretanto, o isômero I é o que apresenta maior facilidade em ser isolado e purificado, por isso é o mais acessível comercialmente e mais frequentemente utilizado<sup>23</sup>.

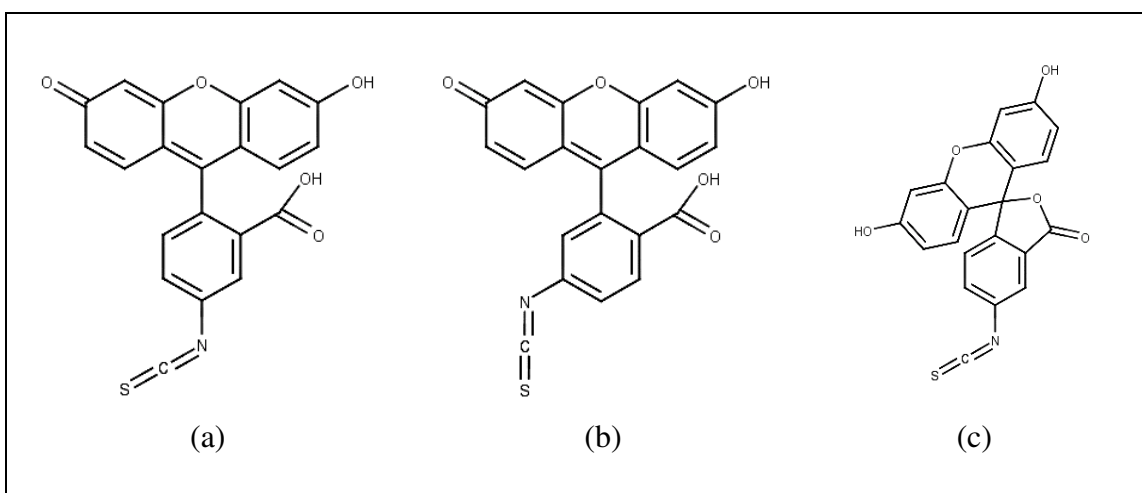


Figura 39. Estrutura dos isômeros de posição 5 (a) e 6 (b) e da reação intramolecular (c) do isotiocianato de fluoresceína <sup>24</sup>.

O grupo isotiocianato reage com grupos amino-terminal e aminas primárias em diversos compostos, como proteínas, anticorpos <sup>25,151</sup> e lectinas <sup>26</sup> indistinguíveis espectralmente, seja por comprimento de onda ou intensidade. Desta forma, reage com compostos biologicamente relevantes com a formação de uma ligação tioureia <sup>21</sup>. A ligação formada não acarreta alterações estruturais nem formação de intermediários, e ocorre rapidamente (Figura 40).

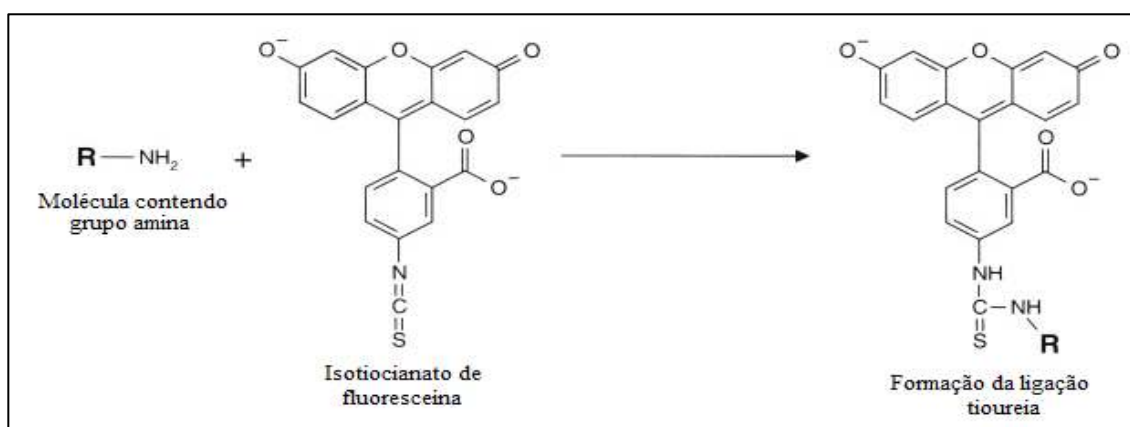


Figura 40. Esquema adaptado da formação do complexo FITC-amino terminal <sup>22</sup>.

## 1.4. CÁLCULOS DE ESTADO EXCITADO

A luminescência é o fenômeno de emissão de luz por alguma substância que se encontra em um estado eletrônico excitado <sup>152</sup>. Esse fenômeno é formalmente e didaticamente dividido em duas categorias, a fluorescência e a fosforescência, o que diverge é a natureza do estado excitado. A primeira categoria mencionada ocorre com a emissão de luz a partir de um estado excitado singleto, onde o elétron excitado não muda sua orientação de spin, continuando desemparelhado. Dessa forma, o retorno para o estado fundamental é permitido e ocorre a uma taxa tipicamente na ordem de  $10^8 \text{ s}^{-1}$  <sup>73,84,86</sup>.

A segunda categoria, a fosforescência, ocorre a partir da emissão de um estado excitado tripleto para o estado fundamental. Entretanto, o elétron que foi excitado muda sua orientação de spin quando comparado ao elétron que permaneceu no estado fundamental, ficando emparelhado com ele. Desse modo, origina uma transição proibida por spin, que tem uma taxa de emissão mais lenta, na ordem de  $10^3 - 10^0 \text{ s}^{-1}$ . Todavia, esse tipo de emissão não ocorre tão naturalmente, por haver processos de desativação <sup>153</sup>. Ambos os fenômenos luminescentes são descritos pelo Diagrama de Jablonski (Figura 41), que ilustra as diferentes formas envolvidas no processo de absorção e emissão da luz.

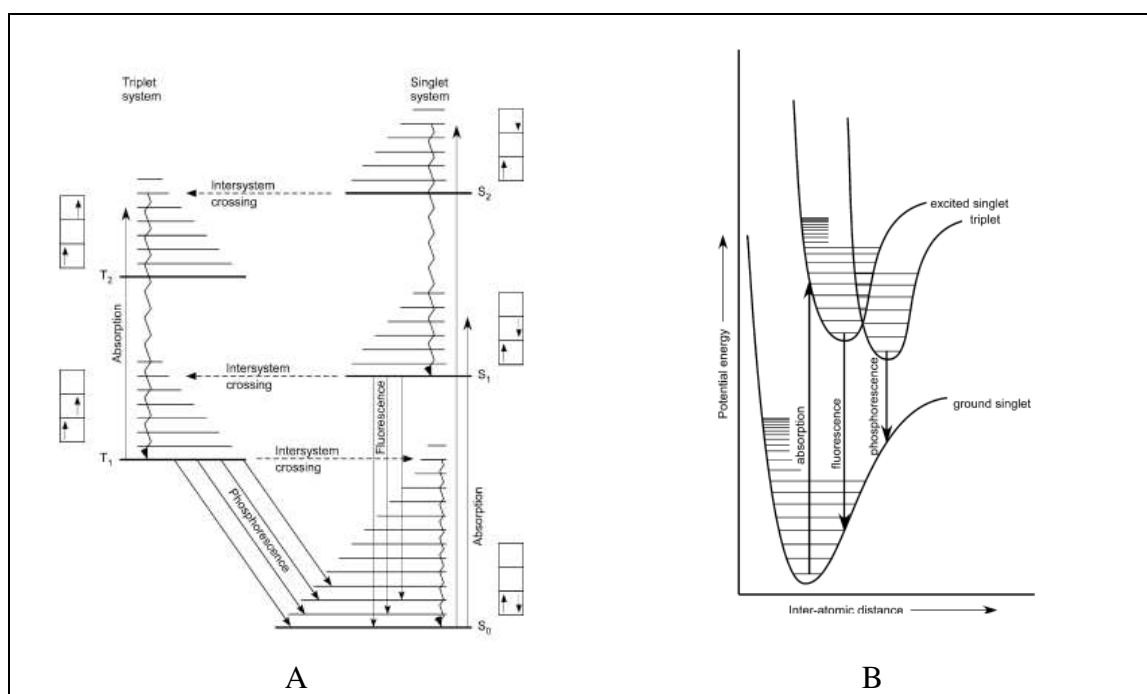


Figura 41. Diagramas de Jablonski (A) enfatizando os níveis energéticos singleto e tripleto; (B) enfatizando a energia potencial e as transições envolvendo absorção, fluorescência e fosforescência <sup>154</sup>.

Os fluoróforos são divididos em duas grandes classes, os intrínsecos, que correspondem aos que emitem luz de forma natural e os extrínsecos, que funcionam como sondas para que os compostos possam emitir luz na faixa do espectro visível ou em regiões próximas a ele. Dentro desse segundo grupo de fluoróforos, podemos citar a quinina <sup>155,156</sup>, a rodamina <sup>157</sup>, o bodipy <sup>158</sup> e a fluoresceína <sup>22</sup>.

Para que ocorram esses fenômenos, é necessário que haja absorção de energia. Nesse caso, a absorção molecular que é compreendida como a soma de outros três tipos de energia: a rotacional, a vibracional e a eletrônica. A energia rotacional está associada à rotação da molécula em torno do núcleo, em regiões de baixa energia como as micro-ondas e infravermelho. A energia vibracional está ligada mais diretamente à vibração dos átomos nas moléculas e ocorrem principalmente na região do infravermelho próximo, acompanhadas de transições rotacionais. Por último, a energia eletrônica está associada à distribuição dos elétrons em torno do núcleo do átomo e ocorrem nas regiões entre 110 e 750nm <sup>159-161</sup>.

Essa energia, que está relacionada à camada de valência é responsável pela excitação dos elétrons presentes nessa região, ocasionando a transição eletrônica que compreende, no espectro eletromagnético, à região do ultravioleta (Figura 42).

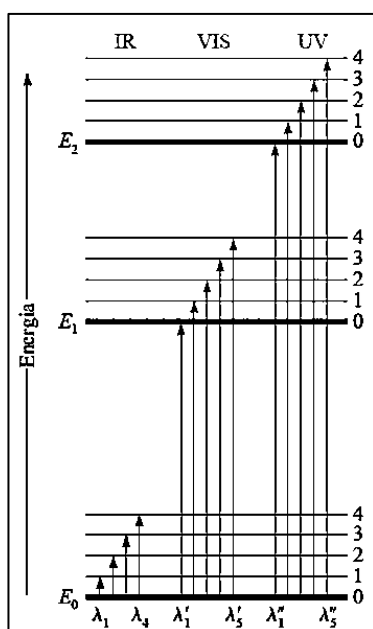


Figura 42. Esquema demonstrativo da quantidade de energia necessária para excitar um elétron e a radiação que pode proporcionar essa transição <sup>84,153</sup>.

O passo anterior de otimização da geometria tem um aspecto de crucial importância para quase todos os cálculos de estrutura eletrônica <sup>162</sup>, incluindo os de fluorescência.

Como é típico desses casos, a molécula tem uma determinada conformação no estado fundamental que pode ser modificada no estado excitado; a geometria do estado fundamental é perturbada ligeiramente para quebrar a conformação no início da otimização.

Dessa forma, utilizamos as moléculas em seu mínimo de energia, ou seja, utilizamos o arquivo de saída do ORCA o qual continha as moléculas já otimizadas e com todas as frequências positivas. Assim, foi possível calcular o espectro de fluorescência. Ele foi obtido por cálculos de DFT dependentes do tempo (TDDFT – *Time-Dependent Density Functional Theory*), que é utilizado para investigar propriedades espectrais.

O formalismo dos métodos que fazem uso do TDDFT é uma extensão da teoria do funcional da densidade (DFT): ambos compartilham as mesmas bases conceitual e computacional. Entretanto, os cálculos que envolvem TDDFT não são triviais, porque o potencial efetivo dependente do tempo do sistema em qualquer instante depende do valor da densidade em todos os tempos anteriores<sup>163</sup>. A fundação formal do TDDFT é o teorema de Runge-Gross<sup>164</sup> (1984) - o análogo dependente do tempo do teorema de Hohenberg-Kohn<sup>103</sup> (1964). Esse primeiro teorema mostra que, para uma função de onda inicial específica, existe uma superfície de energia potencial única entre o potencial externo e a densidade, ambas dependentes do tempo<sup>165-167</sup>.

Para tratar os estados eletronicamente excitados (EES – *electronically excited-states*) devemos entender que a natureza desse tipo de cálculo é dependente do tempo das ondas eletromagnéticas. Assumido que o estado fundamental (GS – *ground-state*) absorve idealmente. As equações 56 e 57 demonstram como calcular as energias de absorção e fluorescente, respectivamente.<sup>165</sup>

$$E_{\text{absorção}} = E_{\text{EES}}(R_{\text{GS}}) - E_{\text{GS}}(R_{\text{GS}}) \quad (56)$$

$$E_{\text{Fluorescência}} = E_{\text{EES}}(R_{\text{EES}}) - E_{\text{GS}}(R_{\text{EES}}) \quad (57)$$

Assim, a aplicação mais frequente do TDDFT ocorre no cálculo das energias dos estados excitados de sistemas isolados<sup>32,165,168</sup> e, menos comumente, em sólidos. Tais cálculos baseiam-se no fato de que a densidade de elétrons muda linearmente quando o potencial externo muda; dessa maneira, o sistema apresenta energias exatas de excitação.

## 2. MÉTODO

Essa parte do estudo foi realizada também em duas etapas, sendo que em um primeiro momento foram realizados os cálculos de excitação com TDDFT e posteriormente a diagramação dos espectros.

No procedimento computacional (Figura 42), o estudo consiste em apenas um passo de cálculo, uma vez que as estruturas já se encontram em uma conformação de mínima energia. Para isso, utilizamos em conjunto com as outras palavras-chave o termo TDDFT, com a especificação de gerar os 20 primeiros estados excitados. Para a construção dos *inputs* foi utilizado, novamente, o *software* Avogadro v1.1.1<sup>126</sup> e para o cálculo de excitação o *software* ORCA V4.0.1.2<sup>129</sup>, com o DFT híbrido B3LYP<sup>130</sup> com a base 6-31G\*\*<sup>131</sup>.

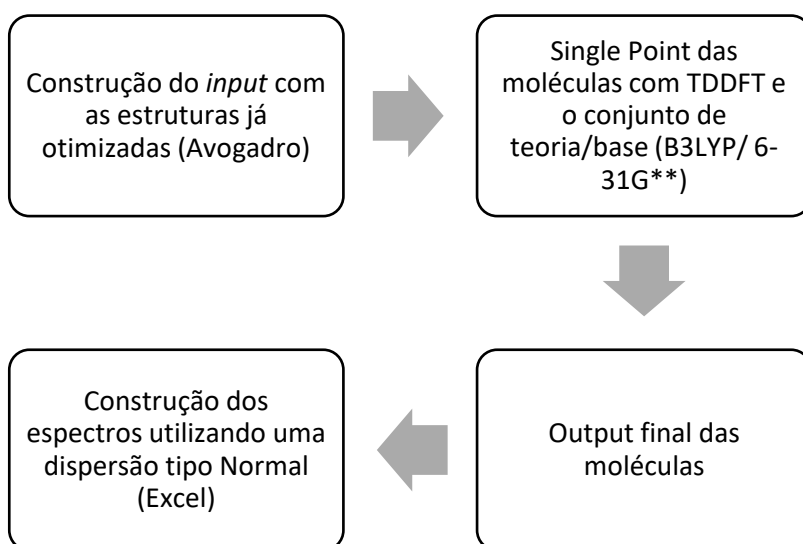


Figura 42. Esquema simplificado do método utilizado.

### 3. RESULTADOS

A Tabela 16 apresenta os valores das energias de excitação dos 20 primeiros estados excitados e as suas respectivas contribuições para o caso da c01, que será o exemplo utilizado para nossa discussão.

Tabela 16. Valores de energia para a transição para o estado excitado e a contribuição para a formação dos estados excitados.					
STATE 1			STATE 11		
E= 0,1426 au	3,879 eV	31288,9 cm <sup>-1</sup>	E= 0,2583 au	7,028 eV	56686,7 cm <sup>-1</sup>
39a -> 40 <sup>a</sup>	0,7279		35a -> 40a	0,8745	
STATE 2			STATE 12		
E= 0,1704 au	4,636 eV	37392,6 cm <sup>-1</sup>	E= 0,2691 au	7,322 eV	59052,2 cm <sup>-1</sup>
38a -> 40a	0,4341		34a -> 40a	0,5506	
STATE 3			STATE 13		
E= 0,1815 au	4,939 eV	39838,2 cm <sup>-1</sup>	E= 0,2740 au	7,455 eV	60128,4 cm <sup>-1</sup>
37a -> 40a	0,7517		32a -> 40a	0,5826	
STATE 4			STATE 14		
E= 0,1981 au	5,390 eV	43470,1 cm <sup>-1</sup>	E= 0,2764 au	7,521 eV	60658,6 cm <sup>-1</sup>
36a -> 40a	0,4379		39a -> 43a	0,8305	
STATE 5			STATE 15		
E= 0,2030 au	5,523 eV	44544,1 cm <sup>-1</sup>	E= 0,2805 au	7,632 eV	61553,9 cm <sup>-1</sup>
39a -> 41a	0,7150		33a -> 40a	0,3988	
STATE 6			STATE 16		
E= 0,2213 au	6,021 eV	48559,0 cm <sup>-1</sup>	E= 0,2899 au	7,887 eV	63615,3 cm <sup>-1</sup>
37a -> 42a	0,1031		35a -> 41a	0,9461	
STATE 7			STATE 17		
E= 0,2224 au	6,052 eV	48815,2 cm <sup>-1</sup>	E= 0,2922 au	7,952 eV	64135,1 cm <sup>-1</sup>
39a -> 42a	0,8226		37a -> 42a	0,3555	
STATE 8			STATE 18		
E= 0,2304 au	6,271 eV	50577,0 cm <sup>-1</sup>	E= 0,2972 au	8,088 eV	65235,7 cm <sup>-1</sup>
36a -> 41a	0,5289		31a -> 40a	0,2981	
STATE 9			STATE 19		
E= 0,2423 au	6,594 eV	53184,8 cm <sup>-1</sup>	E= 0,2978 au	8,104 eV	65360,6 cm <sup>-1</sup>
38a -> 42a	0,5665		38a -> 43a	0,7041	
STATE 10			STATE 20		
E= 0,2530 au	6,886 eV	55536,1 cm <sup>-1</sup>	E= 0,3020 au	8,218 eV	66284,3 cm <sup>-1</sup>
36a -> 42a	0,4810		32a -> 41a	0,7497	

As transições observadas são decorrência da excitação do orbital HOMO (*highest occupied molecular orbital*) para o LUMO (*lowest unoccupied molecular orbital*) e seus possíveis níveis energéticos. Quanto menor a energia necessária para a excitação, menor a distância entre HOMO e LUMO, logo, menor o salto de banda (ou *gap*). Entretanto, como exposto por Fukui <sup>169</sup>, em alguns sistemas moleculares o HOMO ou LUMO podem não ser

necessariamente adequados para uma dada reação. Dessa forma, para que a reação ocorra a utilização dos orbitais adjacentes ou qualquer um que apresente energia próxima ao necessário para ocorrer a reação pode ser utilizado <sup>170</sup> (Figura 44). Assim, a contribuição de mais de um orbital para o estado excitado se faz justificada.

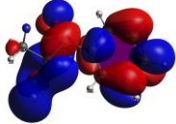
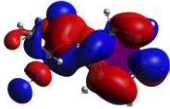
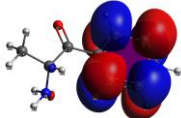

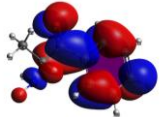
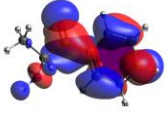

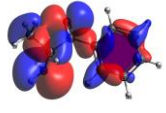

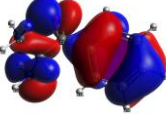
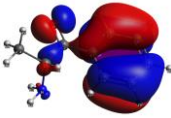
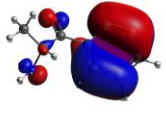
 <p>LUMO +2 E = +1,024 eV</p>	 <p>LUMO +2 E = +0,793 eV</p>
 <p>LUMO +1 E = -0.020 eV</p>	 <p>LUMO +1 E = -0.047 eV</p>
 <p>LUMO E = -1,408 eV</p>	 <p>LUMO E = -1,097 eV</p>
 <p>HOMO E = -6,429 eV</p>	 <p>HOMO E = -6,320 eV</p>
 <p>HOMO -1 E = -6,666 eV</p>	 <p>HOMO -1 E = -6,652 eV</p>
 <p>HOMO -2 E = -6,739 eV</p>	 <p>HOMO -2 E = -6,826 eV</p>
Estado Fundamental	Estado Excitado

Figura 44. Diferença entre as formas dos orbitais HOMO e LUMO nos estados fundamental e excitado.



A caracterização de cada um dos orbitais, de forma esquemática apresentada na Figura 44 ajuda a compreender como que os orbitais se modificam ao serem excitados e também ajuda a trazer à luz da discussão a importância de “pacotes específicos” de energia para que ocorram as transições entre orbitais. O retorno para níveis de menor energia, ou seja, para o estado fundamental ocorre com a liberação de uma energia específica para cada transição.

A Figura 45 exemplifica, para todo o conjunto estudado, como que a ligação do FITC influencia na distribuição energética dos orbitais. O primeiro conjunto de orbitais refere-se à distribuição energética para a c01 e a distribuição seguinte mostra ela ligada ao FITC, da mesma forma que a terceira coluna representa a c02 e a quarta a c02 com o FITC. A ordem segue até a c15 com FITC.

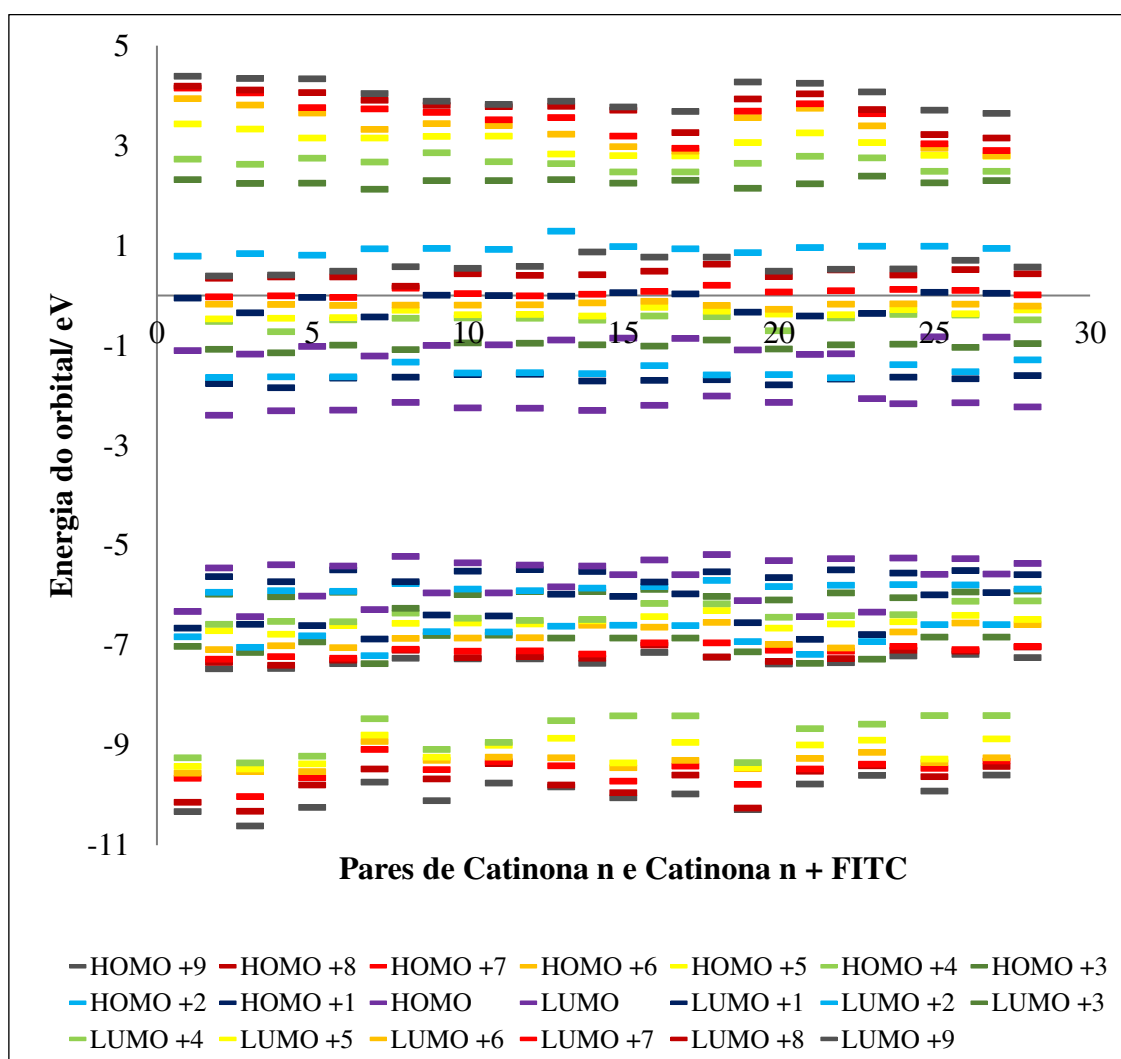


Figura 45. Representação esquemática dos orbitais moleculares para as cationonas do sistema de estudo. Cada duas colunas representam os resultados para a cationona individualmente e já ligada ao FITC (Catinona n e Catinona n + FITC, respectivamente)

Podemos observar que ocorre uma aproximação da energia dos orbitais, ou seja, o composto formado requer menos energia para excitar um elétron para o próximo orbital desocupado e esse processo é chamado de salto entre bandas. Corresponde a uma medida de excitabilidade da molécula para compreender como que essas moléculas se comportam ao interagir com o espectro eletromagnético (Tabela 17). Como resultado direto, teremos a necessidade de uma quantidade de energia menor para que os elétrons sejam promovidos a orbitais desocupados mais energético <sup>171</sup>.

Tabela 17. Salto de banda com e sem o FITC demonstrando numericamente o que foi ilustrado na Figura 45.			
Cathinone + FITC	GAP/eV	Cathinone	GAP/eV
c01+FITC	3.0603	c01	5.2226
c02+FITC	3.0809	c02	5.253
c04+FITC	3.1192	c04	4.9969
c05+FITC	3.0802	c05	5.0703
c06+FITC	3.1035	c06	4.9514
c07+FITC	3.1357	c07	4.9633
c08+FITC	3.1131	c08	4.9398
c09+FITC	3.0946	c09	4.7344
c10+FITC	3.1712	c10	4.7294
c11+FITC	3.1673	c11	5.0191
c12+FITC	3.1012	c12	5.2447
c13+FITC	3.0866	c13	5.2695
c14+FITC	3.1154	c14	4.7500
c15+FITC	3.1331	c15	4.7410

A partir dos dados da Figura 45 e Tabela 17 temos que a diferença entre os orbitais HOMO e LUMO é de aproximadamente 3eV, cerca de 69kcal/mol, o que resulta em um deslocamento da faixa de absorção do espectro para uma região menos energética e mais próxima do visível, por isso que em ensaios experimentais observamos uma coloração azul <sup>165,167</sup>.

Como produto final do conjunto de transições entre HOMO–LUMO teremos a Figura 45, esse representa o espectro de absorção para a c01, ou seja, o conjunto de transições observados na Figura 44 especificamente para essa molécula. Para as demais moléculas consultar o APÊNDICE. Dessa maneira mais sucinta, temos que o espectro gerado é proveniente de um decaimento energético de uma fonte; normalmente apresenta a forma de um gráfico que relaciona a potência relativa da radiação emitida ou intensidade em função do comprimento de onda ou frequência observada.

Entretanto, para a devida visualização do gráfico foi feita a realização de uma distribuição normal ou gaussiana dos valores <sup>172</sup>, pois no *output* esses são representados por um único número, não permitindo a visualização. Também foi utilizado um fator de correção. Os cálculos teóricos tendem a gerar resultados que são energeticamente superiores aos experimentais e, para contornar esse problema, há várias publicações envolvendo fatores de escala (*scaling factor*) para corrigir essas distorções. Esse fator é responsável por corrigir o problema de uma otimização da geometria imperfeita devido a efeitos de anarmonicidade que não considerados <sup>173</sup>. Como a utilização da espectroscopia teórica é uma área de interesse para diversos órgãos governamentais e acadêmicos, a parametrização é algo que deve ser levada em consideração. Para nosso estudo, utilizamos para calcular TDDFT o funcional B3LYP e a base 6-31G\*\*.; nesse caso, o fator de correção é 0.99 <sup>33</sup>. A Figura 46 demonstra o espectro obtido para o FITC sem estar ligado a nenhuma catinona.

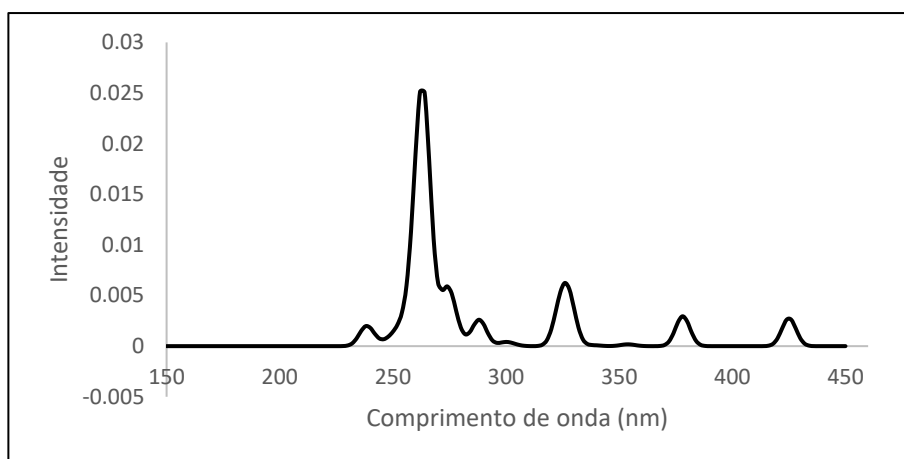


Figura 46. Espectro emissão obtido para o FITC.

Seguindo o mesmo método, confeccionamos todos os respectivos espectros para as catinonas aqui estudadas. A Figura 47 ilustra apenas para a c01 o espectro obtido sem estar ligada inicialmente ao FITC. O restante encontra-se no APÊNDICE.

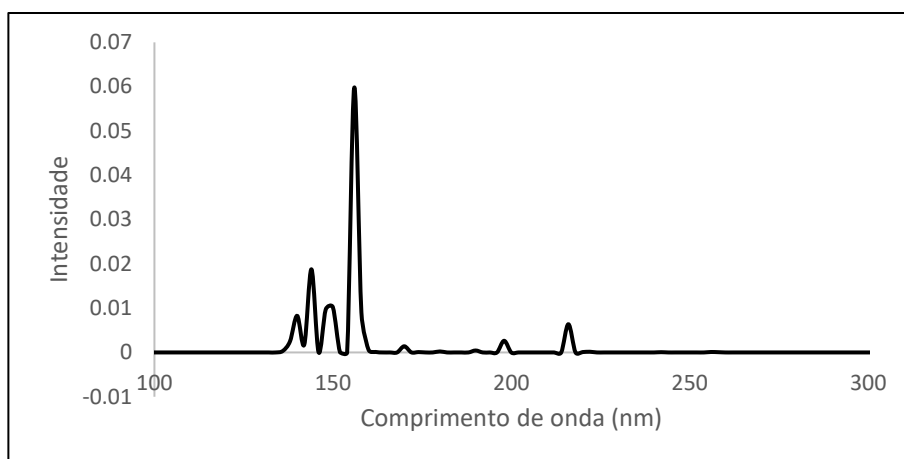


Figura 47. Espectro de emissão obtido para a c01.

O método teórico evidencia que a c01, como as demais cationonas, apresentam um deslocamento do espectro de absorção para comprimentos de onda na região do ultravioleta (100 – 400nm) <sup>125</sup> e esse fato é demonstrado experimentalmente <sup>20,33</sup> não somente para as moléculas aqui estudadas, mas para várias outras também classificadas como cationonas. O gráfico apresenta um conjunto das intensidades variando com o comprimento de onda, mas o que é utilizado em técnicas experimentais é apenas o pico em que há maior intensidade de emissão para que seja possível observar o fenômeno.

Após a reação se consumir, a nova molécula é formada e apresenta novas características não somente estruturais, mas também há alterações em como ela interage com a luz em seus diferentes comprimentos de onda. A característica aqui observada é a diminuição da energia entre os orbitais moleculares, como mostrado na Tabela 16, isso se deve à presença da porção aromática do FITC que consegue alocar de maneira mais efetiva a carga, devido às suas conjugações.

Dessa forma, o espectro ilustrado na Figura 46 é deslocado para uma absorção mais próxima da região do ultravioleta fazendo com que haja necessidade de menor energia para a excitação e a emissão proveniente desse evento seja melhor observada e possível de ser caracterizada. Logo, o espectro da cationona c01 após reagir com o FITC é apresentado na Figura 48.

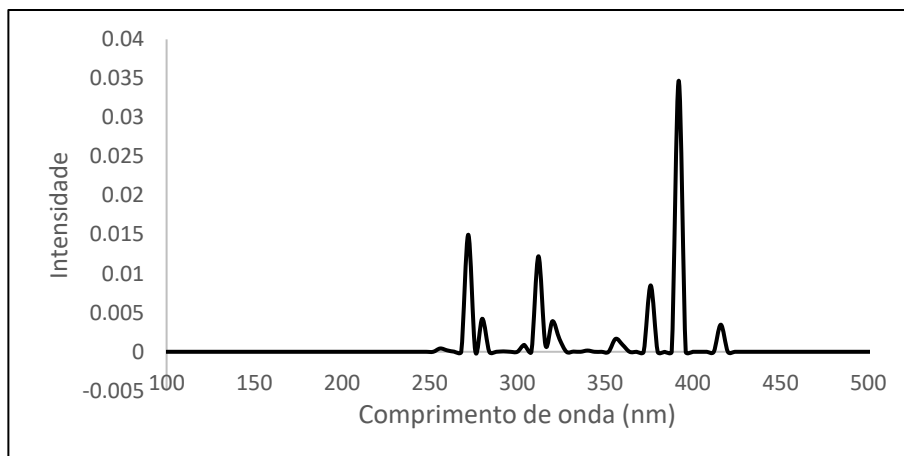


Figura 48. Espectro de emissão para a c01 ligada a um FITC.

A viabilidade da reação, as suas características e possibilidades foram demonstradas no Capítulo 4. Neste momento, o intuito foi demonstrar por meio da Figura 45 a aproximação entre HOMO e LUMO após a ligação do FITC a cada uma das respectivas catinonas e, mostrar de forma gráfica essa observação. Isso pode ser feito a partir da comparação entre as Figura 47 e 48: o primeiro mostrou como seria o retorno ao estado fundamental com a liberação de energia (emissão) na forma luminosa e o segundo teve o mesmo intuito, porém fazendo uso do produto da reação estudada.

O Figura 49 ilustra a sobreposição dos espectros obtidos para a catinona (c01) e para o produto da reação, evidenciando de forma mais exemplificativa os deslocamentos na faixa do espectro de todos os compostos que participaram da reação.

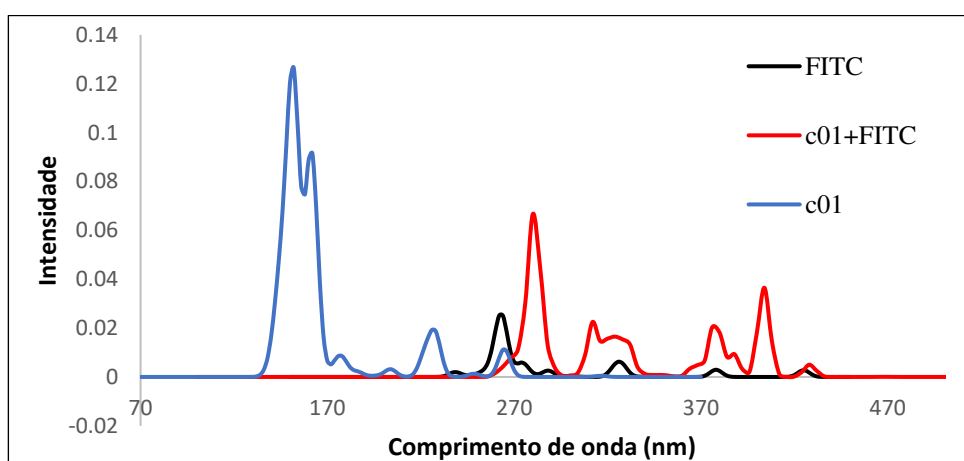


Figura 49. Sobreposição dos gráficos obtidos separadamente para FITC, c01 e c01+FITC.

### 3.1. ESTUDO DE CASO: COMPARAÇÃO ENTRE RESULTADOS TEÓRICOS COM ESTUDOS EXPERIMENTAIS

Com o intuito de comparar o desempenho dos resultados aqui obtidos, decidimos explorar dois artigos experimentais <sup>20,33</sup>. A comparação com o primeiro estudo experimental teve intuito de averiguar a ocorrência da reação por meio de métodos teóricos. Nesse caso experimental houve o desenvolvimento de um *microchip* capaz de detectar cationonas e anfetaminas utilizando o FITC como fluoróforo. No segundo estudo experimental que utilizamos a ideia foi comparar a resposta gráfica para a excitação e respectiva emissão. A fundamentação desse trabalho consistia em realizar a distinção entre um conjunto de cationonas. Para isso, seguimos o método demonstrado no Capítulo 4 para a otimização da estrutura e o do presente Capítulo para a confecção dos espectros. O primeiro estudo foi realizado levando em consideração as estruturas presentes na Figura 50; adicionamos a esse estudo as anfetaminas que são homólogas das cationonas <sup>20</sup>.

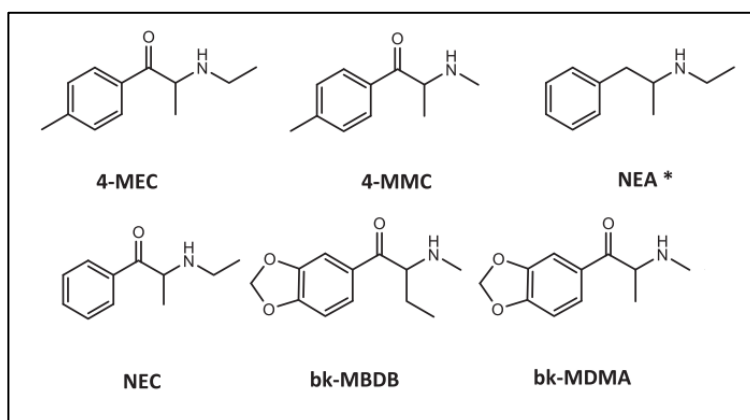


Figura 50. Esquema do sistema de estudo experimental <sup>20</sup>.

O que observamos com o início do trabalho, junto ao novo sistema de estudo, é que as moléculas presentes no referido artigo eram iguais a algumas do sistema de estudo deste trabalho. Logo, cinco cationonas e uma anfetamina já eram conhecidas, mas para ampliar o sistema e para fins de comparação, desenhamos as estruturas das respectivas cinco anfetaminas homólogas às cationonas. Dessa forma, delimitamos o sistema de estudo para um grupo final de cinco cationonas e cinco anfetaminas. Como o mesmo método de cálculo obtivemos as menores energias para o grupo de estudo empregando inicialmente a otimização em PM6 e posteriormente o *single point* com B3LYP/6-31G\*\*, tanto para os compostos livres, quanto para eles ligados ao FITC. O valor da energia do FITC utilizado

na soma das energias dos reagentes é o mesmo apresentado na análise conformacional, sendo este valor -1635.25143308Eh. Os resultados estão dispostos nas Tabelas 18 e 19.

Moléculas	Energia Isoladas	Soma FITC	Complexo
4mmc (c06)	-558,1938	-2193,4452	-2195,2871
bkmdma (c09)	-707,3968	-2342,6482	-2344,4192
bkmbdb (c10)	-746,7122	-2381,9636	-2383,7810
nec (c12)	-558,1842	-2193,4357	-2195,2608
4mec (c13)	-597,5057	-2232,7571	-2234,5817
a06	-484,1825	-2119,4339	-2121,3085
a09	-633,3861	-2268,6375	-2269,3254
a10	-672,7085	-2307,9599	-2308,6086
nea (a12)	-484,1747	-2119,4262	-2159,4272
a13	-523,4946	-2158,7461	-2160,6078

\*a = anfetamina homóloga das catinonas estudadas.

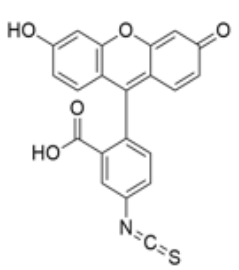
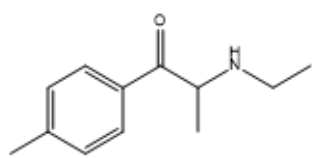
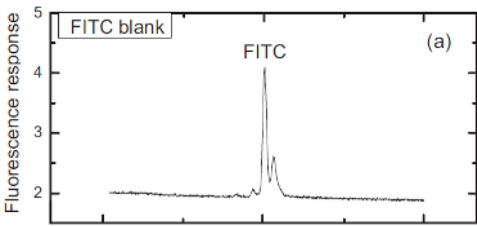
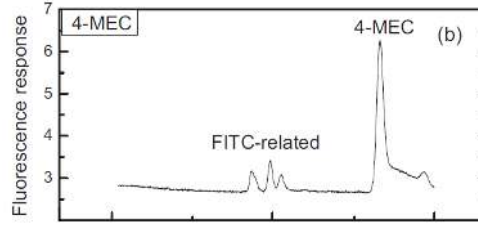
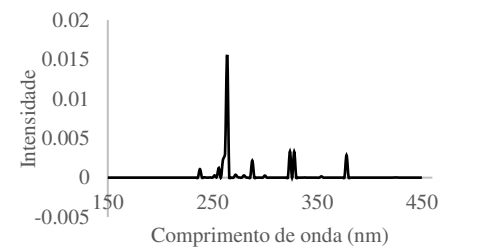
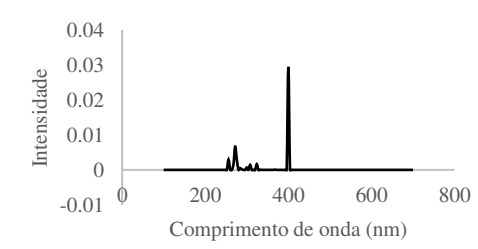
Moléculas	$\Delta(\text{produtos} - \text{reagentes})/$ Hartree	$\Delta(\text{produtos} - \text{reagentes})/$ kcal.mol <sup>-1</sup>
4mmc (c06)	-1,8418	-1155,7435
bkmdma (c09)	-1,7709	-1111,2679
bkmbdb (c10)	-1,8173	-1140,3879
nec (c12)	-1,8252	-1145,3005
4mec (c13)	-1,8246	-1144,9342
a06	-1,8745	-1176,2721
a09	-0,6879	-431,6753
a10	-0,6486	-407,0127
nea (a12)	-40,0010	-25100,7485
a13	-1,8617	-1168,2301

Todos os valores corroboram com os resultados obtidos no estudo central deste trabalho, no qual a diferença entre produtos e reagentes da reação estão na ordem de -1.1 hartree, ou aproximadamente 690 kcal.mol<sup>-1</sup>. No caso das anfetaminas estudadas a variação foi muito mais discrepante e, em um caso, demonstrou não reagir. A variação constatada para as catinonas nos oferece a indicação de que a reação ocorre, pois há uma diminuição da energia do sistema dos produtos em relação aos reagentes. Nesse contexto, pode-se dizer que os resultados teóricos convergem no mesmo sentido dos resultados experimentais na perspectiva do saldo energético.

Todavia, algumas ressalvas devem ser feitas para esse estudo: todas as catinonas estudadas têm um comportamento energético favorável para que a reação ocorra; algumas

anfetaminas apresentaram energias desfavoráveis ou com valores muito pequenos quando comparados com os outros valores obtidos; o teste realmente funciona como método de triagem, mas deve ser estudado de forma mais sistemática para a comprovação e para que não haja a abertura para possíveis falsos-negativos. É possível que haja uma certa seletividade do FITC para a diferenciação em cationas e anfetaminas. Se considerarmos que entre pares homólogos a única diferença é a existência de uma carbonila, esse fator é importante para que haja reação com o FITC. Um dos possíveis motivos seria uma maior eletronegatividade relativa ao nitrogênio amino nas cationas e, portanto, fazendo com estas fiquem mais susceptíveis à reação com o FITC.

Os resultados apresentados na Tabela 19 demonstraram que a reação é favorecida eletronicamente. As moléculas trabalhadas e publicadas no estudo de Roux et al.<sup>20</sup> foram estudadas quanto à possibilidade de detecção e distinguibilidade espectral. Nesse estudo que conduzimos foi demonstrado que há possibilidade de ambas as hipóteses. Na Tabela 20 foram compilados os espectros teóricos e experimentais do FITC sozinho e da cationa 4-MEC (c13) ligada ao FITC.

Tabela 20. Espectros teóricos e experimentais do FITC e da 4-MEC (c13) ligado ao FITC			
Molécula			
Espectro experimental <sup>20</sup>			
Espectro teórico			



Comparando os estudos, observamos que há um pico bem definido quando o FITC é analisado sozinho. Quando este reage com alguma amina primária ou secundária, observamos uma supressão da resposta fluorescente. Em decorrência, observamos o aparecimento de um novo pico, com intensidade maior e posterior ao registro da supressão. Isso ilustra uma correlação entre os estudos e uma aplicabilidade do estudo teórico.

No caso anterior foi apresentado o exemplo da detecção de uma catinona pura com o FITC. Todavia, a realidade das apreensões é diferente, pois a composição de cada tipo de comprimido varia e as únicas indicações para quem usa são as cores e o símbolo prensado. Os espectros apresentados na Figura 51 ilustram essa realidade e a capacidade de detecção do FITC entre catinonas diferentes.

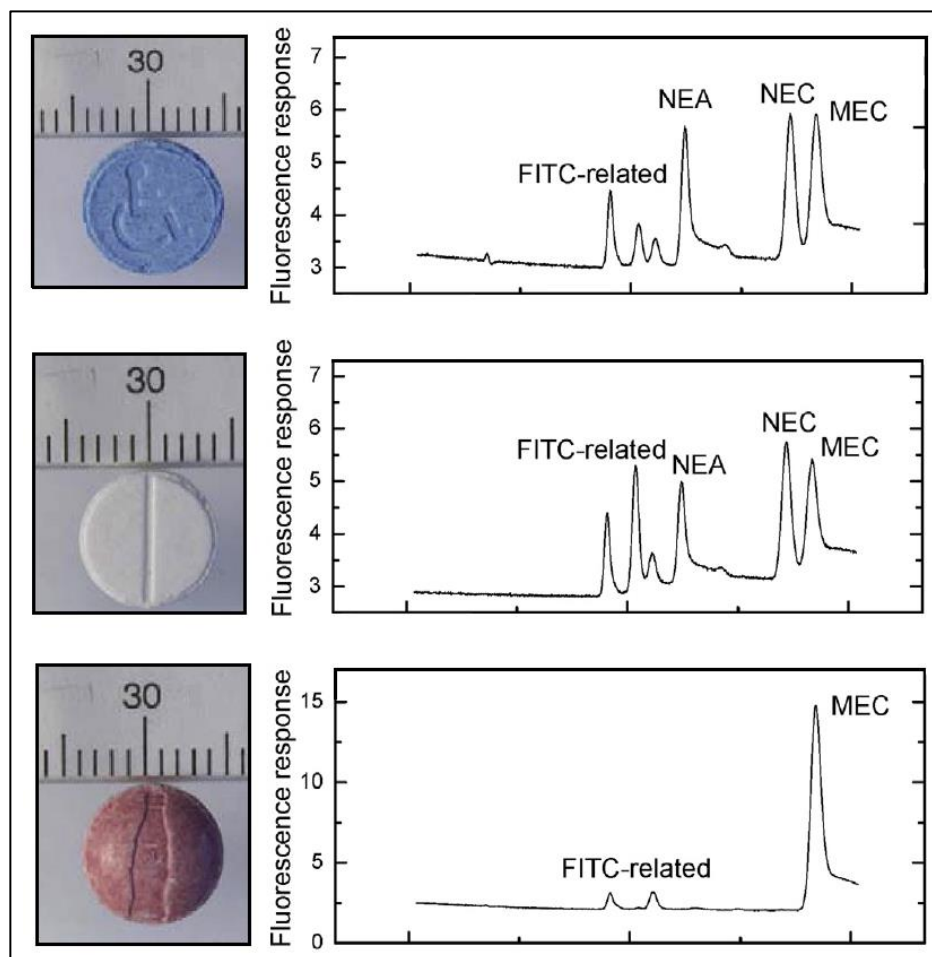


Figura 51. Comprimido contendo catinona e as respectivas respostas das detecções com FITC <sup>20</sup>.

A análise dos três comprimidos demonstrou que há uma distinção característica de cada catinona, pois cada um apresenta um tempo específico de decaimento luminescente.

Mesmo em uma matriz complexa, onde há mais de uma catinona presente, é possível realizar a identificação e predizer qualitativamente qual é a maioria de acordo com a intensidade fluorescente. O que reforça a aplicabilidade deste método.

No segundo caso averiguado <sup>28</sup>, o estudo experimental envolvia 43 derivados de catinona, sendo que as que são correspondentes ao estudo central desse trabalho foram destacados na Tabela 21. A segunda coluna mostra como elas foram nomeadas no artigo de referência:

Catinona teórica	Catinonas de referência <sup>28</sup>
c02	a1
c05	d1
c06	b4
c07	d6
c08	e
c09	f1
c10	i2
c11	c1
c12	b2
c13	d4
c14	i1
c15	k1
c16	j1
c20	n1
c21	o

Todos os espectros gerados por esse estudo também foram calculados usando Teoria do Funcional da Densidade Dependente do Tempo (TDDFT) com o funcional B3LYP e base 6-31G\*\*. Todos os espectros teóricos utilizaram o fator de deslocamento de 0,99 <sup>33</sup> valor esse otimizado para o sistema estudado experimental. Os resultados obtidos estão apresentados na Figura 52.

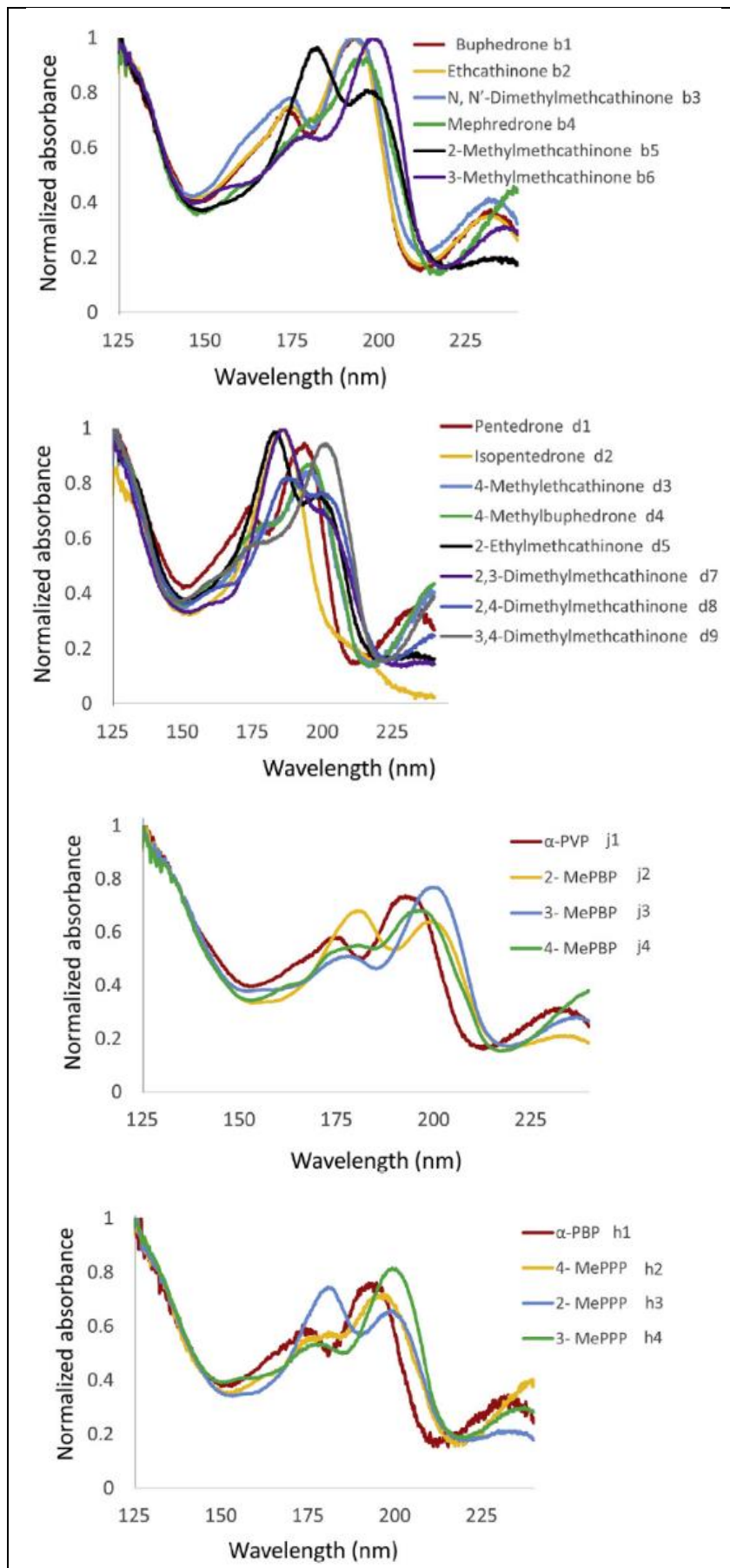


Figura 52. Espectros obtidos teoricamente no estudo utilizado como comparação<sup>28</sup>.

Observamos que o estudo destaca a faixa do espectro eletromagnético de 125 a 225 nm e nesse recorte é ocorrem as distinções entre as diferentes catinonas analisadas. Utilizando o mesmo fragmento do espectro confeccionamos os gráficos sobrepostos para a comparação entre os métodos.

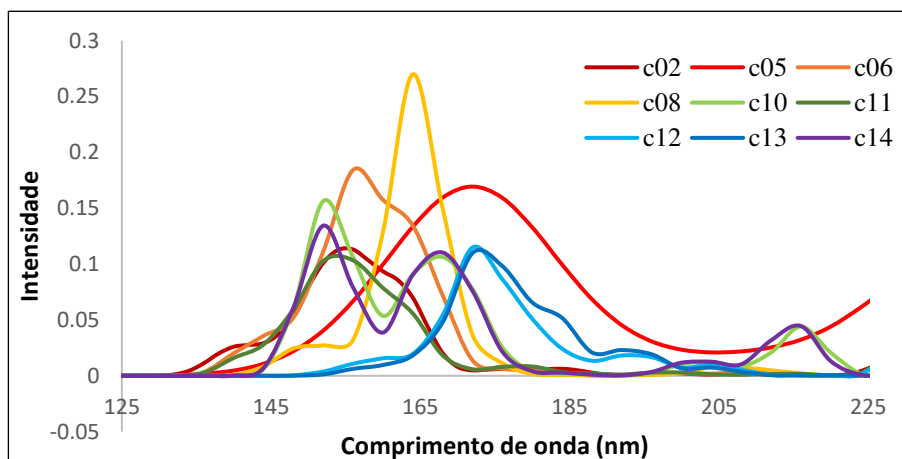


Figura 53. Combinação dos espectros das catinonas correlatas na faixa de 125-255nm

O comportamento dos espectros é muito similar, mostrando a correspondência desse estudo com o estudo já publicado no que diz respeito às faixas de comprimento de onda.

### 3.2. ESTUDO DE CASO: COMPARAÇÃO COM AMINOÁCIDOS

Uma questão a ser avaliada é se seria possível que o FITC reagisse com outros compostos que possuem amina adequadas para a formação da reação de complexação. A questão é relevante uma vez que a possibilidade energética da ocorrência de reações com aminoácidos poderia resultar em falsos-positivos, ocasionando respostas duvidosas para a identificação preliminar. Diante da legislação vigente, teríamos uma possibilidade de determinação errônea, o que fere diretamente questões pertinentes aos direitos humanos. Dessa forma, de maneira exploratória, conduzimos esse estudo para compreender apenas o caráter energético das reações envolvidas.

Para a condução dos experimentos computacionais escolhemos um grupo de estudo que possuísse compostos que fossem parte dos organismos como sendo provenientes da excreção de células, precursores de outras moléculas ou que estivessem presentes na alimentação e no cotidiano. Assim, a Figura 53 apresenta esse conjunto teste.

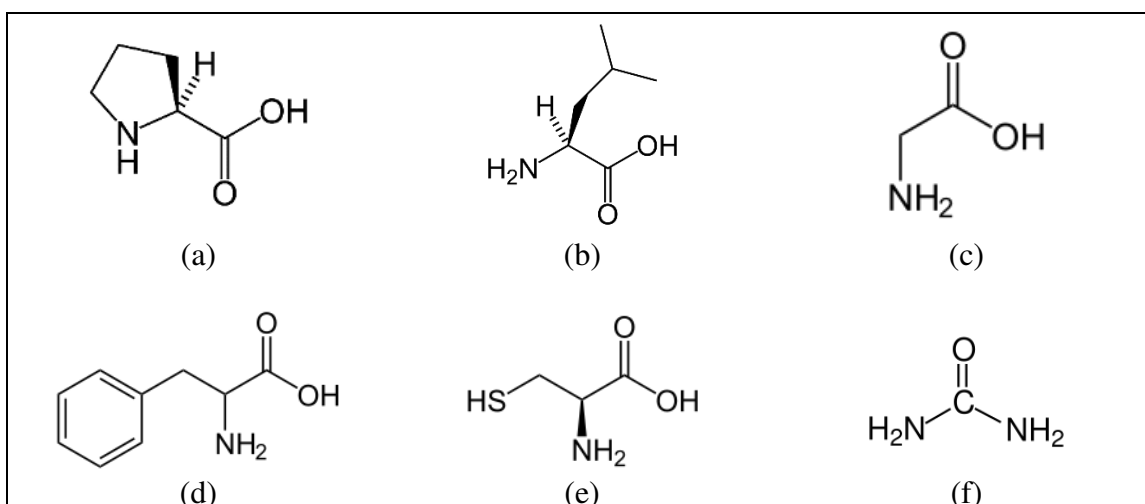


Figura 54. Representação do conjunto de estruturas estudadas: (a) Prolina (pro), (b) Leucina (leu), (c) Glicina (gli), (d) Fenilalanina (fen), (e) Cisteína (cis) e (f) Ureia.

A metodologia foi a mesma para os cálculos anteriores. O conjunto de resultados obtidos do procedimento computacional estão resumidos na Tabela 22.

	Eh (moléculas)	Eh (soma)	Eh (produto)	$\Delta Eh$ (produto - reagentes)	$\Delta E$ (produto - reagentes)/ kcal.mol <sup>-1</sup>
Prolina	-400,9624	-2036,2138	-2036,7554	-0,5416	-339,8349
Leucina	-441,4580	-2076,7094	-2077,2401	-0,5307	-332,9951
Glicina	-284,2944	-1919,5458	-1920,0775	-0,5317	-333,6226
Fenilalanina	-554,5217	-2189,7731	-2190,2930	-0,5199	-326,2181
Cisteína	-760,9986	-2396,2500	-2396,1088	0,1412	88,6242
Ureia	-225,1582	-1860,4096	-1860,9518	-0,5422	-340,2114

Neste caso, há um ganho energético menor do que aqueles observados para as anfetaminas e catinonas, exceto para a cisteína cujo resultado não foi favorável. No entanto, os resultados comprovam que para os aminoácidos a reação também é energeticamente favorável<sup>25,26</sup>. A preferência da reação pode ter alguns fatores relacionados às estruturas dos compostos analisados como os dados das cargas de Mulliken (Tabela 23) e a estabilidade do produto formado.

Tabela 23. Cargas de Mulliken para as aminas e carbonos alfa		
	N	$C_{\alpha}$
Prolina	-0,5173	-0,1919
Leucina	-0,5846	-0,3018
Glicina	-0,6131	-0,1703
Fenilalanina	-0,6094	-0,0551
Cisteína	-0,5674	-0,0595
Ureia	-0,5788	0,5622

A Tabela 21 demonstra os valores das cargas localizada no átomo de nitrogênio. O resultado obtido demonstra uma maior densidade negativa nesse átomo em todas as moléculas. Quando comparamos com a carga no carbono do FITC responsável pela ligação, encontramos um valor positivo de 0.4298. Ambos os fatos resultam na ligação, pois um há uma densidade de carga positiva (C - FITC) enquanto que o outro há uma densidade negativa (N - aminoácidos). Assim, quanto mais eletronegativo for o nitrogênio, maior é a probabilidade de detecção.

#### 4. CONCLUSÕES

Os métodos tradicionais para identificar aminas ficam restritos a respostas colorimétricas genéricas <sup>147,149,150</sup>. Não há uma especificidade que distingue de forma as diferentes aminas hábeis para reagir com eles. Temos meios de triagem para especificar se estamos diante de uma amina primária, secundária ou terciária, mas algo mais direcionado não foi encontrado, além do FITC.

Nesta parte do trabalho estudamos a eficiência na seletividade do FITC; os experimentos computacionais confirmaram observações experimentais tanto no que se refere aos espectros quanto no caso de viabilidade energética <sup>20,25,26,33</sup>.

No caso da identificação das catinonas, observamos que houve distinção entre as diferentes estruturas por seu espectro, mesmo que houvesse uma mistura delas, o que pode ser observado pela sobreposição dos espectros. Assim, respostas diferentes podem ser obtidas para catinonas diferentes.

Nos estudos exploratórios conduzidos, tivemos a afirmativa da concordância com o que é observado experimentalmente. No primeiro caso avaliado <sup>20</sup>, tivemos a intenção de verificar a possibilidade de reação do FITC com catinonas e anfetaminas. De forma geral, o FITC apresentou uma viabilidade energética maior para a reação com as catinonas; houve uma maior diferença negativa entre produtos e reagentes e esse fato evidencia a maior estabilidade das catinonas ligadas ao FITC do que as anfetaminas.

Do mesmo modo, no segundo estudo conduzido tivemos o intuito de explorar outras possíveis moléculas que pudessem oferecer um resultado de falso-positivo. Nesse grupo tivemos o cuidado de escolher moléculas que não fossem categorizados como substâncias ilícitas. Também nesse caso observa-se que as reações são, em sua maioria, favoráveis e também podem ocorrer.

Os resultados obtidos nessa parte do trabalho demonstram que é possível fazer a avaliação teórica de que a reação do FITC com os grupos de moléculas estudadas é possível de ocorrer.

Tanto pelos resultados teóricos quanto pelos experimentais a reação ocorre para todos os casos em que haja aminas primárias ou secundárias. Assim, a simples avaliação energética de ocorrência da reação não é suficiente para indicar a seletividade do FITC. No entanto, ela demonstrou que é mais favorável para que a reação ocorra com as catinonas do que com as outras espécies estudadas. Assim, pode-se dizer que ocorre de maneira preferencial para as catinonas do que para as aminas exploradas. Os espectros são essenciais para verificar qual espécie está realmente reagindo com o FITC <sup>20</sup>.

## **CAPÍTULO 6**

---

### **ESTUDO DA AFINIDADE RECEPTOR-LIGANTE**



## 1. INTRODUÇÃO

Como já evidenciado, durante a última década houve o registro de uma variedade de “*designer drugs*” ou NPS criadas e disponibilizadas no mercado de drogas recreativas <sup>175</sup>. Todas elas foram desenvolvidas como uma alternativa legal em relação às substâncias mais tradicionais. Na grande maioria dos casos, a estrutura química das NPS é baseada nas de substâncias ilícitas conhecidas. Isso se deve ao fato de que todas elas apresentam o objetivo de imitar os efeitos psicoativos das drogas tradicionais e isso é feito pela introdução de modificações estruturais sutis de modo a torná-las lícitas <sup>176</sup>.

Devido à velocidade de surgimento das NPS, o tempo hábil para execução de ensaios experimentais torna-se reduzido. Desse forma, muitas destas substâncias tiveram pouca ou nenhuma pesquisa com a finalidade de examinar os efeitos e riscos tanto a curto quanto a longo prazo para os consumidores <sup>175</sup>. Dados referentes à pureza ou à composição ainda são muito escassos na literatura acadêmica. Ainda assim, muitas vezes essas drogas não são vendidas em sua forma pura; geralmente são feitas misturas de NPS como: MDPV, cafeína, butilona, TFMPP (3-trifluorometilfenilpiperazina), lidocaína, 4-MEC, mefedrona, pFPP (para-fluorofenilpiperazina), BZP (benzilpiperazina) e MDPBP (3,4-metilenodioxia-pirrolidinobutiofenona) <sup>177</sup>.

Estudos relativos à potência desses compostos bioativos ou toxicidade são requeridos e necessários para todos os NPS. Para a obtenção desses valores é feita uma estimativa por meio de uma sequência de ensaios biológicos, onde a aplicação pode se estender desde a seleção de novos compostos químicos com um intuito terapêutico até a avaliação e reavaliação de suas eficácias. Eles podem ser categorizados em ensaios qualitativos, quantitativos e quantitativos <sup>178,179</sup>.

Os ensaios qualitativos têm a finalidade de selecionar e identificar substâncias químicas com alguma atividade biológica. Os quantitativos baseiam-se no surgimento ou não de uma determinada resposta em sistemas biológicos tratados com um composto bioativo, sem, no entanto, quantificar o efeito observado. Por meio destes ensaios também é possível determinar a dose mínima do composto. Já os quantitativos têm por objetivo a medida exata do efeito ou resposta desencadeada por um composto <sup>178</sup>.

Entretanto, pesquisas *in vitro* ou *in vivo* são muito dispendiosas e existem outras vias de obter resultados igualmente bons. Um ótimo exemplo desse longo tempo necessário para um estudo experimental completo são os medicamentos. Existem inúmeros medicamentos que tiveram que ser retirados do mercado devido à toxicidade não prevista

em ensaios pré e pós clínicos, tornando-se inaceitáveis; tais falhas podem ser custosas em relação a possíveis remediações de efeitos indesejados <sup>175,180</sup>.

Como alternativa, podemos citar os métodos baseados em computador, ou *in silico*, para fazer uma estimativa segura das propriedades físico-químicas e da toxicidade, mesmo antes da droga ser sintetizada <sup>180</sup>. Esses métodos abrangem uma vasta quantidade de ferramentas computacionais, como: os bancos de dados compartilhados que armazenam dados sobre produtos químicos, toxicidade e propriedades químicas; os diversos *softwares* para geração de descritores moleculares; as várias ferramentas para simulação de sistemas biológicos e dinâmicas moleculares; os pacotes estatísticos utilizados para a criação de modelos de previsão, dentre outros <sup>179</sup>.

Em linhas gerais, podemos dizer que os métodos computacionais têm por objetivo mimetizar, complementar e, quando necessário, suprir os testes *in vitro* e *in vivo* para minimizar a necessidade de testes em animais, reduzir custos <sup>175</sup> e o tempo dos testes <sup>181</sup>. No caso de políticas de redução de danos, a previsão tendência do potencial danoso pode fornecer elementos para uma avaliação de segurança <sup>182,183</sup>. Os métodos computacionais apresentam a vantagem, diante dos experimentais, de poder determinar diversas propriedades e de estimar a toxicidade de substâncias que ainda não foram sintetizadas <sup>179</sup>.

Para o emprego dessa metodologia uma vasta gama de *softwares* foram desenvolvidos, realizando diferentes abordagens, com diferentes aproximações e parametrizações experimentais <sup>184</sup>. Uma das mais consolidadas no meio acadêmico é o sistema de ancoramento ou, do inglês e mais usual, *docking*.

Este método tem sua base estabelecida na previsão da orientação de uma molécula em um sistema de forma a formar um complexo estável. A partir dessa informação é possível utilizá-la para prever a força de associação ou afinidade de ligação entre a molécula de interesse e um alvo específico. Dessa forma, conseguimos compreender a ação de uma droga e sua toxicidade comparando com os resultados obtidos experimentalmente <sup>185,186</sup>.

Dentre todos os modelos, podemos citar dois grandes conjuntos: os que fazem uso de algoritmos genéticos (GA - *genetic algorithm*) e os que se baseiam nas ideias Lamarkianas (LA - *lamarckian algorithm*). O primeiro utiliza ideias baseadas na linguagem da genética natural, ou seja, faz uso das ideias darwinianas de evolução biológica <sup>186</sup>. Já o segundo se baseia na afirmação lamarkiana de que as características fenotípicas adquiridas durante a vida de um indivíduo podem se tornar características hereditárias. Uma vez que o princípio do GA é muito mais significativo do que o LA, é

melhor escolher um *software* que funcione no princípio de GA <sup>187</sup>, visto que o *design* de fármacos baseado em estrutura é amplamente utilizado para a elucidação de compostos <sup>184</sup>.

Os modernos conceitos computacionais de GA que são utilizados atualmente são baseados nos avanços introduzidos há mais de quatro décadas por Julius Axelrod <sup>188</sup>. Esse alicerce pode ser sintetizado no conceito de recaptação que foi desenvolvido para explicar o funcionamento das terminações nervosas simpáticas. O principal efeito dessa pesquisa foi a descoberta de que certos antidepressivos e psicoestimulantes bloqueavam a recaptação de monoaminas no cérebro <sup>189</sup>. Desde então diversos estudos foram realizados para tentar compreender o processo de inibição de diversos transportadores <sup>176,190-192</sup>.

Um dos neurotransmissores mais estudados nas últimas décadas foram os transportadores de monoamina que desempenham o papel, em situações normais, de capturar moléculas neurotransmissoras previamente liberadas no espaço extracelular e movê-las de volta ao citoplasma neural (isto é, absorção), para assim finalizar a sinalização das monoaminas <sup>176</sup>. Há três principais transportadores: de dopamina, de noradrenaline e de serotonina (5-HT) sendo denominados DAT (*dopamine transporters*), NET (*norepinephrine transporters*) e SERT (*5-HT transporters*). Esses transportadores representam alvos estabelecidos para muitos agentes farmacológicos que afetam a função cerebral, incluindo psicoestimulantes, antidepressivos e neurotoxinas <sup>189</sup>.

Dessa forma, a maioria das funções biológicas depende que ocorra interações essenciais para que se obtenha o resultado esperado no receptor e por consequência no organismo <sup>184</sup>. A sensibilidade desses receptores de monoamina, para substratos e inibidores foi estudada em preparações cerebrais e em sistemas heterólogos com transportadores recombinantes <sup>190,193</sup>. Em geral, há boa concordância entre essas duas abordagens. Embora todas as três monoaminas sejam substratos do seu transportador cognato, foi demonstrado que tanto o DAT como o NET podem transportar tanto a dopamina como a noradrenalina <sup>189</sup>.

A forma como as drogas interagem com DAT, NET e SERT podem ser sucintamente classificadas como: “bloqueadoras”, como a cocaína, ou “substratos”, semelhante às anfetaminas. Ambos os tipos de compostos perturbam a função do transportador e resultam na elevação das concentrações extracelulares das monoaminas. Entretanto, seus modos de ação são diferentes (Figura 55) <sup>193,194</sup>.

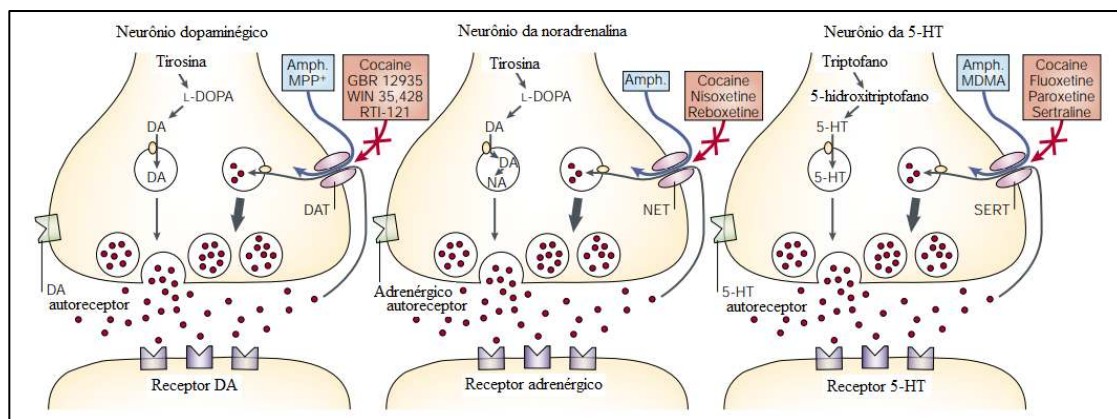


Figura 55. Representação do processo de transmissão e captação das monoaminas relacionando substâncias exógenas a cadeia de reações<sup>193,194</sup>.

A Figura 55 ilustra, em linhas gerais, que a cocaína e outras drogas análogas são inibidores competitivos e não seletivos dos transportadores de monoamina. Por outro lado, drogas semelhantes à anfetamina são substratos para os transportadores de monoamina. Nesse caso, uma vez dentro do terminal sináptico, essas drogas atuam como estimuladoras das vesículas sinápticas, causando a redistribuição de monoaminas no interior do neurônio e por consequência uma reversão na direção do transporte de neurotransmissores. Como resultado desse processo, as anfetaminas induzem uma liberação massiva de monoaminas no espaço extracelular. Embora a cocaína e as anfetaminas afetem de maneira semelhante os três transportadores, os efeitos comportamentais e reforçadores desses psicoestimulantes parecem depender principalmente de sua interação com o DAT<sup>194</sup>.

Em estudos realizados, vários compostos sintéticos, todos apresentando algum grau de especificidade para um dos respectivos transportadores de monoamina (Tabela 24), os resultados desses trabalhos demonstraram, por exemplo, que os análogos de cocaína como GBR 12935 e WIN 35.428, são inibidores mais seletivos de DAT do que a própria cocaína. A fluoxetina (Prozac), o citalopram (Celexa), a paroxetina (Paxil) e a sertralina (Zoloft) desempenharam uma maior seletividade para a inibição da SERT, enquanto que a desipramina, a nisoxetina e a reboxetina foram mais seletivas para a inibição da NET. Entre os compostos semelhantes à anfetamina, apenas alguns agentes são conhecidos por serem seletivos. Eles incluem 3,4-metilen-N-dioximetanfetamina (MDMA, Ecstasy), que é relativamente seletiva para o SERT<sup>189</sup>.

Tabela 24. Valores de $K_i$ para a inibição da captação do substrato apropriado para o transportador dado			
Inibidores	DAT (nM)	NET (nM)	SERT (nM)
Cocaína	267,00	872,00	392,00
RTI-55	3,20	2,50	0,49
WIN 35,428	26,10	31,90	127,00
GBR 12935	21,50	225,00	6.514,00
Bupropion	2.784,00	1.389,00	45.026,00
Nisoxetine	477,00	5,10	383,00
Desipramine	78.720,00	4,00	61,00
Imipramine	24.576,00	67,00	7,70
Citalopram	10.000,00	>1.000,00	5,40

Dessa forma, podemos dizer que o potencial de abuso de liberadores de monoamina depende da sua seletividade para promover a liberação através de DA, pois essas moléculas apresentam maior seletividade para DAT do que os compostos que são mais seletivos a SERT e NET <sup>191</sup>. Um exemplo dessa especificidade para abuso são os efeitos registrados para o MDPV, que nos ensaios experimentais mostrou-se cerca de dez vezes mais potente que a cocaína como bloqueador dos transportadores de monoamina e apresentou seletividade preferencial para DAT e NET, com fraca inibição do SERT <sup>195</sup>. A localização da substituição também é destacada na literatura como um fator importante a ser considerado, pois em todos os casos onde houve a substituição na posição “para”, houve a redução da potência das anfetaminas em inibir tanto NET quanto DAT em comparação com as anfetaminas não-para-substituídas <sup>193,196</sup>.

## 2. PROCEDIMENTO COMPUTACIONAL

O iGEMDOCK versão 2.1<sup>197</sup> consiste em um *software* gratuito de algoritmo genético evolutivo para *docking*. O *software* foi utilizado para prever o modo da ligação não covalente entre a estrutura receptora fornecida (receptor – 4XP1<sup>198</sup>) e outras moléculas ligantes (catinona, anfetamina, dopamina, cocaína e MDPV). Cada composto adicionado na biblioteca, sendo salvos previamente no formato *.mol*, é então ancorado no sítio de ligação usando a ferramenta de encaixe interna do próprio iGEMDOCK.

A estrutura cristalizada utilizada para a exploração foi o receptor DAT. Este é o receptor endógeno de dopamina catalogado no banco de dados de referência como 4XP1, sendo proveniente das moscas do gênero *Drosophila*. O neurotransmissor cristalizado apresenta outras moléculas em seu interior, mas o de interesse é o sítio de ligação da dopamina denominado LDP (Figura 56). O raio de interação disponível para ocorrer as ancoragens deve ser delimitado e seguiu-se o valor *default* de 8,0 Å do *software*.

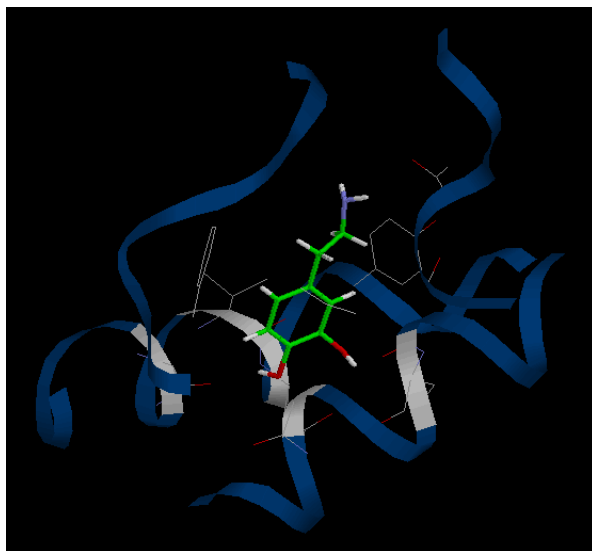


Figura 56. Sítio de ligação (receptor) com dopamina cristalizada.

As delimitações utilizadas no *software* para a realização desse estudo de *docking* foram: tamanho da população 300, gerações 80 e soluções possíveis 10. Após o término das determinações das *best pose*, ou seja, das melhores e possíveis posições de ancoragem, são gerados perfis de interação proteína-composto sendo eles: interações eletrostáticas (E), ligações de hidrogênio (Hbond) e Van der Waals (VdW).

### 3. RESULTADOS

O primeiro teste que realizamos teve o intuito de otimizar o uso do *software* para o problema que nos propomos a estudar. Para isso, trabalhamos com a determinação dos melhores parâmetros nas configurações do programa. O primeiro ensaio realizado utilizou as definições padrão denominado “*drug screening*”, no qual os parâmetros disponíveis para realizarmos alterações são referentes ao tamanho da população, ao número de gerações e ao número de soluções possíveis para o ancoramento; os valores foram 200, 70 e 03 respectivamente. Por observação dos resultados, percebemos que as moléculas estavam ortogonalmente invertidas com relação à dopamina cristalizada, essa utilizada como referência por já se encontrar no receptor. Dessa forma, por melhor que seja a indicação do *software*, o conhecimento específico nos diz que em um sistema biológico, essa forma de ligação não seria encontrada. Assim, apesar dos valores serem numericamente adequados, estruturalmente a resposta não foi plausível.

Realizamos alguns testes subsequentes, onde variamos os parâmetros com o intuito de obtermos compostos ancorados em configurações que fizessem sentido biológico e químico. Assim, determinamos que a condição que melhor descreveria o sistema seria 300, 80 e 10 seguindo a ordem anterior. O *software* parte de uma estrutura inicial que é ampliada para uma de populações de 300 candidatos a cada geração, onde passariam para a próxima apenas os 10 melhores candidatos e esses seriam o ponto inicial de uma nova geração. Esse processo se repetiu ao longo de 80 gerações e no término apenas as 10 melhores soluções foram armazenadas para posteriormente avaliarmos.

Após o término, selecionamos dentre as soluções apresentadas pelo *software* o melhor arranjo. Esse processo é baseado único e exclusivamente no conhecimento químico, pois a distinção das soluções oferecidas pelo programa deve ser embasada na posição do ligante proposto com o receptor, nas interações com os resíduos de aminoácidos na comparação com o ligante cristalizado. Esse passo é importante, pois o programa determina o melhor arranjo com base no algoritmo desenvolvido, mas nem sempre é a posição mais correta. Estes foram compilados na Tabela 25.

	E	Hbond	VdW
MDPV	-106,28	-100,28	-6,00
Cocaína	-100,12	-88,46	-11,66
Dopamina	-87,02	-60,92	-26,10
Catinona	-78,14	-65,14	-13,00
Anfetamina	-72,14	-58,22	-13,92

A Tabela 25 mostra o conjunto básico que foi utilizado para a otimização dos parâmetros do *software*. Utilizando como base o receptor endógeno, a dopamina, comparamos os resultados obtidos para ela com as demais estruturas. Observamos que a energia total e a energia das ligações de hidrogênio para a cocaína e o MDPV (c20) foram menores do que para a dopamina. Isso pode indicar que ambas as estruturas apresentam maior afinidade pelo receptor dopaminérgico do que a própria dopamina, logo, a ação observada seria mais intensa. Na literatura, encontramos que o MDPV apresenta uma afinidade maior que a cocaína e do que a dopamina pelo receptor dopaminérgico <sup>199</sup>. A Tabela 26 agrupa os valores referentes a todas as catinonas que compreendem esse estudo.

	E	Hbond	VdW
MDPV (c20) cristalizado	-106,28	-100,28	-6,00
c20	-106,27	-92,77	-13,50
c19	-105,42	-98,19	-7,22
c21	-104,77	-97,23	-7,53
Cocaína	-100,12	-88,46	-11,66
c10	-95,50	-86,36	-9,14
c18	-94,96	-79,79	-15,17
c17	-94,57	-84,05	-10,51
c15	-94,50	-82,99	-11,52
c16	-93,52	-85,06	-8,46
c14	-92,64	-83,68	-8,96
c09	-90,20	-82,16	-8,04
Dopamina	-87,02	-60,92	-26,10
c13	-85,20	-76,50	-8,70
c07	-83,81	-75,19	-8,62
c08	-83,64	-70,26	-13,39
c05	-82,68	-70,34	-12,35
c12	-82,49	-76,74	-5,76
c03	-81,38	-68,38	-13,00
c02	-81,10	-68,15	-12,95
c06	-80,70	-71,34	-9,35
c11	-80,25	-70,61	-9,63
Catinona (c01) cristalizada	-78,14	-65,14	-13,00
c01	-76,76	-63,76	-13,00
c04	-72,23	-63,16	-9,07
Anfetamina	-72,14	-58,22	-13,92



O que percebemos é que algumas das estruturas apresentaram valores de interação menor com o receptor do que o ligante endógeno, mesmo havendo uma sobreposição relativamente adequada. Essa resposta diverge ligeiramente do esperado e relatado pela literatura <sup>72,200-202</sup> devido a alguns fatores relacionados à representação das ligações de hidrogênio.

Outro ponto que merece destaque nessa discussão é como o aumento no número de anéis aromáticos nas estruturas influencia nos valores gerados pelo programa. Observa-se nesse caso maior afinidade pelo receptor; as ligações de hidrogênio decrescem junto com a energia total e o mesmo não é observado para a energia da interação tipo Van der Waals. Como descrito experimentalmente <sup>199</sup>, o MDPV apresenta maior afinidade pelo DAT do que a cocaína; houve uma pequena diferença nos valores obtidos entre as estruturas obtidas diretamente do banco de dados cristalográficos e aquelas otimizadas pelo método descrito no Capítulo 4; a catinona mais simples ainda apresenta maior afinidade do que a anfetamina mais simples. Essa última constatação corrobora os dados experimentais que descrevem exatamente esse comportamento e que foram apresentados na Tabela 27.

Tabela 27. Valores experimentais de IC50 obtidos na literatura/ $\mu\text{M}$					
	IC50	Ref		IC50	Ref
c01	14,0	<sup>202</sup>	a01	1,3	<sup>203, 196</sup>
c02	2,4	<sup>203, 196, 202</sup>	a02	1,1	<sup>203, 204</sup>
c03	-	-	a03	-	-
c04	-	-	a04	3,7	<sup>203</sup>
c05	2,5	<sup>204</sup>	a05	-	-
c06	5,7	<sup>203, 196, 202</sup>	a06	-	-
c07	31,0	<sup>203</sup>	a07	-	-
c08	35,0	<sup>204, 196</sup>	a08	49,0	<sup>204</sup>
c09	4,8	<sup>196</sup>	a09	31,0	<sup>203, 204, 196, 202</sup>
c10	2,9	<sup>202</sup>	a10	22,0	<sup>202</sup>
c11	14,0	<sup>202, 203</sup>	a11	7,7	<sup>203, 204</sup>
c12	1,34	<sup>204</sup>	a12	5,86	<sup>204</sup>
c13	4,28	<sup>204</sup>	a13	-	-
c14	5,68	<sup>202</sup>	a14	9,3	<sup>202</sup>
c15	-	-	a15	-	-
c16	0,04	<sup>203, 196</sup>	a16	-	-
c17	0,07	<sup>203</sup>	a17	-	-
c18	0,53	<sup>203</sup>	a18	-	-
c19	0,11	<sup>203</sup>	a19	-	-
c20	0,05	<sup>203, 196</sup>	a20	-	-
c21	0,22	<sup>203, 196</sup>	a21	-	-

Um detalhe que se faz pertinente esclarecer é que todos os valores presentes na Tabela 25 foram obtidos do mesmo método experimental. Os que apresentam mais de uma referência estão dentro da margem do erro experimental e estão dentro da faixa de valores do método.

Os resultados experimentais dizem respeito à quantidade necessária de catinona ou anfetamina para a inibição de cinquenta por cento dos receptores dopaminérgicos. De forma geral, as catinonas requerem uma menor quantidade para atingir o efeito inibitório quando comparamos com as anfetaminas. Outro ponto que devemos destacar é que a mesma tendência fornecida pelo iGEMDOCK com relação a afinidade das catinonas pelo receptor é observada nos ensaios experimentais.

#### 4. CONCLUSÕES

Em resumo, foi possível observar a tendência do comportamento das catinonas e de outras estruturas utilizadas com o intuito de nortear os resultados quando ancoradas no DAT; conseguimos confirmar que as catinonas apresentam uma maior interação nos receptores dopaminérgicos do que as anfetaminas e os resultados apresentaram uma boa correlação com os resultados experimentais.

Outro ponto importante do presente estudo foi a averiguação do fato de que a quantidade necessária, em matéria, para ocorrer a inibição de cinquenta por cento dos receptores dopaminérgicos foi menor para as catinonas do que para as anfetaminas. Esse fato corroborou os resultados obtidos pelo programa, pois apresentam a mesma tendência.

O estudo se mostrou apropriado no que ele se propunha, pois como relatado, a velocidade com que diversas novas drogas surgem no mercado traz uma série de dificuldades técnicas para o desenvolvimento de procedimentos analíticos e avaliações de risco em tempo hábil. A utilização de métodos *in silico* são uma alternativa rápida e eficaz para demonstrar tendências para as políticas de redução de danos e, portanto, podem ser muito úteis para difundir informações sobre o risco dessas substâncias.

## CONCLUSÕES GERAIS

---

Neste trabalho estudamos diversas catinonas por meio de metodologia *in silico* a fim de verificar o comportamento dessas substâncias sob diferentes pontos de vista. Essa metodologia foi escolhida pois oferece vantagens em relação às metodologias experimentais, como menor custo, ausência da necessidade de padrões e obtenção de informações acerca comportamento dessas drogas.

Esse estudo foi dividido fundamentalmente em três partes: avaliação da melhor forma de conduzir os cálculos quânticos; avaliação da possibilidade de detecção com o FITC e estudo exploratório da interação dessas drogas com o receptor DAT.

Na primeira parte do estudo, concluímos que a metodologia utilizada combinando métodos semiempíricos e DFT foi energeticamente adequada e levou a um menor consumo de tempo de cálculo. Assim, a avaliação energética da reação entre as catinonas e o FITC foi averiguada. Os estudos concluíram que essa reação é energeticamente favorável em casos de aminas primárias e secundárias, uma vez que a reação não ocorre para aquelas que apresentam aminas terciárias.

Na segunda parte foi estudado o comportamento em relação ao mecanismo de detecção. Nesse caso, a metodologia foi utilizada para gerar os espectros de emissão para os complexos gerados entre as drogas e o FITC. Verificou-se que os espectros gerados foram adequados para realizar a distinção entre os diversos compostos que apresentam aminas hábeis para a reação, pois apresentaram características que os individualizaram mesmo frente a possíveis falsos-positivos. Assim, compreendemos que ao estabelecerem a ligação com o FITC, as catinonas se tornam mais estáveis que as anfetaminas e os aminoácidos estudados, podendo ser um indício de uma maior seletividade.

Na terceira parte foram conduzidos os estudos comparativos com algumas anfetaminas e estudos relacionados ao *docking*. No caso dos cálculos realizados para a determinação da melhor posição (*best pose*) do ligante ao receptor, temos que, apesar dos valores energéticos não terem superado os do ligante endógeno, as catinonas mostraram-se mais fortemente ligadas no receptor do que as anfetaminas, confirmando o comportamento observado experimentalmente.

Em todos os casos o objetivo foi verificar problemas que são comumente requisitados pelo processo de aplicação da lei. No caso de detecção, podemos dizer que é importante ter meios de determinar de maneira rápida, barata e inequívoca uma determinada droga. Ainda, de acordo com a lei, é importante termos uma ideia de qual o risco dessas substâncias para a saúde, uma vez que políticas de redução de danos são importantes para qualquer tipo de sistema legal. Tanto no que diz respeito à detecção

quanto ao risco de uso, pode-se dizer que nos dois casos os direitos humanos estão envolvidos. Processos de detecção inequívocos podem evitar prisões injustas e o conhecimento sobre a ação dessas drogas podem evitar danos à saúde dos usuários e intoxicação aguda.

Por fim, esse estudo demonstrou a importância e a capacidade dos métodos *in silico* em resolver problemas de interesse forense, mostrando-se uma ferramenta com muito potencial na área e que pode ser amplamente utilizada em diversas frentes.

## REFERÊNCIAS

---

1. United Nations Office on Drugs and Crime - ONUDC. New psychoactive substances. (2014).
2. UNODC. *World Drug Report*.
3. Santos, C. E. M. Toxicologia in silico: uma nova abordagem para análise do risco químico. *RevInter Rev. Intertox Toxicol. Risco Ambient. e Soc.* **4**, 47–63 (2011).
4. Katselou, M., Papoutsis, I., Nikolaou, P., Spiliopoulou, C. & Athanaselis, S.  $\alpha$ -PVP (“flakka”): a new synthetic cathinone invades the drug arena. *Forensic Toxicol.* **34**, 41–50 (2016).
5. Rhumorbarbe, D., Mireault, C., Ouellette, V., Crispino, F. & Brose, J. Studying illicit drug trafficking on Darknet markets : Structure and organisation from a Canadian perspective. **264**, 7–14 (2016).
6. Ellefsen, K. N., Concheiro, M. & Huestis, M. A. Synthetic cathinone pharmacokinetics, analytical methods, and toxicological findings from human performance and postmortem cases. *Drug Metab. Rev.* **48**, 237–265 (2016).
7. Zawilska, J. B. & Wojcieszak, J. Designer cathinones-An emerging class of novel recreational drugs. *Forensic Sci. Int.* **231**, 42–53 (2013).
8. Watterson, L. R. *et al.* Effects of ??-pyrrolidinopentiophenone and 4-methyl-N-ethylcathinone, two synthetic cathinones commonly found in second-generation ‘bath salts,’ on intracranial self-stimulation thresholds in rats. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* **18**, 1–7 (2015).
9. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. *Relatório Europeu sobre Drogas - Tendências e evoluções*. (2016). doi:10.2810/7534
10. Azizi, H. *et al.* World Drug Report. *UNODC Res.* (2015).
11. Mundial, P. & Estados-membros, O. *World drug report - Referências ao Brasil*. (2013).
12. Ledberg, A. The interest in eight new psychoactive substances before and after scheduling. *Drug Alcohol Depend.* **152**, 73–78 6p (2015).
13. Lei nº 11.343, DE 23 DE AGOSTO DE 2006. *Presidência da República Casa Civil, Subchefia para Assuntos Jurídicos* (2006).
14. ANVISA. Portaria nº 344, de 12 de maio de 1998. Aprova o regulamento técnico sobre substâncias e medicamentos sujeitos a controle especial. *Diário Oficial da União. Brasília, DF.* (1998).
15. Martini, M., Galvão, R. & Cabrera, E. R. Legal highs : um problema de saúde pública Legal highs : a public health problem Legal highs : un problema de salud pública. **30**, 228–230 (2014).
16. Brasileira, R. *et al.* A perícia criminal e suas diversas formas de diálogo com o mundo jurídico. 5–6 (2014).
17. Carvalho, I. S. & Pellegrino, A. P. Políticas de Drogas no Brasil - a mudança já começou. *Instituto Igarapé* 43 (2015).
18. Global Commission on Drug Policy. *Sob controle: caminhos para políticas de drogas que funcionam*. (2014).
19. Berrang, B. D., Lewin, A. H. & Carroll, F. I. Enantiomeric .alpha.-aminopropiophenones (cathinone): preparation and investigation. *J. Org. Chem.* **47**, 2643–2647 (1982).
20. Lloyd, A. *et al.* The application of portable microchip electrophoresis for the screening and comparative analysis of synthetic cathinone seizures. *Forensic Sci. Int.* **242**, 16–23 (2014).
21. Brush, C. K. FLUORESCCEIN LABELLED PHOSPHORAMIDITES. **07**, 5 (1996).
22. Hermanson, G. T. & Hermanson, G. T. in *Bioconjugate Techniques* 395–463 (2013). doi:10.1016/B978-0-12-382239-0.00010-8
23. Sigma-Aldrich, I. SIGMA Fluorescein Isothiocyanate. *Current* 2–4 (2010).
24. ChemAxon. MarvinSketch. (2017).
25. Wu, S. & Dovichi, N. J. High-sensitivity fluorescence detector for fluorescein isothiocyanate derivatives of amino acids separated by capillary zone electrophoresis. *J. Chromatogr. A* **480**, 141–155 (1989).
26. Twining, S. S. Fluorescein isothiocyanate-labeled casein assay for proteolytic enzymes. *Anal. Biochem.* **143**, 30–34 (1984).
27. Babu, N. S. DFT studies of molecular structure , equilibrium constant for keto-enol tautomerism and geometrical isomerism ( E-Z ) of 2-amino-1-phenylpropan-1- one ( Cathinone ). *Pelagia Res. Libr.* **4**, 147–153 (2013).
28. Berg, R. W., Shim, I., White, P. C. & Abdali, S. Raman Optical Activity and Raman Spectra of Amphetamine Species — Quantum Chemical Model Calculations and Experiments. *Am. J. Anal. Chem.* **2012**, 410–421 (2012).
29. Holness, H. K., Jamal, A., Mebel, A. & Almirall, J. R. Separation mechanism of chiral impurities, ephedrine and pseudoephedrine, found in amphetamine-type substances using achiral modifiers in the gas phase. *Anal. Bioanal. Chem.* **404**, 2407–2416 (2012).
30. Zeng, Y. *et al.* A comparative study of 1,3,5-Trinitroperhydro-1,3,5-triazine (RDX) and Octahydro-1,3,5,7-tetranitro-1,3,5,7-tetrazocine (HMX) under high pressures using Raman spectroscopy and DFT calculations. *J. Mol. Struct.* **1119**, 240–249 (2016).



31. Coskun, D., Jerome, S. V. & Friesner, R. A. Evaluation of the Performance of the B3LYP, PBE0, and M06 DFT Functionals, and DBLOC-Corrected Versions, in the Calculation of Redox Potentials and Spin Splittings for Transition Metal Containing Systems. *J. Chem. Theory Comput.* **12**, 1121–1128 (2016).
32. Deperasińska, I., Makarewicz, A., Krzeszewski, M., Gryko, D. T. & Kozankiewicz, B. Photophysics of Derivatives of 3-Hydroxybenzo[c]coumarin. *J. Phys. Chem. A* **119**, 9051–9058 (2015).
33. Skultety, L. *et al.* Resolution of isomeric new designer stimulants using gas chromatography – Vacuum ultraviolet spectroscopy and theoretical computations. *Anal. Chim. Acta* **971**, 55–67 (2017).
34. Ribeiro, L. G., Filgueira, W. & Junior, D. A. Estudo da interação proteína-ligante por meio de simulação computacional. *XI Salão Iniciação Científica PUCRS* 72–74 (2010).
35. De Felice, L. J., Glennon, R. A. & Negus, S. S. Synthetic Cathinones: Chemical Phylogeny, Physiology, and Neuropharmacology. *Life Sci.* **76**, (2014).
36. Glennon, R. A. & Dukat, M. Synthetic Cathinones: A Brief Overview of Overviews with Applications to the Forensic Sciences. **4**, 1–7 (2017).
37. Simmler, L. & Liechi, M. E. Interactions of Cathinone NPS with Human Transporters and Receptors in Transfected Cells. *Chapter Curr. Top. Behav. Neurosci.* 289–320 (2016). doi:10.1007/7854
38. Glennon, R. A. Bath salts, mephedrone, and methylenedioxypyrovalerone as emerging illicit drugs that will need targeted therapeutic intervention. *Adv. Pharmacol.* (2014). doi:10.1016/B978-0-12-420118-7.00015-9.Bath
39. Bruni, A. T. A. T., de Carvalho, P. O. M. P. O. M., Rodrigues, C. H. P. C. H. P. & Leite, V. B. P. V. B. P. In silico methods in forensic science: Quantum chemistry and multivariate analysis applied to infrared spectra of new amphetamine- and cathinone-derived psychoactive substances. *Forensic Chem.* **9**, 21–34 (2018).
40. Bruni, A. T. & Carvalho, P. O. M. de. Quantum Chemistry calculations as an alternative to determine structures and properties of New Psychoactive Substances. in *7th EAFS – European Academy of Forensic Science Conference, ISBN 978-80-260-8659-8* 50 (2015).
41. Higham, L. T., Kreher, U. P., Raston, C. L., Scott, J. L. & Strauss, C. R. Horning-crown macrocycles: Novel hybrids of calixarenes and crown ethers. *Org. Lett.* **6**, 3261–3264 (2004).
42. Escohotado, A. *Historia general de las drogas*. (Editorial Espasa Calpe, 2004).
43. Nunes, L. M. & Jóluskin, G. O USO DE DROGAS: BREVE ANÁLISE HISTÓRICA E SOCIAL. *Rev. da Fac. Ciências Humanas e Sociais* **4**, 230–237 (2007).
44. Silva, D. de S. GÊNERO E ASSISTÊNCIA ÀS USUÁRIAS DE ÁLCOOL E OUTRAS DROGAS: TRATAMENTO OU VIOLÊNCIA. (Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro, 2005).
45. Feng, L.-Y., Battulga, A., Han, E., Chung, H. & Li, J.-H. New psychoactive substances of natural origin: A brief review. *J. Food Drug Anal.* **25**, 461–471 (2017).
46. PEREIRA, T. F. G. Novas substâncias psicoativas: avaliação dos riscos para a saúde dos consumidores. (Universidade Fernando Pessoa, 2014).
47. Forsskal, P. Flora Aegyptiaco-Arabica. Sive Descriptiones Plantarum, Quas per Aegyptum Inferiorem et Arabium Felicem Detexit, Illustravit Petrus Forsskal. Prof. Haun. Post Mortem Auctoris editit Carsten Niebuhr. Accedit Tabula Arabiae Felicis Geographico-Botanica. Haun. (1775). Available at: [https://books.google.com.br/books?id=jMpAAAAAcAAJ&printsec=frontcover&dq=Flora+Aegyptiaco-Arabica.+Sive+Descriptiones+Plantarum,&source=bl&ots=PQkd6vP8ot&sig=eLAGe5QoV-Rh9IqjTs6vFjmjz7w&hl=en&ei=zVGCCTPqbGYKdIgf1JTUDg&sa=X&oi=book\\_result&ct=result&redir\\_e](https://books.google.com.br/books?id=jMpAAAAAcAAJ&printsec=frontcover&dq=Flora+Aegyptiaco-Arabica.+Sive+Descriptiones+Plantarum,&source=bl&ots=PQkd6vP8ot&sig=eLAGe5QoV-Rh9IqjTs6vFjmjz7w&hl=en&ei=zVGCCTPqbGYKdIgf1JTUDg&sa=X&oi=book_result&ct=result&redir_e). (Accessed: 15th March 2018)
48. Kelly, J. P. Cathinone derivatives: A review of their chemistry, pharmacology and toxicology. *Drug Test. Anal.* **3**, 439–453 (2011).
49. Hyde, J. F., Browning, E. & Adams, R. Synthetic Homologs of d,l- Ephedrine. *J. Am. Chem. Soc.* **50**, 2287 (1928).
50. Sanchez, J. S. de B. Sur un homologue de l'ephedrine. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **45**, 284 (1929).
51. BRADLEY, C. & BOWEN, M. SCHOOL PERFORMANCE OF CHILDREN RECEIVING AMPHETAMINE (BENZEDRINE) SULFATE. *Am. J. Orthopsychiatry Ment. Heal. Soc. Justice* **10**, 782–788 (1940).
52. Bloomberg, W. TREATMENT OF CHRONIC ALCOHOLISM WITH AMPHETAMINE (BENZEDRINE) SULFATE. *N. Engl. J. Med.* **220**, 129–135 (1939).
53. United Nations. The Single Convention on Narcotic Drugs. 44 (1972). doi:10.1017/S0020818300011620
54. United Nations. Convention on Psychotropic Substances. 1–28 (1971). doi:10.1016/0364-7722(79)90064-X
55. Peterson, D. W., C.K.Maitai & Sparler, S. B. Relative potencies of two phenylalkylamines found in

- the abused plant *Catha edulis*, khat. *Life Sci* **27**, 2143 (1980).
56. Szendrei, K. The chemistry of khat. *Bull. Narcotics* **32**, 5 (1980).
  57. Kavanagh, P., O'Brien, J., Power, J. D., Talbot, B. & Mcdermott, S. D. 'Smoking' mephedrone: The identification of the pyrolysis products of 4-methylmethcathinone hydrochloride. *Drug Test. Anal.* **5**, 291–305 (2013).
  58. Geissshüsler, S. & Brenneisen, R. The content of psychoactive phenylpropyl and phenylpentenyl khatamines in *Catha edulis* Forsk. of different origin. *J. Ethnopharmacol* **19**, 269–77 (1987).
  59. Daniel P. Katz, Dwipayana Bhattacharya, Subhrajit Bhattacharya, J. D. & C. Randall Clark, Vishnu Suppiramaniam, M. D. Synthetic cathinones: "A khat and mouse game". *Toxicol. Lett.* **229**, 349–356 (2014).
  60. DeRuiter, J., Hayes, L., Valaer, A. & Clarke, C. R. Methcathinone and designer analogues: synthesis, stereochemical analysis, and analytical properties. *J. Chromatogr. Sci.* **32**, 552 (1994).
  61. Jacob, P. & Shulgin, A. T. Novel alpha-amino-substituted (3,4-methylenedioxy - phenyl) - alkanones and salts thereof. 19 (1996).
  62. Linden, R., Spaniol, B. & Alves, A. de O. Synthetic cannabinoids : Emerging drugs of abuse. *Rev. Psiquiatr. clínica* (2011). doi:10.1590/S0101-60832012000400005
  63. Brandt, S. D., Sumnall, H. R., Measham, F. & Cole, J. Analyses of second-generation 'legal highs' in the UK: Initial findings. *Drug Test. Anal.* **2**, 377–382 (2010).
  64. Gibbons, S. & Zloh, M. An analysis of the 'legal high' mephedrone. *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **20**, 4135–4139 (2010).
  65. Meyers, K. *et al.* The availability and depiction of synthetic cathinones (bath salts) on the Internet: Do online suppliers employ features to maximize purchases? *Int. J. Drug Policy* **26**, 670–674 (2015).
  66. M.G. Bossong, VanDijk, J. P. & Niesink, R. J. Methylone and mCPP, two new drugs of abuse? *Addict. Biol.* **10**, 321 (2005).
  67. EMCDDA. *The state of the drugs problem in Europe*. (2009).
  68. Batisse, A. *et al.* "NRG-3": What's in this? *Toxicol. Anal. Clin.* **29**, 96–100 (2017).
  69. UNODC. *World Drug Report 2013*. (United Nations publication, Sales No. E.13.XI.6, 2013).
  70. Tyrkkö, E., Andersson, M. & Kronstrand, R. The Toxicology of New Psychoactive Substances. *Ther. Drug Monit.* **38**, 190–216 (2016).
  71. Tai, S. & Morrison, C. Chiral and stable isotope analysis of synthetic cathinones. *TrAC - Trends Anal. Chem.* **86**, 251–262 (2017).
  72. United Nations Office on Drugs and Crime. *MARKET ANALYSIS OF SYNTHETIC DRUGS. Amphetamine-type stimulants, new psychoactive substances*. (United Nations publication, Sales No. E.17.XI.6, 2017).
  73. Atkins, P. W. & Friedman, R. Molecular Quantum Mechanics. *Quantum* **134**, 588 (2011).
  74. Raupp, D., Serrano, A. & Martins, T. L. C. A evolução da química computacional e sua contribuição para a educação em Química. *Rev. Lib.* **9**, 13–22 (2008).
  75. FORESMAN, J. B. & FRISCH, Ae. *Exploring Chemistry With Electronic Structure Methods. Gaussian, Inc.* **1**, (1996).
  76. Cramer, C. J. *Essentials of Computational Chemistry Theories and Models. Essentials of Computational Chemistry* **42**, (2004).
  77. Bruni, A. T. & Leite, V. B. P. in *Quantum Chemistry- Molecules for Innovation* (ed. Tada, T.) 103–130 (INTECH, 2012).
  78. Levine, I. N. *Quantum Chemistry*. (Prentice Hall, 2000).
  79. Bruni, A. T., Leite, V. B. P. & Ferreira, M. M. C. Conformational analysis: A new approach by means of chemometrics. *J. Comput. Chem.* **23**, 222–236 (2002).
  80. TRSIC, M. PINTO, M. F. S. *Química Quântica - Fundamentos e aplicações*. (2009).
  81. MORGAN, N. H. & COUTINHO, K. *Métodos de Química Teórica e Modelagem Molecular*. (Editora Livraria da Física, 2007).
  82. CRAMER, C. & TRUHLAR, D. G. *Theoretical chemistry accounts: new century issue*. (Springer Science & Business Media, 2013).
  83. FREIRE Jr, O., PESSOA Jr, O. & BROMBERG, J. L. *Teoria Quântica: estudos históricos e implicações culturais*. (EDUEPB/ Livraria da Física, 2011).
  84. Atkins, P. W. & Jones, L. *Princípios de Química: Questionando a Vida Moderna e o Meio Ambiente*. (Bookman, 2006).
  85. McQuarrie, D. A. & Simon, J. D. *Physical chemistry: a molecular approach*. (University Science Books, 1997).
  86. Levine, I. N. Quantum chemistry. 751 (2009). doi:10.1007/s00205-003-0281-6
  87. Lewars, E. G. *Computational Chemistry: Introduction to the Theory and Applications of Molecular and Quantum Mechanics*. (Springer, 2011). doi:10.1007/978-90-481-3862-3

88. Jensen, F. *Introduction to Computational Chemistry*. (John Wiley & Sons, 1999).
89. Paulo, U. D. S. & Ψ, H. Introdução a Química Quântica. (2003).
90. JENSEN, F. *Introduction to computational chemistry*. (2007).
91. Szabo, A. & Ostlund, N. S. *Modern Quantum Chemistry: Introduction to Advanced Electronic Structure Theory*. (McGraw-Hill).
92. Bürgi, H. B. Structure Correlation and Chemistry. *Acta Crystallogr. A* **54**, 873 (1998).
93. Cooper, C. F. . Molecular mechanics-modeling molecular structure and energetics. *J. Franklin Inst.* **340**, 191–203 (2003).
94. Martins, J. P. A. Química Computacional Aplicada a QSAR. *CENAPAD-SP* 51 (2010).
95. Gladyshev, G. P. On Thermodynamics, Entropy and Evolution of Biological Systems: What Is Life from a Physical Chemist's Viewpoint. 9–20 (1999).
96. *Modern Density Functional Theory: A Tool for Chemistry*. Elsevier Science (Elsevier Science, 1995).
97. ATKINS, P. W. & JONES, L. in *Princípios de Química* (Bookman, 2001).
98. Nascimento, R. R., Bruni, A. T. & Leite, V. B. P. Estudo conformacional do peptídeo IAN e seus fragmentos pelo método de análise sistemática reduzida. (Universidade Estadual Paulista 'Júlio de Mesquita Filho', 2009).
99. BEZERRA, I. S. D. O. CAPÍTULO 2 - Fundamentos de Mecânica Quântica e Química Computacional. (PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO DE JANEIRO - PUC-RIO, 2010). doi:10.17771/PUCRio.acad.14988
100. De Oliviera, C. Método de Hartree-Fock. 1–9 (2015).
101. Politzer, P. & Abu-Awwad, F. A comparative analysis of Hartree-Fock and Kohn-Sham orbital energies. *Theor. Chem. Acc.* **99**, 83–87 (1998).
102. Carvalho, F. & Braga, J. THE HYLLERAAS METHOD FOR TWO ELECTRONS ATOMS. *Quim. Nova* **40**, 1259–1263 (2017).
103. Hohenberg, P. & Kohn, W. Inhomogeneous Electron Gas. *Phys. Rev.* **136**, 864–871 (1964).
104. Custodio, R. & Morgon, N. H. The Density-Functional Theory. *Química Nova* **18**, 44–55 (1995).
105. Baez, J. C. & Biamonte, J. D. Quantum Techniques for Stochastic Mechanics. 1–274
106. Pople, J. A., Santry, D. P. & Segal, G. A. Approximate Self-Consistent Molecular Orbital Theory. I. Invariant Procedures. *J. Chem. Phys.* **43**, S129–S135 (1965).
107. Pople, J. A. Approximate Self-Consistent Molecular-Orbital Theory. V. Intermediate Neglect of Differential Overlap. *J. Chem. Phys.* **47**, 2026 (1967).
108. Grimme, S. & Schreiner, P. R. Computational Chemistry: The fate of current methods and future challenges. *Angew. Chemie Int. Ed.* 2–9 (2017). doi:10.1002/anie.201709943
109. Dewar, M. J. S., Jie, C. & Yu, J. SAM1; The first of a new series of general purpose quantum mechanical molecular models. *Tetrahedron* **49**, 5003–5038 (1993).
110. Dewar, M. J. S., Zoebisch, E. G., Healy, E. F. & Stewart, J. J. P. Development and use of quantum mechanical molecular models. 76. AM1: a new general purpose quantum mechanical molecular model. *J. Am. Chem. Soc.* **107**, 3902–3909 (1985).
111. Stewart, J. J. P. Optimization of parameters for semiempirical methods. III Extension of PM3 to Be, Mg, Zn, Ga, Ge, As, Se, Cd, In, Sn, Sb, Te, Hg, Tl, Pb, and Bi. *J. Comput. Chem.* **12**, 320–341 (1991).
112. Stewart, J. J. P. Optimization of parameters for semiempirical methods II. Applications. *J. Comput. Chem.* **10**, 221–264 (1989).
113. Stewart, J. J. P. Optimization of parameters for semiempirical methods IV: extension of MNDO, AM1, and PM3 to more main group elements. *J. Mol. Model.* **10**, 155–164 (2004).
114. Stewart, J. J. P. Optimization of parameters for semiempirical methods V: modification of NDDO approximations and application to 70 elements. *J. Mol. Model.* **13**, 1173–213 (2007).
115. Wu, Y. Y., Zhao, F. Q. & Ju, X. H. A comparison of the accuracy of semi-empirical PM3, PDDG and PM6 methods in predicting heats of formation for organic compounds. *J. Mex. Chem. Soc.* **58**, 223–229 (2014).
116. Bikadi, Z. & Hazai, E. Application of the PM6 semi-empirical method to modeling proteins enhances docking accuracy of AutoDock. *J. Cheminform.* **1**, 1–16 (2009).
117. SILVA, G. N. da, FILHO, F. F. D. & ANDRADE, R. B. de. ENSINO DE QUÍMICA E QUÍMICA COMPUTACIONAL: TEORIA DO ESTADO DE TRANSIÇÃO. *Rev. Tecnol. na Educ.* **17**, 1–11 (2016).
118. Musse, S. R. Classificação de Sistemas de Simulação. (2013).
119. ERBAN, R., CHAPMAN, S. J. & MAINI, P. K. A practical guide to stochastic simulations of reaction-diffusion processes. *Cornell Univ. Libr.* **1**, 24–29 (2007).
120. Hyvo, M. T. *et al.* Application of Self-Organizing Maps in Conformational Analysis of Lipids. doi:10.1021/ja0025853
121. Derks, E. P. P. ., Beckers, M. L. M., Melssen, W. J. & Buydens, L. M. C. Parallel processing of

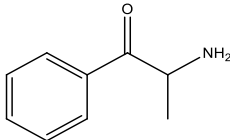
- chemical information in a local area network—II. A parallel cross-validation procedure for artificial neural networks. *Comput. Chem.* **20**, 439–448 (1996).
122. Lucasius, C. B. & Kateman, G. Understanding and using genetic algorithms Part 1. Concepts, properties and context. *Chemom. Intell. Lab. Syst.* **19**, 1–33 (1993).
  123. Beusen, D. D., Berkley Shands, E. F., Karasek, S. F., Marshall, G. R. & Dammkoehler, R. A. Systematic search in conformational analysis. *J. Mol. Struct. THEOCHEM* **370**, 157–171 (1996).
  124. Dos Santos, H. F. Análise conformacional de modelos de lignina. *Quim. Nova* **24**, (2001).
  125. Neese, F. & Wennmohs, F. ORCA manual. doi:10.1002/wcms.81
  126. Hanwell, M. D. *et al.* Avogadro: An advanced semantic chemical editor, visualization, and analysis platform. *J. Cheminform.* **4**, 1–17 (2012).
  127. Halgren, T. A. MMFF VI. MMFF94s option for energy minimization studies. *J. Comput. Chem.* **20**, 720–729 (1999).
  128. Stewart, J. J. P. MOPAC 2016. (2016).
  129. Neese, F. The ORCA program system. *Comput Mol Sci* **2**, 73–78 (2012).
  130. Becke, A. D. Density-functional thermochemistry. III. The role of exact exchange. *J. Chem. Phys.* **98**, 5648 (1993).
  131. Frisch, M. J., Pople, J. a. & Binkley, J. S. Self-consistent molecular orbital methods 25. Supplementary functions for Gaussian basis sets. *J. Chem. Phys.* **80**, 3265 (1984).
  132. Rappé, A. K. K., Casewit, C. J. J., Colwell, K. S. S., Goddard III, W. A. & Skiff, W. M. UFF, a Full Periodic Table Force Field for Molecular Mechanics and Molecular Dynamics Simulations. *J. Am. Chem. Soc.* **114**, 10024–10035 (1992).
  133. Neese Frank. The ORCA program system. **2**, 73–78 (2012).
  134. Weigend, F. & Ahlrichs, R. Balanced basis sets of split valence, triple zeta valence and quadruple zeta valence quality for H to Rn: Design and assessment of accuracy. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **7**, 3297–305 (2005).
  135. Smeyers, Y. G. & Villa, M. Influence of the vibrational zero-point energy correction on the amine inversion barrier and the far-infrared spectrum of methylamine. *Chem. Phys. Lett.* **324**, 273–278 (2000).
  136. Girod, M. & Grammaticos, B. The zero-point energy correction and its effect on nuclear dynamics. *Nucl. Physics, Sect. A* **330**, 40–52 (1979).
  137. Braga, J. P. O COLAPSO DA EQUIPARTIÇÃO DA ENERGIA. *Quim. Nova* **24**, 693–699 (2001).
  138. Matsas, G. E. A. & Vanzella, D. A. T. O vácuo Quântico: Cheio de Surpresas. *Sci. Am. Bras.* 32–37 (2003).
  139. Young, D. C. *Computational Chemistry: A Practical Guide for Applying Techniques to Real-World Problems*. (Wiley-Interscience, 2004).
  140. Information., N. C. for B. FITC, Isomer I. *PubChem Compound Database* Available at: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/259101>. (Accessed: 6th August 2016)
  141. Nagy, G., Szöllösi, I. & Szendrei, K. Colour Tests for Precursor Chemicals of Amphetamine-Type Substances. *UNODC Sci. Tech. NOTES* 1–17 (2005).
  142. Fiore, M. O lugar do Estado na questão das drogas: o paradigma proibicionista e as alternativas. *Novos Estud. CEBRAP* 9–21 (2012). doi:10.1590/S0101-33002012000100002
  143. Toole, K. E., Fu, S., Shimmon, R. G., Kraymen, N. & Taflaga, S. Color Tests for the Preliminary Identification of Methcathinone and Analogues of Methcathinone. *Microgram J.* **9**, 27–32 (2012).
  144. Scientific Working Group for the Analysis of Seized Drugs, (SWGDRUG). *SWGDRUG Recommendations Version 7.1*. (United States Department of Justice, 2016).
  145. Philp, M. & Fu, S. A review of chemical ‘spot’ tests: A presumptive illicit drug identification technique. *Drug Test. Anal.* **10**, 95–108 (2018).
  146. Drug Chemistry Section. *Technical Procedure for Drug Chemistry Analysis*. (North Carolina Department of Justice (NCDOJ), 2015).
  147. UNODC. *Recommended methods for the Identification and Analysis of Synthetic Cathinones in Seized Materials*. (United Nations publication, 2015).
  148. Barboza, J. C. de S. & Almeida, C. R. de O. Química Orgânica II: Anotações de aulas. 1–231 (2006).
  149. Hinsberg, O. Ueber die Bildung von Säureestern und Säureamiden bei Gegenwart von Wasser und Alkali. *Berichte der Dtsch. Chem. Gesellschaft* **23**, 2962–2965 (1890).
  150. Philp, M., Shimmon, R., Tahtouh, M. & Fu, S. Development and validation of a presumptive color spot test method for the detection of synthetic cathinones in seized illicit materials. *Forensic Chem.* **1**, 39–50 (2016).
  151. Rossi-ferreira, R., Oliveira, A. P. E., Padovani, C. R. & Machado, P. E. A. Conjugação e validação de controle isotópico IgG 1 -FITC para uso em citometria de fluxo. **29**, 361–368 (2007).
  152. Winnschofer, H., Araújo, M. P. de, Júnior, L. C. D. & Novo, J. B. M. Simulação monte carlo no

- ensino de luminescência e cinética de decaimento de estados excitados. *Quim. Nova* **33**, 225–228 (2010).
153. Luiz, F. C. L. Estudos de fluorescência estacionária e resolvida no tempo de anestésicos locais e de antibióticos da classe das fluoroquinolonas. (Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro, 2009).
  154. Noomnarm, U. & Clegg, R. M. Fluorescence lifetimes: Fundamentals and interpretations. *Photosynth. Res.* **101**, 181–194 (2009).
  155. Pandey, S. *et al.* Comparison of Analytical Methods: Direct Emission versus First-Derivative Fluorometric Methods for Quinine Determination in Tonic Waters. *J. Chem. Educ.* **76**, 85 (1999).
  156. O'Reilly, J. E. Fluorescence Experiments with Quinine. *J. Chem. Educ.* **52**, 610–612 (1975).
  157. Kolmakov, K. *et al.* Red-Emitting Rhodamine Dyes for Fluorescence Microscopy and Nanoscopy. *Chem. - A Eur. J.* **16**, 158–166 (2010).
  158. Boens, N. *et al.* Visible Absorption and Fluorescence Spectroscopy of Conformationally Constrained, Annulated BODIPY Dyes. *J. Phys. Chem. A* **116**, 9621–9631 (2012).
  159. Skoog, D. A., Holler, F. J. & Nieman, T. A. *Princípios de Análise Instrumental*. (Bookman, 2002).
  160. HARRIS, D. C. *Análise química quantitativa*. (Editora LTC, 2005).
  161. Ferreira, E. & Rossi, A. A Quimiluminescência como Ferramenta analítica. *Quim.Nova* **25**, 1003–1011 (2002).
  162. Peng, C., Ayala, P. Y., Schlegel, H. B. & Frisch, M. J. Using redundant internal coordinates to optimize equilibrium geometries and transition states. *Journal of Computational Chemistry* **17**, 49–56 (1996).
  163. Marques, M. A. L. *et al.* *Time-Dependent Density Functional Theory*. (Springer-Verlag, 2006).
  164. Runge, E. & Gross, E. K. U. Density-Functional Theory for Time-Dependent Systems. *Phys. Rev. Lett.* **52**, 997–1000 (1984).
  165. Adamo, C. & Jacquemin, D. The calculations of excited-state properties with Time-Dependent Density Functional Theory. *Chem. Soc. Rev.* **42**, 845–856 (2013).
  166. Chu, G. *et al.* Relaxed structure of typical nitro explosives in the excited state: Observation, implication and application. *Chem. Phys. Lett.* **698**, 200–205 (2018).
  167. Cooper, J. K., Grant, C. D. & Zhang, J. Z. Experimental and TD-DFT Study of Optical Absorption of Six Explosive Molecules: RDX, HMX, PETN, TNT, TATP, and HMTD. *J. Phys. Chem. A* **117**, 6043–6051 (2013).
  168. Nycz, J. E., Malecki, G., Zawiazalec, M. & Pazdziorek, T. X-ray structures and computational studies of several cathinones. *J. Mol. Struct.* **1002**, 10–18 (2011).
  169. Fukui, K. The Role of Frontier Orbitals in Chemical Reactions. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **21**, 801–809 (1982).
  170. Pereira, D. H., Porta, F. A. La, Santiago, R. T., Garcia, D. R. & Ramalho, T. C. New Perspectives on the Role of Frontier Molecular Orbitals in the Study of Chemical Reactivity: A Review. *Rev. Virtual Química* **8**, 425–453 (2016).
  171. Lacerda Júnior, V., Oliveira, K. T. de, Silva, R. C. e, Constantino, M. G. & Silva, G. V. J. da. Reatividade em reações de Diels-Alder: uma prática computacional. *Quim. Nova* **30**, 727–730 (2007).
  172. Caire, E. A história da origem da curva normal. (UNESP, 2013).
  173. NIST Standard Reference Database 101. Computational Chemistry Comparison and Benchmark DataBase, Release 18. *National Institute of Standards and Technology* (2016).
  174. Pavia, D. L., Lampman, G. M., Kriz, G. S. & Vyvyan, J. A. *Introduction to Spectroscopy*. (Cengage Learning, 2008).
  175. Reuter, P. & Pardo, B. New psychoactive substances : Are there any good options for regulating new psychoactive substances ? *Int. J. Drug Policy* **40**, 117–122 (2017).
  176. Mayer, F. P. *et al.* Phase I metabolites of mephedrone display biological activity as substrates at monoamine transporters. *Br. J. Pharmacol.* **173**, 2657–2668 (2016).
  177. Araújo, A. M. *et al.* Raising awareness of new psychoactive substances: chemical analysis and in vitro toxicity screening of 'legal high' packages containing synthetic cathinones. *Arch. Toxicol.* **89**, 757–771 (2015).
  178. Tavares, L. C. QSAR: A ABORDAGEM DE HANSCH. *Quim. Nova* **27**, 631–639 (2004).
  179. Raies, A. B. & Bajic, V. B. *In silico toxicology: computational methods for the prediction of chemical toxicity. Computational Molecular Science* **6**, (2016).
  180. SUTHERLAND, R. *et al.* Motivations for new psychoactive substances use among regular psychostimulant users in Australia. *Int. J. Drug Policy* **43**, 23–32 (2017).
  181. Luiz, V., Gonçalves, C., Justiniano, V. B. & Souza, B. C. De. Planejamento , Desenho , Avaliação Toxicológica e Docking Molecular de uma Nova Série de Inibidores da Enzima FAAH Planning , Design , Toxicological Evaluation and Molecular Docking of a New Inhibitor Series Enzyme FAAH.

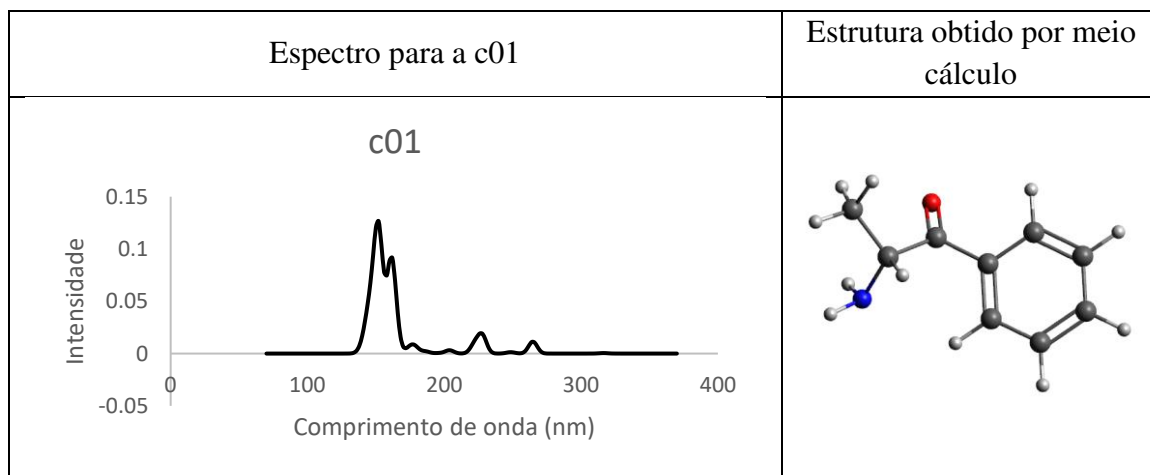
- 52–62 (2016).
182. Moreira, W. C. *et al.* Alcohol and other drugs : contributions of an academic league for Nursing training. *Rev. Enferm. da UFPI* **6**, 82–88 (2017).
  183. Vedani, A., Dobler, M. & Lill, M. A. The challenge of predicting drug toxicity in silico. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* **99**, 195–208 (2006).
  184. Hsu, K.-C., Chen, Y.-F., Lin, S.-R. & Yang, J.-M. iGEMDOCK: a graphical environment of enhancing GEMDOCK using pharmacological interactions and post-screening analysis. *BMC Bioinformatics* **12**, S33 (2011).
  185. Pagadala, N. S., Syed, K. & Tuszynski, J. Software for molecular docking: a review. *Biophys. Rev.* **9**, 91–102 (2017).
  186. Meng, X.-Y., Zhang, H.-X., Mezei, M. & Cui, M. Molecular docking: a powerful approach for structure-based drug discovery. *Curr. Comput. Aided. Drug Des.* **7**, 146–57 (2011).
  187. Morris, G. M. *et al.* Automated docking using a Lamarckian genetic algorithm and an empirical binding free energy function. *J. Comput. Chem.* **19**, 1639–1662 (1998).
  188. HERTTING, G. & AXELROD, J. Fate of Tritiated Noradrenaline at the Sympathetic Nerve-Endings. *Nature* **192**, 172–173 (1961).
  189. Torres, G. E., Gainetdinov, R. R. & Caron, M. G. Plasma membrane monoamine transporters: structure, regulation and function. *Nat. Rev. Neurosci.* **4**, 13–25 (2003).
  190. Shalabi, A. R., Walther, D., Baumann, M. H. & Glennon, R. A. Deconstructed Analogues of Bupropion Reveal Structural Requirements for Transporter Inhibition versus Substrate-Induced Neurotransmitter Release. *ACS Chem. Neurosci.* **8**, 1397–1403 (2017).
  191. Hutsell, B. A. *et al.* Abuse-related neurochemical and behavioral effects of cathinone and 4-methylcathinone stereoisomers in rats. *Eur. Neuropsychopharmacol.* **26**, 288–297 (2016).
  192. Simmler, L. D. D., Rickli, A., Hoener, M. C. C. & Liechti, M. E. E. Monoamine transporter and receptor interaction profiles of a new series of designer cathinones. *Neuropharmacology* **79**, 152–160 (2014).
  193. Standaert, D. G. & Galanter, J. M. in *Principles of Pharmacology: The Pathophysiologic Basis of Drug Therapy* (eds. Golan, D. E., Tashjian, A. H., Armstrong, E. J. & Armstrong, A. W.) (Lippincott Williams & Wilkins, 2013).
  194. Carboni, E. *et al.* Cocaine and Amphetamine Increase Extracellular Dopamine in the Nucleus Accumbens of Mice Lacking the Dopamine Transporter Gene. *J. Neurosci.* **21**, RC141-RC141 (2001).
  195. Philogene-Khalid, H. L., Hicks, C., Reitz, A. B., Liu-Chen, L.-Y. & Rawls, S. M. Synthetic cathinones and stereochemistry: S enantiomer of mephedrone reduces anxiety- and depressant-like effects in cocaine- or MDPV-abstinent rats. *Drug Alcohol Depend.* **178**, 119–125 (2017).
  196. Liechti, M. E. Novel psychoactive substances (designer drugs): Overview and pharmacology of modulators of monoamine signalling. *Swiss Med. Wkly.* **145**, 1–12 (2015).
  197. Yang, J. M. & Chen, C. C. GEMDOCK: A Generic Evolutionary Method for Molecular Docking. *Proteins Struct. Funct. Genet.* **55**, 288–304 (2004).
  198. Wang, K. H., Penmatsa, A. & Gouaux, E. Neurotransmitter and psychostimulant recognition by the dopamine transporter. *Nature* **521**, 322–327 (2015).
  199. DeLarge, A. F., Erwin, L. L. & Winsauer, P. J. Atypical binding at dopamine and serotonin transporters contribute to the discriminative stimulus effects of mephedrone. *Neuropharmacology* **119**, 62–75 (2017).
  200. United Nations Office on Drugs and Crime - ONUDC. *World Drug Report 2016. United Nations Office on Drugs and Crime* (2016).
  201. Coppola, M. & Mondola, R. Synthetic cathinones: Chemistry, pharmacology and toxicology of a new class of designer drugs of abuse marketed as ‘ bath salts’ or ‘ plant food’. *Toxicol. Lett.* **211**, 144–149 (2012).
  202. Simmler, L. D. *et al.* Pharmacological characterization of designer cathinones in vitro. *Br. J. Pharmacol.* **168**, 458–470 (2013).
  203. Rickli, A., Hoener, M. C. & Liechti, M. E. Monoamine transporter and receptor interaction profiles of novel psychoactive substances : Para-halogenated amphetamines and pyrovalerone cathinones. *Eur. Neuropsychopharmacol.* **25**, 365–376 (2015).
  204. Simmler, L. D., Rickli, A., Hoener, M. C. & Liechti, M. E. Neuropharmacology Monoamine transporter and receptor interaction profiles of a new series of designer cathinones. *Neuropharmacology* **79**, 152–160 (2014).

# APÊNDICE

---

	Estrutura	Fórmula	Nome usual	Nome químico
c01		C <sub>9</sub> H <sub>11</sub> NO	Cathinone	2-amino-1-phenylpropan-1-one

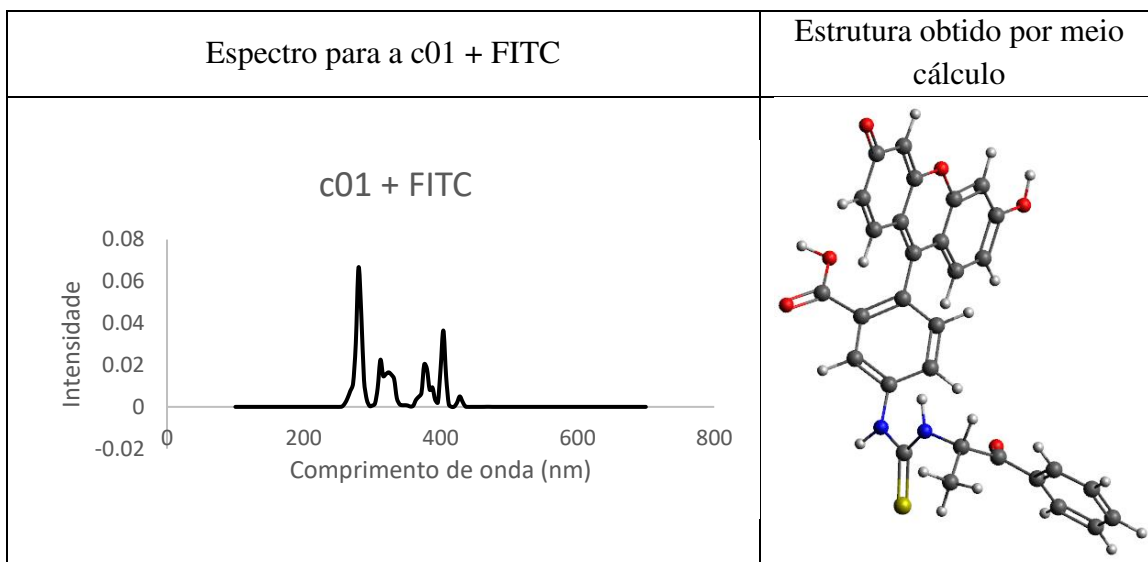
Coordenada cartesiana para a catinona							
Otimização PM6			SP B3LYP/ 6-31G**				
C	-0.522796572	-0.208986265	-0.120143454	C	-0.522800	-0.208990	-0.120140
C	0.922844325	-0.525383920	-0.315729455	C	0.922840	-0.525380	-0.315730
C	1.929277523	0.376972837	0.439368875	C	1.929280	0.376970	0.439370
C	3.101366539	-0.467635702	0.941804479	C	3.101370	-0.467640	0.941800
N	2.306310080	1.457712603	-0.511598958	N	2.306310	1.457710	-0.511600
H	1.418445365	0.858687591	1.315426332	H	1.418450	0.858690	1.315430
H	2.954852148	2.105129763	-0.071256725	H	2.954850	2.105130	-0.071260
H	2.780950291	1.071235549	-1.326346613	H	2.780950	1.071240	-1.326350
H	3.543867165	-1.064278563	0.129924244	H	3.543870	-1.064280	0.129920
H	2.781089965	-1.180827626	1.711065228	H	2.781090	-1.180830	1.711070
H	3.892974951	0.148892217	1.378403366	H	3.892970	0.148890	1.378400
O	1.299978826	-1.444111820	-1.006692456	O	1.299980	-1.444110	-1.006690
C	-1.431526627	-1.262011975	0.060960084	C	-1.431530	-1.262010	0.060960
C	-0.977260382	1.116423078	-0.148291454	C	-0.977260	1.116420	-0.148290
C	-2.338001144	1.386423629	0.020094845	C	-2.338000	1.386420	0.020090
C	-3.241859646	0.337659227	0.219821864	C	-3.241860	0.337660	0.219820
C	-2.789209113	-0.985990458	0.239798325	C	-2.789210	-0.985990	0.239800
H	-1.073183955	-2.292854735	0.053369543	H	-1.073180	-2.292850	0.053370
H	-3.494955907	-1.801723826	0.386830084	H	-3.494960	-1.801720	0.386830
H	-4.301459097	0.551551230	0.355481561	H	-4.301460	0.551550	0.355480
H	-2.693939346	2.414961893	-0.006773879	H	-2.693940	2.414960	-0.006770
H	-0.269815218	1.933619698	-0.317039759	H	-0.269820	1.933620	-0.317040

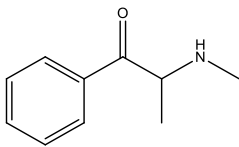




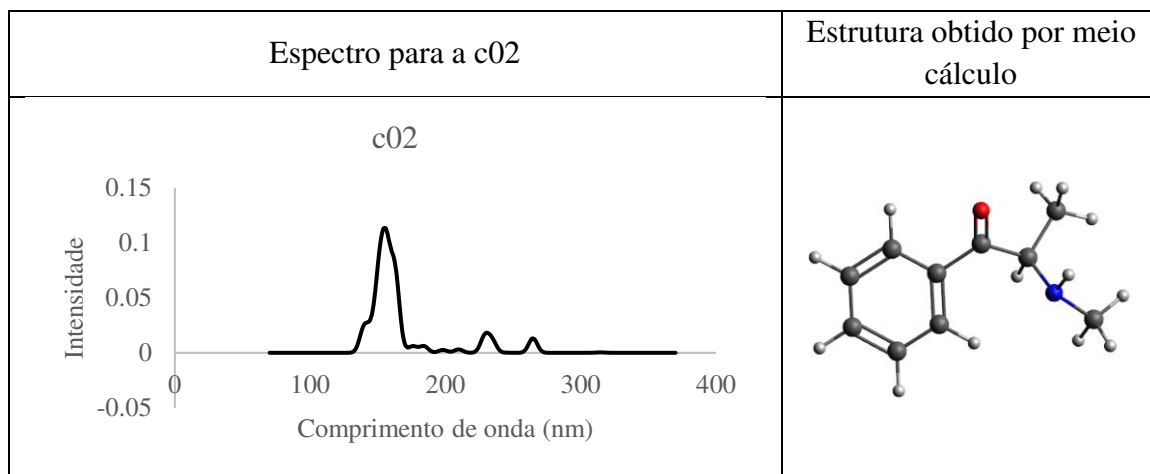
Coordenada cartesiana para a catinona + FITC							
Otimização PM6				SP B3LYP/ 6-31G**			
S	-4.609546174	-2.103999565	-1.161423129	S	-4.664431645	-1.747612900	-2.507327301
O	5.554243945	1.116626502	1.106236766	O	5.135990585	1.002773204	1.448013846
O	3.430887418	-2.377604754	-2.069772239	O	3.930396450	-0.934566063	-2.476691810
O	3.149246129	-0.613977616	-3.427504909	O	2.594757990	-0.742443968	-4.276418911
O	4.730137473	5.376398568	-0.663655174	O	5.328660249	4.953747457	-1.095753371
O	6.539314045	-3.151810575	2.940060965	O	5.061171475	-2.819102904	4.261917238
O	-3.777947901	-0.069984490	1.445619422	O	-3.769396765	-1.002171421	0.784021627
N	-3.334243375	0.265820656	-1.228633176	N	-3.331990272	0.376447770	-1.478447764
N	-2.055972238	-1.699987018	-1.657240906	N	-2.065241439	-1.260959952	-2.491304666
C	-7.787948565	1.795979992	2.516304048	C	-7.180054798	1.512317814	2.840952207
C	-8.662017945	0.704771166	2.451416172	C	-7.779093477	0.375142254	3.387575945
C	-8.249475997	-0.489059519	1.852575171	C	-7.343042869	-0.897806376	3.009237795
C	-6.962200619	-0.598514219	1.317364411	C	-6.303051710	-1.034495707	2.093517165
C	-6.094165045	0.497631570	1.380995971	C	-5.712003240	0.102788248	1.525702350
C	-6.501259136	1.696655791	1.981264470	C	-6.157435004	1.378095540	1.902331270
C	-4.714679450	0.377301940	0.826552030	C	-4.570279577	-0.102456375	0.589361321
C	-4.482514712	0.967694888	-0.594025686	C	-4.387955861	0.867411922	-0.603487629
C	-3.280964270	-1.103815846	-1.318920725	C	-3.320259080	-0.830429758	-2.108563207
C	-0.782880663	-1.224121780	-1.200104214	C	-0.826543976	-0.954391316	-1.889775364
C	0.342011221	-1.458313181	-2.010542369	C	0.329415622	-0.948170823	-2.671593138
C	1.593091456	-1.004610655	-1.583897634	C	1.585505137	-0.688963578	-2.110371979
C	1.737713971	-0.318524789	-0.368776091	C	1.696811642	-0.365631328	-0.741386843
C	0.605096700	-0.105993185	0.437264836	C	0.524723446	-0.391437908	0.031225571
C	-0.647320247	-0.558808094	0.034687505	C	-0.715875913	-0.703897053	-0.511318110
C	3.053060662	0.191706994	0.089177275	C	2.941320109	0.085513517	-0.058986316
C	3.437883174	1.481763019	-0.134893725	C	3.517195813	1.303027136	-0.355777893
C	2.653665580	2.467496542	-0.884713845	C	3.044188801	2.191241399	-1.395683403
C	3.078814614	3.727680174	-1.060774158	C	3.644378854	3.377548223	-1.645086783
C	4.373666282	4.226218925	-0.509706677	C	4.808384760	3.855408747	-0.869873796
C	5.176033273	3.233063216	0.229658396	C	5.275957963	2.957237051	0.180340790
C	4.715475278	1.976822669	0.380512733	C	4.657829389	1.770982129	0.411617881
C	5.159057603	-0.187832717	1.302777986	C	4.573979614	-0.193841515	1.752976956
C	6.077574367	-0.960731468	2.027712426	C	5.132037563	-0.877543133	2.831003641
C	5.737014623	-2.296078990	2.250115040	C	4.590359098	-2.106088023	3.207245982
C	4.529146646	-2.862944275	1.769048970	C	3.512913836	-2.658356363	2.489338572
C	3.650507195	-2.067665813	1.061023142	C	2.979722937	-1.968513264	1.416688600
C	3.934985434	-0.698703623	0.814417144	C	3.478923930	-0.706163683	1.023842843
C	-5.719691142	0.963984898	-1.478803411	C	-5.681608272	1.246748913	-1.344830639
C	2.769030740	-1.242713407	-2.472981059	C	2.729236861	-0.774398719	-3.069329679
H	-5.819744954	2.543153359	2.043408783	H	-5.687981406	2.265038043	1.487068182
H	-8.109807963	2.723338444	2.987551678	H	-7.512890986	2.499430160	3.148141477
H	-6.633030701	-1.533030951	0.855344065	H	-5.937214100	-2.010814198	1.792957217
H	-4.159136401	2.037756162	-0.436314201	H	-3.982759811	1.788093380	-0.159505733
H	4.325259010	-3.914922414	1.966797860	H	3.118999736	-3.620046709	2.797904614
H	2.721044250	-2.494270610	0.669581173	H	2.156462890	-2.400432930	0.859767001
H	6.129807780	3.571572738	0.630144131	H	6.116535956	3.267566046	0.790052966
H	4.229846022	-2.578645975	-2.633947562	H	4.583360635	-0.965434561	-3.196245783
H	7.373696453	-2.718438347	3.266289328	H	5.802572540	-2.350190690	4.667540352
H	2.509447360	4.468748503	-1.623255143	H	3.282275553	4.042710098	-2.422587762
H	1.706347559	2.119815235	-1.303530619	H	2.181584660	1.880906364	-1.974961479
H	7.001692962	-0.515403922	2.384277396	H	5.966029499	-0.430234104	3.363059850
H	0.238464393	-1.980717830	-2.964211088	H	0.278253862	-1.147815329	-3.736673219
H	-2.095911368	-2.690787662	-1.945353377	H	-2.089975085	-2.024881683	-3.152762117
H	-6.205884384	-0.024889026	-1.525686710	H	-6.177979757	0.361257545	-1.737809311
H	-5.473983295	1.233389502	-2.514660102	H	-5.430688977	1.901955537	-2.182466562
H	-8.929116243	-1.339053029	1.803821147	H	-7.812125928	-1.780006377	3.434153599

H	-6.472354307	1.673296976	-1.112941743	H	-6.362252353	1.778077641	-0.678540586
H	-2.483208758	0.823107703	-1.324672312	H	-2.426608039	0.799709890	-1.330636475
H	-9.664569205	0.785927915	2.870578923	H	-8.583877673	0.483161363	4.108467475
H	-1.516487729	-0.424980373	0.696277448	H	-1.594327292	-0.776563667	0.121949905
H	0.713079161	0.411091671	1.395315174	H	0.597297848	-0.160565010	1.089483389



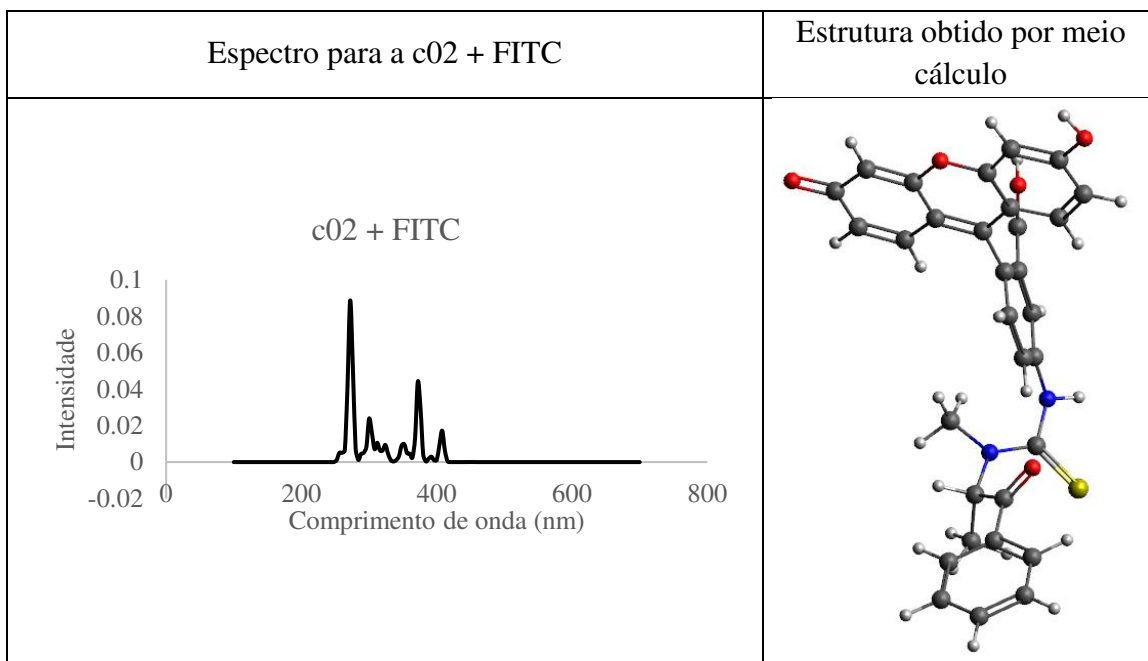
	Estrutura	Fórmula	Nome usual	Nome químico
c02		$C_{10}H_{13}NO$	Methcathinone	2-(methylamino)-1-phenylpropan-1-one

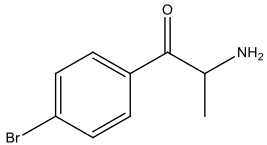
Coordenada cartesiana para a cationona					
Otimização PM6			SP B3LYP/ 6-31G**		
C	-0.873320670	-0.303730866	-0.127837815	C	-0.873320 -0.303730 -0.127840
C	0.486905528	-0.887870706	-0.329002391	C	0.486910 -0.887870 -0.329000
C	1.649003780	-0.182682962	0.414356896	C	1.649000 -0.182680 0.414360
C	2.647156252	-1.230342575	0.910192343	C	2.647160 -1.230340 0.910190
N	2.191406328	0.796048246	-0.570478964	N	2.191410 0.796050 -0.570480
H	1.240368593	0.382087687	1.292773399	H	1.240370 0.382090 1.292770
H	2.955839430	-1.906457091	0.098928512	H	2.955840 -1.906460 0.098930
H	2.210483297	-1.861134143	1.693250631	H	2.210480 -1.861130 1.693250
H	3.548451701	-0.768199065	1.324878799	H	3.548450 -0.768200 1.324880
O	0.676832032	-1.868935364	-1.010867198	O	0.676830 -1.868940 -1.010870
C	-1.956156131	-1.163488534	0.106761489	C	-1.956160 -1.163490 0.106760
C	-1.076343768	1.080712583	-0.201903236	C	-1.076340 1.080710 -0.201900
C	-2.360418656	1.603526437	-0.026167797	C	-2.360420 1.603530 -0.026170
C	-3.437666556	0.747764658	0.226671732	C	-3.437670 0.747760 0.226670
C	-3.235990308	-0.635066690	0.292684496	C	-3.235990 -0.635070 0.292680
H	-1.794248666	-2.242285631	0.134779782	H	-1.794250 -2.242290 0.134780
H	-4.076617882	-1.300565913	0.480927879	H	-4.076620 -1.300570 0.480930
H	-4.436739155	1.158378772	0.367714970	H	-4.436740 1.158380 0.367710
H	-2.521544583	2.678270673	-0.089047654	H	-2.521540 2.678270 -0.089050
H	-0.233547701	1.745506300	-0.412039639	H	-0.233550 1.745510 -0.412040
C	3.102943471	1.795535376	0.050981449	C	3.102940 1.795540 0.050980
H	4.001730797	1.373024082	0.524677727	H	4.001730 1.373020 0.524680
H	3.424452885	2.503322939	-0.732071354	H	3.424450 2.503320 -0.732070
H	2.556844237	2.378100783	0.810822110	H	2.556840 2.378100 0.810820
H	2.692668816	0.293351377	-1.315176874	H	2.692670 0.293350 -1.315180



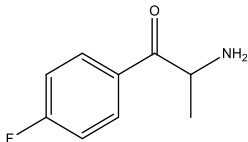
Coordenada cartesiana para a catinona + FITC							
Otimização PM6				SP B3LYP/ 6-31G**			
S	4.418467515	-1.618972754	1.120795043	S	4.516514019	-1.460835600	2.601228379
O	-5.679926817	0.570671740	-1.396241467	O	-5.068349050	0.523242369	-1.808327964
O	-3.430706181	-1.821589843	2.576756851	O	-4.021637445	-0.432287335	2.468355668
O	-3.263428642	0.239406683	3.446007937	O	-2.753754351	0.183100887	4.225158774
O	-5.245862422	5.173947738	-0.636877696	O	-4.713826663	5.119661767	-0.846425095
O	-6.284255407	-4.072674526	-2.191835437	O	-5.512208109	-4.041656504	-3.037083004
O	3.693468243	-0.196637516	-1.393323314	O	3.689727606	-1.099909762	-0.557044983
N	3.410333467	0.824371151	1.156109978	N	3.304002587	0.690443939	1.478693302
N	2.021872438	-0.931228465	2.068393988	N	1.980995280	-0.717114737	2.769303593
C	8.024270732	0.943178090	-2.562101559	C	7.056627818	1.119078645	-3.015634273
C	8.592142144	-0.336722528	-2.585485218	C	7.568100440	-0.083623358	-3.507315886
C	7.891540437	-1.423608995	-2.056377052	C	7.087679897	-1.300643927	-3.015820126
C	6.621042867	-1.237292971	-1.500407334	C	6.096581812	-1.315867064	-2.037672248
C	6.062979717	0.045735433	-1.463018058	C	5.596321313	-0.111999346	-1.521692838
C	6.761064835	1.137871712	-2.000442912	C	6.080316424	1.106276394	-2.020499334
C	4.700486126	0.243813646	-0.886824609	C	4.501011039	-0.190520244	-0.509444900
C	4.585625356	1.224011793	0.321313258	C	4.394739818	0.939535859	0.535199789
C	3.211822656	-0.491947064	1.435526954	C	3.232385102	-0.446565283	2.232077982
C	0.737429384	-0.682145837	1.472892556	C	0.748154776	-0.626817636	2.074958383
C	-0.390903599	-0.770712121	2.308539901	C	-0.426454922	-0.449270003	2.804419795
C	-1.654901515	-0.517304205	1.771026062	C	-1.664075693	-0.329798504	2.160045191
C	-1.812715535	-0.175566060	0.419352862	C	-1.732235222	-0.349808952	0.753490862
C	-0.676295656	-0.102066892	-0.404893875	C	-0.544891119	-0.570692913	0.039272201
C	0.591454922	-0.357757494	0.109431976	C	0.681107172	-0.720966791	0.677114376
C	-3.146686489	0.110152423	-0.162965547	C	-2.948889285	-0.043996303	-0.050107497
C	-3.638389661	1.380830678	-0.244707729	C	-3.389650751	1.253433531	-0.194137439
C	-2.959188009	2.571716117	0.273320681	C	-2.809432898	2.382606330	0.499201873
C	-3.486354089	3.799776783	0.151499850	C	-3.259010491	3.642734453	0.301336655
C	-4.795884419	4.052425841	-0.518784902	C	-4.346747850	3.955893791	-0.648467277
C	-5.494094777	2.854769714	-1.022922069	C	-4.936995588	2.808780962	-1.332652160
C	-4.933031813	1.639368569	-0.876331479	C	-4.477963567	1.550783548	-1.107924496
C	-5.180848883	-0.707619857	-1.279641989	C	-4.648851147	-0.759606133	-1.662535854
C	-6.017938303	-1.699157036	-1.811466585	C	-5.311919626	-1.718675477	-2.423981212
C	-5.568558769	-3.017224474	-1.716107780	C	-4.920022057	-3.053772286	-2.318788384
C	-4.331772253	-3.357187380	-1.111079811	C	-3.879881707	-3.427775865	-1.445354072
C	-3.536320399	-2.351347138	-0.599716551	C	-3.233918484	-2.460916919	-0.699283052
C	-3.934646813	-0.990837261	-0.676266775	C	-3.592406984	-1.098249727	-0.790444434
C	5.845615517	1.329432710	1.169625491	C	5.715817744	1.343801613	1.217098432
C	-2.833722466	-0.588790969	2.683841224	C	-2.839791982	-0.150899892	3.059984239
H	6.319980504	2.132782644	-1.991208195	H	5.676845924	2.045374056	-1.654210673
H	8.568134922	1.786775228	-2.984300399	H	7.419227594	2.063895877	-3.409589793
H	6.065658400	-2.088855007	-1.098745963	H	5.697478872	-2.247510789	-1.650553931
H	4.363159807	2.233117424	-0.128808605	H	4.059863840	1.803229677	-0.055943504
H	-4.039506740	-4.405530055	-1.061806571	H	-3.600857541	-4.473138414	-1.377067227
H	-2.584753782	-2.597763544	-0.117250131	H	-2.433489082	-2.743853107	-0.024954446
H	-6.458636413	3.013127616	-1.501300754	H	-5.740737130	2.985449695	-2.037633121
H	-4.232215493	-1.913148593	3.164611559	H	-4.705563457	-0.265866310	3.138623332
H	-7.144573092	-3.797388233	-2.608779413	H	-6.206152974	-3.665088027	-3.594763835
H	-2.995941301	4.692660698	0.540318276	H	-2.825200302	4.487772521	0.826729313
H	-2.003421546	2.406442904	0.776018073	H	-1.998571257	2.186342456	1.192272509
H	-6.964304193	-1.424588291	-2.267736908	H	-6.113155031	-1.405887847	-3.086269011
H	-0.278608340	-1.026245498	3.364464429	H	2.026725929	-1.414965994	3.500855970
H	2.107099807	-1.859372958	2.520840502	H	6.159226989	0.491225632	1.728376160
H	6.203783524	0.342446056	1.509852598	H	5.506784642	2.118504590	1.960293127
H	5.678039128	1.931590689	2.070603199	H	7.485542853	-2.234195447	-3.402486908
H	8.330931277	-2.420395405	-2.078568626	H	6.423561575	1.745871678	0.491302805
H	6.670950808	1.786197216	0.609585940	C	2.361556859	1.799613578	1.631046722
C	2.438544000	1.891855178	1.483614914	H	2.928897830	2.734871961	1.667581606

H	2.968068106	2.837777388	1.693827723	H	1.807831623	1.697127948	2.562471867
H	1.860053194	1.639874210	2.392917339	H	1.645808915	1.848468754	0.801787608
H	1.727492021	2.060574583	0.654869073	H	8.335937391	-0.071972107	-4.274979414
H	9.579721000	-0.484334222	-3.021038011	H	-0.592265148	-0.613248652	-1.044689956
H	-0.792172201	0.147114752	-1.463692910	H	1.587272642	-0.899555842	0.107632815
H	1.468353173	-0.331284217	-0.556342006	H	-0.402269414	-0.376209411	3.886575022

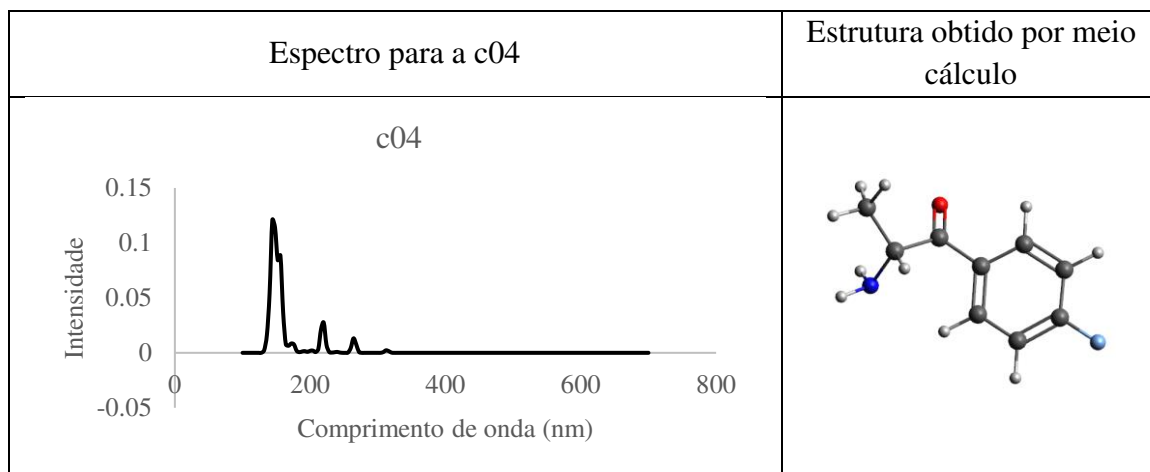


	Estrutura	Fórmula	Nome usual	Nome químico
c03		$C_9H_{10}BrNO$	Brepredone	2-amino-1-(4-bromophenyl)propan-1-one

Coordenada cartesiana para a cationona	
Otimização PM6	SP B3LYP/ 6-31G**
C -4.643378120 0.193655840 1.038774696	
C -3.398313777 -0.501184628 0.486721614	
C -2.529660418 0.518962343 -0.287332580	
C -1.049211131 0.335290533 -0.185174381	
C -0.236033059 1.464108171 -0.006227241	
C 1.150964109 1.321324136 0.087757577	
C 1.705421913 0.043795455 -0.017626456	
C 0.912808103 -1.088282676 -0.216975382	
C -0.474771203 -0.937746907 -0.299093354	
N -3.677040199 -1.607919894 -0.468369685	
H -2.804302767 -0.927923269 1.338914959	
H -4.207795368 -2.344632095 -0.010366107	
H -4.242418768 -1.277224079 -1.249137119	
H -5.179609695 0.745527599 0.251958697	
H -4.384519816 0.929434429 1.810173928	
H -5.343337940 -0.517001535 1.489295756	
O -3.025001547 1.421937208 -0.920253471	
H -0.690057601 2.456264305 0.051507507	
H 1.783435456 2.198063927 0.233364737	
H 1.361298547 -2.078346409 -0.310224541	
H -1.110905302 -1.813927942 -0.466577964	
Br 3.603656420 -0.159672842 0.111343814	

	Estrutura	Fórmula	Nome usual	Nome químico
c04		C <sub>9</sub> H <sub>10</sub> FNO	4-fluorochatinone	2-amino-1-(4-fluorophenyl)-propan-1-one

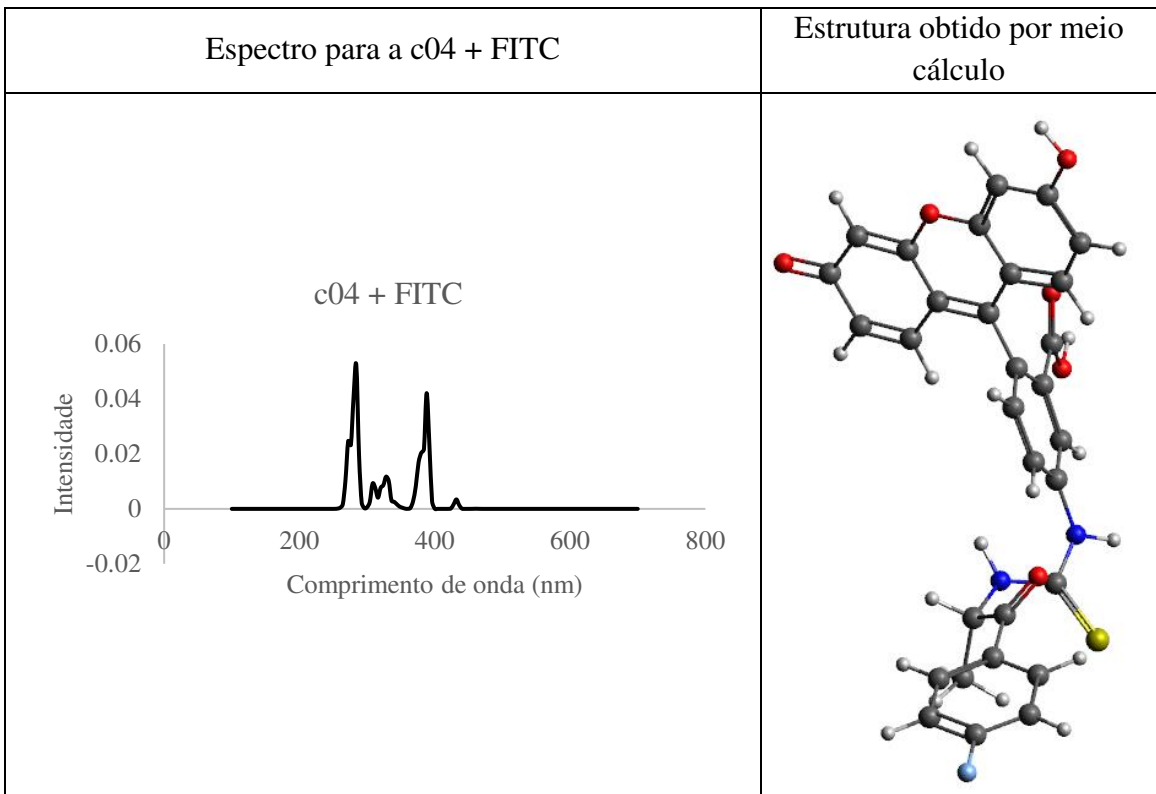
Coordenada cartesiana para a cationona							
Otimização PM6			SP B3LYP/ 6-31G**				
C	-3.562163768	0.302107170	0.933548670	C	-3.562160	0.302110	0.933550
C	-2.322182624	-0.443093566	0.437844059	C	-2.322180	-0.443090	0.437840
C	-1.363041878	0.546954832	-0.266118623	C	-1.363040	0.546950	-0.266120
C	0.096731692	0.275644600	-0.126858590	C	0.096730	0.275640	-0.126860
C	0.970995291	1.366803661	0.014038731	C	0.971000	1.366800	0.014040
C	2.344914279	1.159211804	0.141432538	C	2.344910	1.159210	0.141430
C	2.810390441	-0.159139964	0.101014560	C	2.810390	-0.159140	0.101010
C	1.970987013	-1.265495841	-0.060710172	C	1.970990	-1.265500	-0.060710
C	0.598691912	-1.033802266	-0.175089322	C	0.598690	-1.033800	-0.175090
N	-2.602070716	-1.521879193	-0.548718460	N	-2.602070	-1.521880	-0.548720
H	-1.798381397	-0.910596610	1.314202378	H	-1.798380	-0.910600	1.314200
H	-3.207942924	-2.227589736	-0.137335303	H	-3.207940	-2.227590	-0.137340
H	-3.092140938	-1.149401987	-1.360895154	H	-3.092140	-1.149400	-1.360900
H	-4.025080681	0.893534033	0.129062048	H	-4.025080	0.893530	0.129060
H	-3.311607054	1.011932433	1.731579301	H	-3.311610	1.011930	1.731580
H	-4.319628254	-0.380543940	1.330639357	H	-4.319630	-0.380540	1.330640
O	-1.784292278	1.504196694	-0.874906822	O	-1.784290	1.504200	-0.874910
H	0.566904136	2.383061405	0.017872570	H	0.566900	2.383060	0.017870
H	3.028771658	1.998449599	0.258949962	H	3.028770	1.998450	0.258950
H	2.370214005	-2.277875729	-0.101350772	H	2.370210	-2.277880	-0.101350
H	-0.085433130	-1.877875258	-0.319089556	H	-0.085430	-1.877880	-0.319090
F	4.121229828	-0.370960244	0.220284725	F	4.121230	-0.370960	0.220280

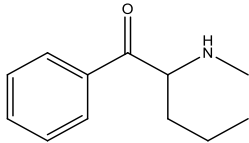


Coordenada cartesiana para a catinona + FITC							
Otimização PM6				SP B3LYP/ 6-31G**			
S	4.267632145	-2.007836540	0.573972542	S	4.211375858	-1.836146900	2.567081544
O	-6.223704712	1.209786108	-0.788640939	O	-5.429968034	1.193179922	-1.533830750
O	-3.482590997	-2.589973103	2.040752524	O	-3.024084150	-0.820772020	4.149638935
O	-3.510069038	-0.630648872	3.134869969	O	-4.392666463	-0.956702487	2.365922844
O	-5.117970215	5.532785751	0.641384268	O	-5.201682187	5.218079088	0.897811088
O	-7.489528989	-3.106028036	-2.310126309	O	-5.709109834	-2.676557534	-4.271085073
O	4.357128741	-0.255809023	-1.880812266	O	3.505788745	-1.061542655	-0.734081913
N	2.960338902	0.305617326	0.454543841	N	2.879888908	0.273142488	1.513356869
N	1.673545935	-1.674965522	0.904119765	N	1.605173901	-1.394424555	2.465648414
C	8.569395985	1.473983082	-1.045872153	C	7.243279223	1.331206210	-2.326580785
C	9.246973017	0.250224649	-1.005172238	C	7.880816391	0.158233687	-2.718991064
C	8.595239667	-0.984037862	-0.946703495	C	7.387659728	-1.101625932	-2.390229871
C	7.197864325	-0.986790836	-0.930487201	C	6.215553768	-1.184263984	-1.645700939
C	6.490878889	0.224253245	-0.951410112	C	5.566055056	-0.021030103	-1.205890994
C	7.174398151	1.447906092	-1.017802936	C	6.087578531	1.233642545	-1.554630666
C	4.997284592	0.200307377	-0.964708056	C	4.299663425	-0.183676476	-0.437358433
C	4.271063286	0.961748917	0.186543559	C	3.981169185	0.799777431	0.718765503
C	2.887996980	-1.048797218	0.627088856	C	2.864215902	-0.937177286	2.134242477
C	0.368318917	-1.151078227	0.631009385	C	0.382596465	-1.069917696	1.839600169
C	-0.666629031	-1.460416657	1.534097288	C	-0.792449294	-1.059450430	2.595915276
C	-1.955361490	-0.987222037	1.280584295	C	-2.024679933	-0.759156562	2.003829026
C	-2.231944346	-0.207059884	0.145695648	C	-2.087797157	-0.403255761	0.641145119
C	-1.188962171	0.089027065	-0.747588204	C	-0.903722114	-0.443623608	-0.106707060
C	0.101916064	-0.381942590	-0.516891396	C	0.314406099	-0.797527762	0.463097952
C	-3.596785908	0.301606162	-0.136647414	C	-3.307591157	0.120100808	-0.034844951
C	-3.937292859	1.604013057	0.087626311	C	-3.766094557	1.390896545	0.239224456
C	-3.045624008	2.611556948	0.669873100	C	-3.196018156	2.255225695	1.249093884
C	-3.432877745	3.883085137	0.853477090	C	-3.675160325	3.500031959	1.471488183
C	-4.794611009	4.373300203	0.485237455	C	-4.796982555	4.067445258	0.695266420
C	-5.705089889	3.357648960	-0.076973886	C	-5.364298051	3.190687059	-0.323803948
C	-5.278339721	2.091443936	-0.242562052	C	-4.868002654	1.943191068	-0.526958562
C	-5.866383001	-0.103514573	-0.995646750	C	-4.977704583	-0.053778755	-1.819766325
C	-6.889342489	-0.891644078	-1.543187879	C	-5.601554111	-0.710002370	-2.878484423
C	-6.590472473	-2.234203111	-1.778895270	C	-5.168165396	-1.987006913	-3.234066676
C	-5.321331066	-2.793201094	-1.478871918	C	-4.131671513	-2.613781259	-2.516366644
C	-4.342115483	-1.983904436	-0.940074889	C	-3.530110827	-1.948609462	-1.464398622
C	-4.582212053	-0.607567175	-0.686332859	C	-3.921740278	-0.643803342	-1.092385034
C	5.088773433	1.088005874	1.465484214	C	5.178115847	1.249764640	1.572290792
C	-3.038904851	-1.306726744	2.257502345	C	-3.272306312	-0.848207607	2.816441313
H	6.620391078	2.386037196	-1.056823326	H	5.578023360	2.142283887	-1.249742593
H	9.110501482	2.417146108	-1.102328292	H	7.655643095	2.287893515	-2.628099622
H	6.653543988	-1.936220835	-0.904858275	H	5.793187264	-2.146372192	-1.376437546
H	4.042918539	1.989864377	-0.213813073	H	3.573114655	1.692512781	0.222615679
H	-5.150546674	-3.850439134	-1.680817994	H	-3.820713729	-3.609676578	-2.810880729
H	-3.362966112	-2.407043009	-0.691840613	H	-2.736459999	-2.432734566	-0.906764762
H	-6.709593812	3.688241339	-0.335958722	H	-6.179144773	3.564338375	-0.932871639
H	-4.216527853	-2.853671491	2.664428511	H	-3.889076293	-0.912441587	4.582733370
H	-8.365630733	-2.680600838	-2.514696564	H	-6.412062295	-2.152878793	-4.678010623
H	-2.781397120	4.640715448	1.290784070	H	-3.241522114	4.148846124	2.225873414
H	-2.048738838	2.271170527	0.958807690	H	-2.361216571	1.875978710	1.827921799
H	-7.857612199	-0.450310296	-1.761601143	H	-6.399789848	-0.205713163	-3.414283914
H	-0.464587884	-2.061672317	2.423985381	H	-0.755516945	-1.288809095	3.654716709
H	1.725114583	-2.681633787	1.133624583	H	1.618925971	-2.176299921	3.105874072
H	5.479711090	0.113052114	1.804337187	H	5.671984435	0.392352082	2.027076840
H	4.494494222	1.493128291	2.293329373	H	4.813717808	1.902725684	2.369360189
H	9.153160350	-1.919653485	-0.920619957	H	7.920695320	-1.985449357	-2.723005425
H	5.956996974	1.744020461	1.330062468	H	5.900272185	1.804508037	0.972142368
H	2.147211388	0.912175437	0.525435176	H	1.977623131	0.688259873	1.329883145

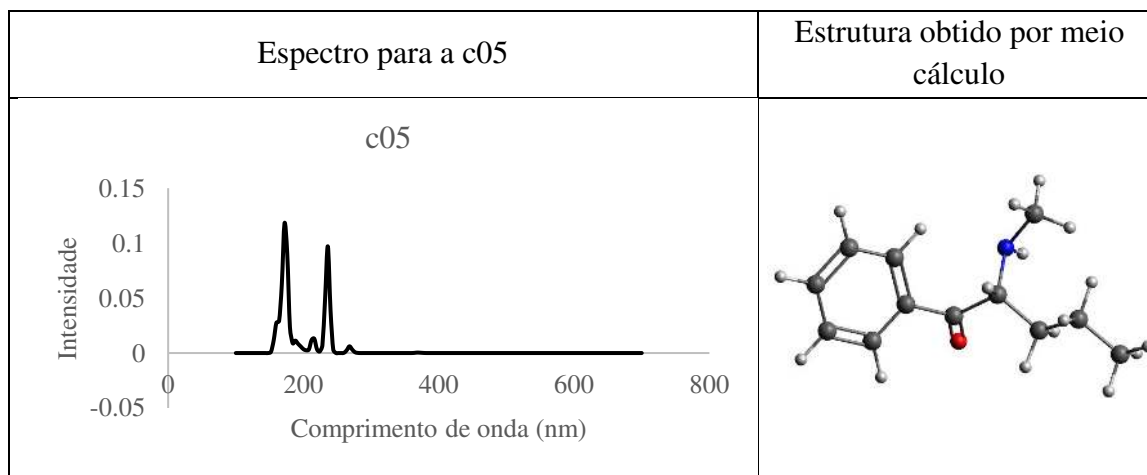


F	10.580102891	0.265441902	-1.025959616	F	9.013063451	0.246187165	-3.440699939
H	-1.396774137	0.684668736	-1.641288621	H	-0.945999988	-0.187382740	-1.160805741
H	0.890743284	-0.184799011	-1.249862477	H	1.210604489	-0.873811180	-0.145242586



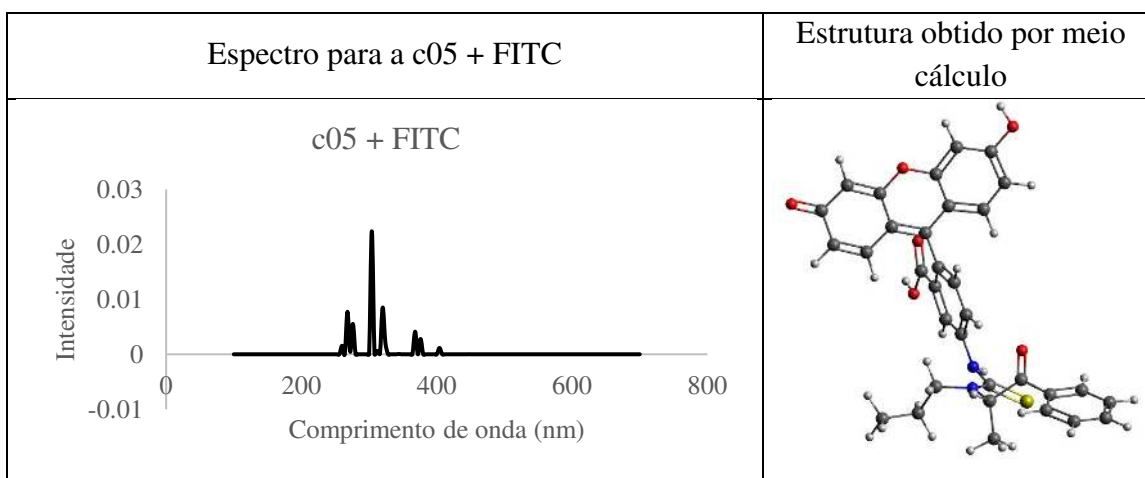
	Estrutura	Fórmula	Nome usual	Nome químico
c05		$C_{12}H_{17}NO$	Pentedrone	1-phenyl-2-(methylamino)pentan-1-one

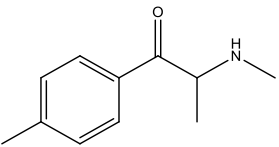
Coordenada cartesiana para a cationona					
Otimização PM6			SP B3LYP/ 6-31G**		
C	-2.231168518	-0.742115042	0.065990761	C	-2.231170 -0.742120 0.065990
C	-0.991656234	0.172915876	0.092629642	C	-0.991660 0.172920 0.092630
C	0.180252628	-0.576235042	0.775031167	C	0.180250 -0.576240 0.775030
C	1.544928720	-0.304525044	0.230189186	C	1.544930 -0.304530 0.230190
C	2.414007303	-1.383146615	0.009179097	C	2.414010 -1.383150 0.009180
C	3.695238916	-1.151758304	-0.497037935	C	3.695240 -1.151760 -0.497040
C	4.115272217	0.155552454	-0.765411851	C	4.115270 0.155550 -0.765410
C	3.255140901	1.232334224	-0.526764098	C	3.255140 1.232330 -0.526760
C	1.968358547	1.005144349	-0.030581058	C	1.968360 1.005140 -0.030580
N	-1.129534389	1.427700325	0.885376787	N	-1.129530 1.427700 0.885380
H	-0.697872859	0.431295864	-0.957477217	H	-0.697870 0.431300 -0.957480
H	-1.618155081	1.224717817	1.767299024	H	-1.618160 1.224720 1.767300
H	-2.654358960	-0.834436933	1.086525343	H	-2.654360 -0.834440 1.086530
H	-1.922869423	-1.774938772	-0.196761856	H	-1.922870 -1.774940 -0.196760
O	-0.011959247	-1.361157356	1.675499676	O	-0.011960 -1.361160 1.675500
H	2.087128557	-2.397856450	0.242049838	H	2.087130 -2.397860 0.242050
H	4.368644622	-1.988349695	-0.674784285	H	4.368640 -1.988350 -0.674780
H	5.116037950	0.335121207	-1.156279020	H	5.116040 0.335120 -1.156280
H	3.588056427	2.249656934	-0.724485425	H	3.588060 2.249660 -0.724490
H	1.297669617	1.845586468	0.169488185	H	1.297670 1.845590 0.169490
C	-1.851471811	2.505931305	0.156282248	C	-1.851470 2.505930 0.156280
H	-1.930013747	3.384684629	0.817362128	H	-1.930010 3.384680 0.817360
H	-1.267837527	2.812030704	-0.726995943	H	-1.267840 2.812030 -0.727000
H	-2.867647674	2.229321366	-0.182222950	H	-2.867650 2.229320 -0.182220
C	-3.301410762	-0.259280868	-0.918400506	C	-3.301410 -0.259280 -0.918400
H	-3.591826210	0.787646195	-0.678075083	H	-3.591830 0.787650 -0.678080
H	-2.884995850	-0.229282297	-1.944624668	H	-2.885000 -0.229280 -1.944620
C	-4.536267122	-1.155577114	-0.889963073	C	-4.536270 -1.155580 -0.889960
H	-4.999379171	-1.176735411	0.103547581	H	-4.999380 -1.176740 0.103550
H	-5.296113467	-0.807717216	-1.598843659	H	-5.296110 -0.807720 -1.598840
H	-4.291085625	-2.190912027	-1.155187278	H	-4.291090 -2.190910 -1.155190



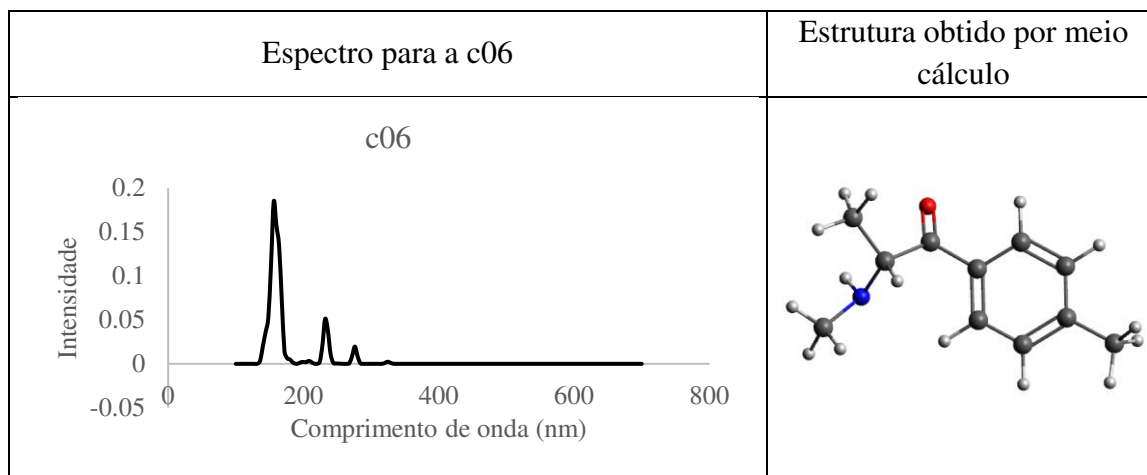
Coordenada cartesiana para a catinona + FITC							
Otimização PM6				SP B3LYP/ 6-31G**			
S	-4.302314623	1.192368083	1.388254142	S	-4.199080499	0.698303948	2.312153270
O	5.833253865	0.572926308	-1.554975334	O	5.658128359	0.744425784	-1.634318451
O	2.854983309	1.216871804	3.697131487	O	2.839889655	-0.184130588	4.182780894
O	4.014704141	-0.302800835	2.532184292	O	4.150490212	0.746911033	2.608264242
O	5.497823104	-3.946084670	-2.751293446	O	6.975644731	-3.654819950	-0.596890208
O	6.281171026	5.180323846	-0.492627320	O	4.502383786	5.176085025	-2.889911453
O	-3.598424471	0.400956623	-1.375694249	O	-3.357262530	0.834462002	-0.896870010
N	-3.177187719	-1.142652938	0.862324723	N	-3.127624280	-1.283102314	0.816989700
N	-1.882718029	0.413165112	2.195699837	N	-1.755096691	-0.313959671	2.434313532
C	-7.951034630	-0.603756558	-2.603066634	C	-7.685780818	0.522370274	-2.550932436
C	-8.532744364	0.647054427	-2.363347619	C	-8.059939675	1.809851475	-2.162054431
C	-7.823374062	1.626187369	-1.663310473	C	-7.247892282	2.541946307	-1.291865059
C	-6.531291702	1.359531763	-1.197218378	C	-6.054400904	1.996296009	-0.825318759
C	-5.959369679	0.101730889	-1.421087238	C	-5.687797113	0.696639995	-1.195513720
C	-6.665681821	-0.879534607	-2.132808769	C	-6.511658183	-0.042217855	-2.053485069
C	-4.571641589	-0.174805240	-0.944047043	C	-4.370060724	0.178984053	-0.723047007
C	-4.381487074	-1.395597337	0.008939941	C	-4.285847145	-1.230569966	-0.086999481
C	-3.051389755	0.071404525	1.462581908	C	-2.995293638	-0.352668276	1.799201997
C	-0.602784870	0.438525282	1.537664913	C	-0.509781362	-0.131526513	1.789376599
C	0.543634006	0.420670013	2.351845541	C	0.640719204	-0.113827828	2.584268504
C	1.808053523	0.415957857	1.755152844	C	1.900904306	0.125726115	2.026086869
C	1.942831987	0.440421144	0.356099808	C	2.034098971	0.298765156	0.632069096
C	0.787926967	0.472995818	-0.443346949	C	0.868385723	0.282182734	-0.144525390
C	-0.478269985	0.475450693	0.134891922	C	-0.393241891	0.095760188	0.411147966
C	3.272456629	0.448193795	-0.300939451	C	3.331936452	0.452571483	-0.080535163
C	3.797413440	-0.671161773	-0.879096453	C	4.201112823	-0.607277739	-0.218986685
C	3.149832342	-1.985692913	-0.888777677	C	3.986545199	-1.908644390	0.373473002
C	3.706942899	-3.047617274	-1.491285869	C	4.890746718	-2.905018083	0.245059776
C	5.023802562	-2.978446853	-2.190861327	C	6.149591857	-2.738712818	-0.509800656
C	5.696894089	-1.667160854	-2.152747588	C	6.335807302	-1.438035116	-1.143949499
C	5.105019461	-0.627010994	-1.534821803	C	5.415539587	-0.450889308	-0.996936336
C	5.288129656	1.691361776	-0.966238463	C	4.790436722	1.782455244	-1.535608694
C	6.099411056	2.833417554	-1.049182400	C	5.113035817	2.927521131	-2.260578010
C	5.595222073	4.004478139	-0.483214111	C	4.266574283	4.033794672	-2.193164151
C	4.324235847	4.059509702	0.145311832	C	3.114918297	4.000315957	-1.383997468
C	3.557915910	2.913361495	0.207286799	C	2.807990442	2.851733302	-0.678404203
C	4.019473178	1.689637222	-0.343147028	C	3.622467105	1.699412248	-0.747583162
C	-5.603147999	-1.740714604	0.849195622	C	-5.572001688	-1.792738814	0.536290215
C	3.011382755	0.358784362	2.630106582	C	3.083358284	0.264827624	2.923840759
H	-6.213890260	-1.849764165	-2.330249649	H	-6.219684128	-1.041208690	-2.364823692
H	-5.968871679	2.130533518	-0.664298197	H	-5.402243582	2.555066113	-0.162883549
H	-4.140761183	-2.270199124	-0.660901377	H	-4.017566454	-1.874538126	-0.935660687
H	3.983432839	5.005958539	0.563741076	H	2.485362136	4.880997517	-1.332699483
H	2.575023103	2.942015988	0.687908677	H	1.918562334	2.824955448	-0.059418696
H	6.670395299	-1.599930154	-2.634341067	H	7.230141872	-1.275519465	-1.733911812
H	3.642124987	1.207942127	4.309607209	H	3.657775378	-0.018197408	4.680301727
H	7.166289114	5.105477354	-0.940536816	H	5.319394365	5.082357882	-3.397682718
H	3.238030625	-4.031498056	-1.504270220	H	4.726536189	-3.878543349	0.696589634
H	2.189849693	-2.058849968	-0.372889227	H	3.069963153	-2.066892960	0.931743029
H	7.068902444	2.776750045	-1.535555686	H	6.014976150	2.930206325	-2.864800868
H	0.454651932	0.413341913	3.442008328	H	-1.825814163	0.184739211	3.312589311
H	-2.026839790	1.207273302	2.847537013	H	-5.950375840	-1.124028905	1.308043101
H	-5.986173841	-0.869902502	1.408189459	H	-5.362413430	-2.766079122	0.989517110
H	-5.380406762	-2.519127298	1.588520689	H	-7.545263655	3.538286672	-0.978315342
H	-8.272129024	2.602257017	-1.482401346	H	-6.343493218	-1.932816809	-0.221540856
H	-6.432233443	-2.098868247	0.226324516	C	-2.323394579	-2.522023287	0.795856057
C	-2.221022111	-2.273839350	1.034545855	H	-2.655276002	-3.078311845	-0.084100526
H	-2.404976248	-3.026989621	0.235417560	C	-2.500640106	-3.400968317	2.043724681

C	-2.376009879	-2.916274247	2.422857478	H	-1.265940441	-2.291195726	0.632846825
H	-1.176131264	-1.919206580	0.885458270	C	-2.072897828	-4.846249726	1.771872856
C	-1.434174864	-4.104202681	2.576533374	H	-3.551779668	-3.377743865	2.352246052
H	-3.425022525	-3.236473634	2.581940063	H	-1.923906922	-2.975952443	2.870178838
H	-2.170729905	-2.163269662	3.212609493	H	-2.700076783	-5.301362220	0.997330838
H	-1.634472046	-4.889568484	1.838351103	H	-2.166709422	-5.458951290	2.673342732
H	-1.539923860	-4.561639073	3.569050981	H	-1.033199686	-4.905459884	1.428947052
H	-0.382376252	-3.811225910	2.471059384	H	-8.310274874	-0.044421765	-3.234652111
H	-8.500908704	-1.361315940	-3.159097768	H	-8.980243774	2.244361150	-2.541030905
H	-9.537722808	0.857473898	-2.727552895	H	0.956965437	0.436180609	-1.215453380
H	0.885115139	0.507087445	-1.532509890	H	-1.281818435	0.158882453	-0.207982696
H	-1.371990187	0.528135403	-0.507482961	H	0.559999565	-0.266610705	3.654626560



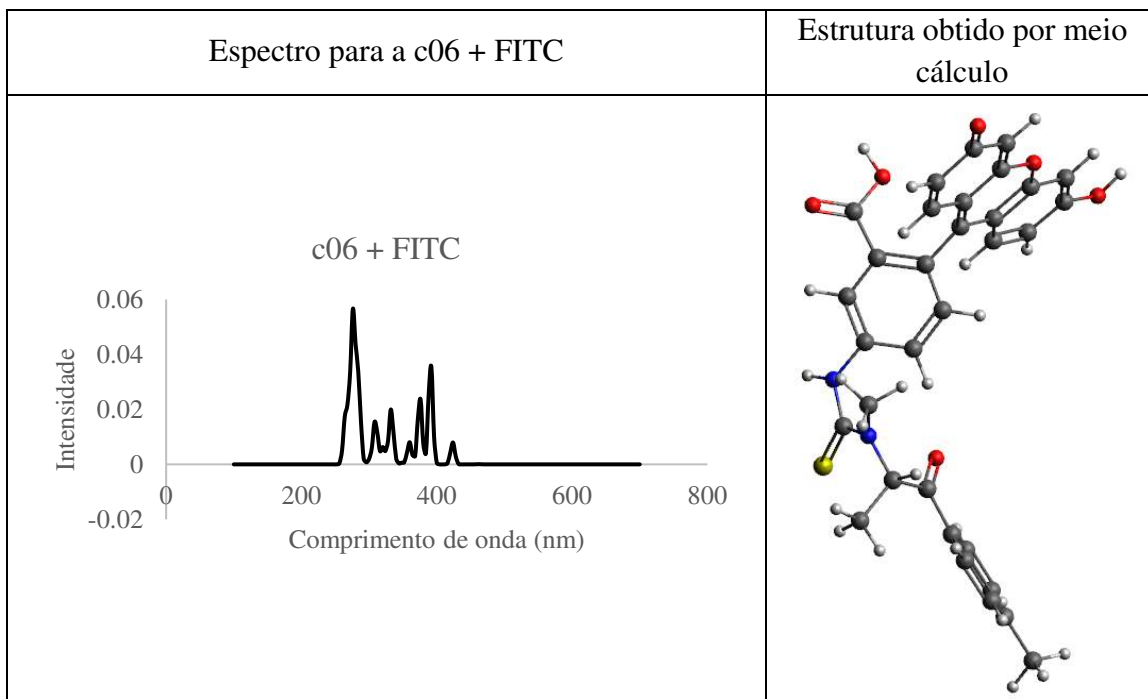
	Estrutura	Fórmula	Nome usual	Nome químico
c06		$C_{11}H_{15}NO$	Mephedrone, MMC, 4-MMC	2-methylamino-1- (4-methylphenyl)propan-1-one

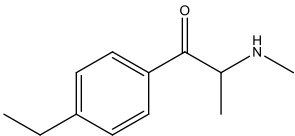
Coordenada cartesiana para a cationona							
Otimização PM6			SP B3LYP/ 6-31G**				
C	-0.406058882	-0.465325000	-0.140583194	C	-0.406060	-0.465320	-0.140580
C	1.003574026	-0.925026111	-0.280305462	C	1.003570	-0.925030	-0.280310
C	2.084507013	-0.071933320	0.431154895	C	2.084510	-0.071930	0.431150
C	3.183288245	-0.989233809	0.971545490	C	3.183290	-0.989230	0.971550
N	2.529697196	0.916636719	-0.591921772	N	2.529700	0.916640	-0.591920
H	1.616369474	0.483192976	1.285467291	H	1.616370	0.483190	1.285470
H	3.561235042	-1.665265093	0.190020957	H	3.561240	-1.665270	0.190020
H	2.809607552	-1.627367171	1.780763981	H	2.809610	-1.627370	1.780760
H	4.030988884	-0.420194662	1.365171120	H	4.030990	-0.420190	1.365170
O	1.300535147	-1.928435489	-0.890044499	O	1.300540	-1.928440	-0.890040
C	-1.420248779	-1.423638149	0.018695164	C	-1.420250	-1.423640	0.018700
C	-0.738600185	0.894626716	-0.202319206	C	-0.738600	0.894630	-0.202320
C	-2.070248462	1.295781627	-0.084876278	C	-2.070250	1.295780	-0.084880
C	-3.083312965	0.340887938	0.097045616	C	-3.083310	0.340890	0.097050
C	-2.748918923	-1.024018279	0.147441474	C	-2.748920	-1.024020	0.147440
H	-1.158948568	-2.484104569	0.035385025	H	-1.158950	-2.484100	0.035390
H	-3.529586774	-1.770366038	0.277848105	H	-3.529590	-1.770370	0.277850
H	-2.320990115	2.352888826	-0.139871354	H	-2.320990	2.352890	-0.139870
H	0.045430342	1.641341049	-0.360545705	H	0.045430	1.641340	-0.360550
C	3.346665251	2.018479450	-0.013200376	C	3.346670	2.018480	-0.013200
H	4.283807743	1.699031069	0.466860780	H	4.283810	1.699030	0.466860
H	3.595787417	2.725281776	-0.822967204	H	3.595790	2.725280	-0.822970
H	2.752495227	2.573284031	0.731067179	H	2.752500	2.573280	0.731070
H	3.073430327	0.435802404	-1.320998991	H	3.073430	0.435800	-1.321000
C	-4.510842698	0.760274648	0.224164816	C	-4.510840	0.760270	0.224160
H	-4.629107469	1.846657921	0.329216169	H	-4.629110	1.846660	0.329220
H	-5.088637086	0.457998042	-0.662566181	H	-5.088640	0.458000	-0.662570
H	-4.993671316	0.298069496	1.096938471	H	-4.993670	0.298070	1.096940



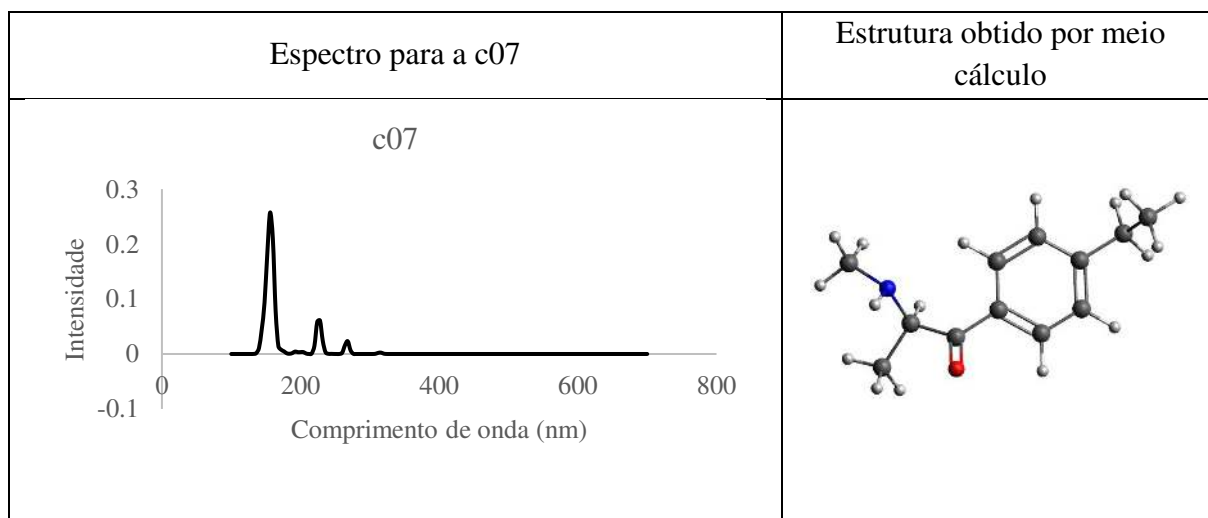
Coordenada cartesiana para a catinona + FITC							
Otimização PM6				SP B3LYP/ 6-31G**			
S	4.105817766	-1.437048889	1.489355200	S	4.046104429	-0.989594420	3.067526661
O	-5.899245296	0.411471768	-1.581450512	O	-5.328874222	0.248260480	-1.992884600
O	-3.794012372	-1.675882007	2.618585069	O	-4.391799976	-0.468131453	2.372394020
O	-3.686419138	0.434011101	3.371526645	O	-3.324820870	0.350955709	4.176433626
O	-5.574265636	5.060294769	-1.090617511	O	-6.119216675	4.720642503	-0.764793988
O	-6.384431336	-4.282154068	-2.124209597	O	-4.680328894	-4.228601843	-3.437316312
O	3.466595049	-0.207389811	-1.148006635	O	3.415200935	-0.912648357	-0.149988847
N	3.074740311	0.990244549	1.301924284	N	3.049573932	1.088955006	1.642297446
N	1.669585522	-0.708434671	2.293963390	N	1.560351631	-0.087302188	2.989441225
C	7.876306410	0.851574263	-2.160618760	C	7.293993806	0.491701545	-2.423981678
C	8.416829062	-0.445126624	-2.121441471	C	7.681210054	-0.821653319	-2.714677550
C	7.648910552	-1.498163783	-1.597995337	C	6.970304867	-1.874711538	-2.117071615
C	6.360570373	-1.259966330	-1.118137492	C	5.905851456	-1.623914996	-1.262440255
C	5.834395096	0.039320525	-1.140196885	C	5.536044653	-0.304448614	-0.956346095
C	6.592599486	1.092201093	-1.671380776	C	6.241521616	0.751817206	-1.546991063
C	4.452640086	0.277734143	-0.640086494	C	4.331284156	-0.107454419	-0.102512294
C	4.279706671	1.343228250	0.487564098	C	4.224882002	1.163280293	0.769811849
C	2.878731179	-0.303494218	1.671950318	C	2.856791729	0.053463482	2.509134053
C	0.407781019	-0.532492168	1.629285723	C	0.373661474	-0.073313388	2.221239948
C	-0.754452773	-0.590981926	2.420314600	C	-0.852361005	-0.004234590	2.886167102
C	-1.998009928	-0.397467386	1.814533569	C	-2.060317160	-0.021507277	2.178564178
C	-2.102464218	-0.147283382	0.437910841	C	-2.053566088	-0.051714176	0.769719630
C	-0.932945354	-0.107277574	-0.340993763	C	-0.812101962	-0.135239274	0.122015566
C	0.315260464	-0.303636654	0.242014925	C	0.387338028	-0.168510947	0.821680638
C	-3.414400889	0.076216911	-0.216651148	C	-3.256033480	0.053590050	-0.100723781
C	-3.924435142	1.329711270	-0.395231627	C	-3.946995823	1.237358880	-0.239060056
C	-3.289337786	2.562430210	0.079079375	C	-3.656729046	2.434347259	0.519047939
C	-3.830064378	3.770556582	-0.142045328	C	-4.376885200	3.567534606	0.356891130
C	-5.111832588	3.956765616	-0.883883050	C	-5.487106903	3.668886932	-0.614013519
C	-5.767084539	2.717577287	-1.343659008	C	-5.764539278	2.460631800	-1.383991775
C	-5.193743433	1.524350843	-1.097342007	C	-5.031621741	1.332868779	-1.199871000
C	-5.382632011	-0.847300418	-1.368585578	C	-4.659701439	-0.925205639	-1.857391195
C	-6.177415368	-1.885414521	-1.875955891	C	-5.041138239	-1.958843982	-2.709635210
C	-5.709160446	-3.186115399	-1.682237044	C	-4.385541013	-3.186612066	-2.618544590
C	-4.494483875	-3.464625111	-1.005161162	C	-3.376602880	-3.388349972	-1.657179959
C	-3.740375761	-2.414135923	-0.521830979	C	-3.009170275	-2.349243056	-0.824125640
C	-4.159070565	-1.068965282	-0.696853670	C	-3.624774985	-1.080888114	-0.911080186
C	5.500587878	1.523775857	1.379625445	C	5.503398786	1.592993208	1.510619954
C	-3.214619992	-0.431506013	2.678333508	C	-3.297087550	-0.005138147	3.014965498
H	6.180805087	2.099521214	-1.714733205	H	5.950370371	1.780334829	-1.357560380
H	8.458535101	1.671380894	-2.576288040	H	7.819878990	1.318943568	-2.893323618
H	5.758997285	-2.084464163	-0.724981682	H	5.341863246	-2.434986154	-0.814631647
H	4.066512209	2.314102974	-0.042666202	H	3.986699517	1.953818832	0.043384058
H	-4.185968593	-4.502089861	-0.879874746	H	-2.898411977	-4.358948731	-1.592159377
H	-2.806625286	-2.611825123	0.014931491	H	-2.228793390	-2.501910408	-0.087560339
H	-6.710765821	2.828348818	-1.874371962	H	-6.558825713	2.488765211	-2.120651464
H	-4.618359846	-1.743559151	3.177323137	H	-5.125665048	-0.392937623	3.005236111
H	-7.230500342	-4.050044967	-2.593175957	H	-5.387256347	-3.973809757	-4.045037715
H	-3.372461994	4.694749138	0.212195777	H	-4.157918779	4.463308032	0.929493001
H	-2.354892408	2.446227947	0.633258271	H	-2.837660357	2.396997993	1.229297006
H	-7.107417089	-1.658164652	-2.388586674	H	-5.831717185	-1.783585144	-3.432399365
H	-1.006748674	0.068802350	-1.417965671	H	-0.795791449	-0.184645537	-0.962315215
H	1.750489729	-1.594722464	2.824267441	H	1.532373636	-0.681036350	3.808507466
H	5.877720357	0.561660062	1.767292450	H	5.865451579	0.787710392	2.147242523
H	5.277477383	2.148898935	2.252654559	H	5.272082274	2.453985622	2.144985370
H	8.056678546	-2.507349453	-1.569428823	H	7.256365171	-2.899890256	-2.338581136
H	6.331343693	1.990119319	0.836697282	H	6.287358762	1.884500369	0.811118344
C	2.077752062	2.065061548	1.506654877	C	2.187429863	2.270005155	1.617573604

H	2.586660895	3.030735383	1.672877593	H	2.818963929	3.164186920	1.618512139
H	1.460028347	1.871333146	2.404153930	H	1.555954216	2.290936554	2.504125845
H	1.404544805	2.163977773	0.636020222	H	1.545402688	2.288781239	0.729051156
C	9.796264077	-0.710185529	-2.626895747	C	8.828545195	-1.119485729	-3.646071868
H	10.245869712	0.159661370	-3.123054969	H	9.234145105	-0.209579990	-4.097567524
H	9.808125120	-1.535447249	-3.354038912	H	8.511731599	-1.787303321	-4.454597917
H	10.470048246	-0.995760088	-1.804948266	H	9.642710899	-1.623587134	-3.112017489
H	1.219555308	-0.305768143	-0.387030840	H	1.329242106	-0.293591759	0.299427928
H	-0.684422009	-0.776412910	3.494129403	H	-0.893837754	0.060507218	3.968621251



	Estrutura	Fórmula	Nome usual	Nome químico
c07		$C_{12}H_{17}NO$	4-Ethylmethcathinone, 4-EMC	1-(4-ethylphenyl)-2-(methylamino)propan-1-one

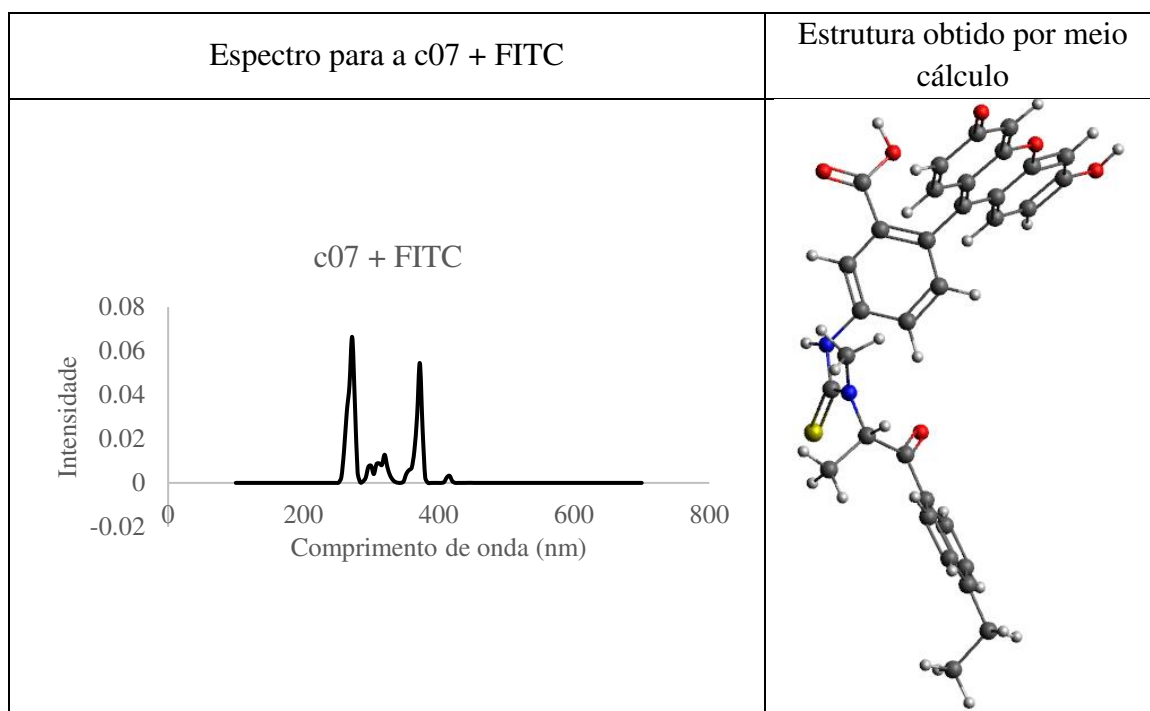
Coordenada cartesiana para a catinona			
Otimização PM6		SP B3LYP/ 6-31G**	
C	-3.686081267	-0.929276804	-0.814379969
C	-2.520324519	-0.039470437	-0.378540816
C	-1.441310638	-0.907160714	0.317922350
C	-0.021932951	-0.526681976	0.071388062
C	0.931677477	-1.539959662	-0.112020942
C	2.267641113	-1.211920863	-0.341103620
C	2.668734866	0.133681014	-0.369007362
C	1.716638306	1.144519864	-0.161453866
C	0.377931160	0.816760710	0.056473209
N	-2.864976110	1.016129366	0.615953852
H	-2.075158913	0.452128541	-1.282628229
H	-4.050740094	-1.548675747	0.018690632
H	-3.385461063	-1.621943128	-1.609069978
H	-4.527961027	-0.340645523	-1.191402032
O	-1.748382301	-1.859118300	1.000402248
H	0.620383868	-2.585779298	-0.068101599
H	3.001849992	-2.001729286	-0.486857112
H	2.023567354	2.188502388	-0.163161458
H	-0.358074884	1.606649862	0.233364333
C	-3.660678271	2.127544082	0.026087212
H	-4.635037799	1.831081199	-0.390406327
H	-3.835095719	2.882061565	0.811976142
H	-3.081741860	2.618549115	-0.773014583
H	-3.390194259	0.596594117	1.394770909
C	4.112329732	0.488956270	-0.606077924
H	4.190839824	1.456745197	-1.143140927
H	4.590222045	-0.255525965	-1.275959810
C	4.876999324	0.564765107	0.714890119
H	4.847829389	-0.392320525	1.250524844
H	5.929014318	0.822340092	0.550606098
H	4.448643809	1.321885741	1.383365025
C	-3.686080	-0.929280	-0.814380
C	-2.520320	-0.039470	-0.378540
C	-1.441310	-0.907160	0.317920
C	-0.021930	-0.526680	0.071390
C	0.931680	-1.539960	-0.112020
C	2.267640	-1.211920	-0.341100
C	2.668730	0.133680	-0.369010
C	1.716640	1.144520	-0.161450
C	0.377930	0.816760	0.056470
N	-2.864980	1.016130	0.615950
H	-2.075160	0.452130	-1.282630
H	-4.050740	-1.548680	0.018690
H	-3.385460	-1.621940	-1.609070
H	-4.527960	-0.340650	-1.191400
O	-1.748380	-1.859120	1.000400
H	0.620380	-2.585780	-0.068100
H	3.001850	-2.001730	-0.486860
H	2.023570	2.188500	-0.163160
H	-0.358070	1.606650	0.233360
C	-3.660680	2.127540	0.026090
H	-4.635040	1.831080	-0.390410
H	-3.835100	2.882060	0.811980
H	-3.081740	2.618550	-0.773010
H	-3.390190	0.596590	1.394770
C	4.112330	0.488960	-0.606080
H	4.190840	1.456750	-1.143140
H	4.590220	-0.255530	-1.275960
C	4.877000	0.564770	0.714890
H	4.847830	-0.392320	1.250520
H	5.929010	0.822340	0.550610
H	4.448640	1.321890	1.383370

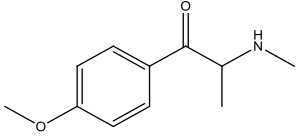




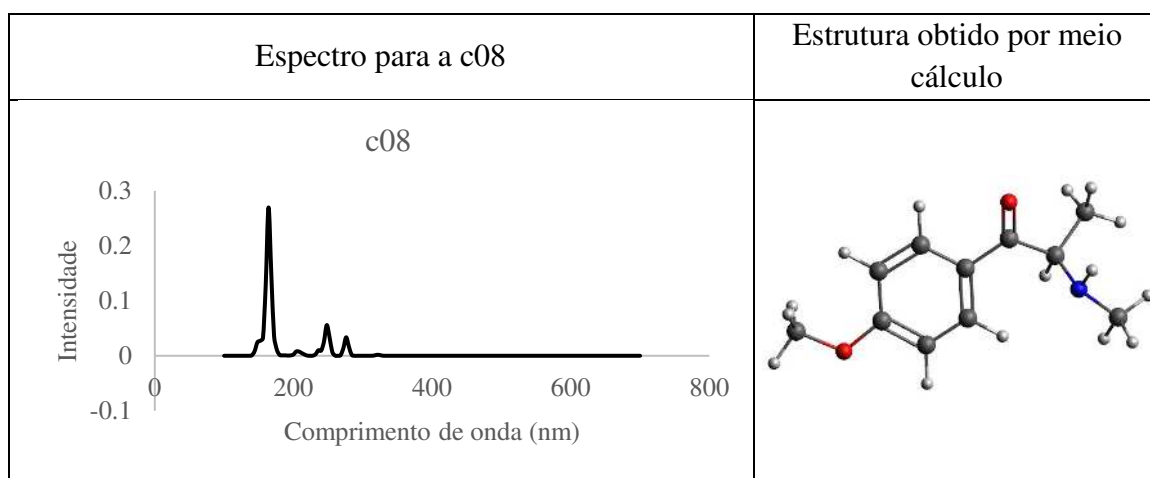
Coordenada cartesiana para a catinona + FITC							
Otimização PM6				SP B3LYP/ 6-31G**			
S	3.789490954	-1.419763915	1.602614467	S	3.789490954	-1.419763915	1.602614467
O	-6.167299376	0.397195264	-1.648697832	O	-6.167299376	0.397195264	-1.648697832
O	-4.134161164	-1.666797095	2.585806878	O	-4.134161164	-1.666797095	2.585806878
O	-4.036012253	0.442406155	3.341901675	O	-4.036012253	0.442406155	3.341901675
O	-5.864503274	5.047793491	-1.160884561	O	-5.864503274	5.047793491	-1.160884561
O	-6.628928692	-4.299429507	-2.191327798	O	-6.628928692	-4.299429507	-2.191327798
O	3.194284342	-0.202753534	-1.054591680	O	3.194284342	-0.202753534	-1.054591680
N	2.755048031	1.003751066	1.385475612	N	2.755048031	1.003751066	1.385475612
N	1.336927518	-0.695079149	2.358422955	N	1.336927518	-0.695079149	2.358422955
C	7.602975064	0.887376598	-2.012249219	C	7.602975064	0.887376598	-2.012249219
C	8.167579165	-0.397790297	-1.934747722	C	8.167579165	-0.397790297	-1.934747722
C	7.412040994	-1.451875099	-1.401483387	C	7.412040994	-1.451875099	-1.401483387
C	6.110243467	-1.228081033	-0.946788316	C	6.110243467	-1.228081033	-0.946788316
C	5.561126057	0.058863125	-1.006615693	C	5.561126057	0.058863125	-1.006615693
C	6.307996060	1.115195719	-1.549418165	C	6.307996060	1.115195719	-1.549418165
C	4.168626828	0.288456075	-0.530605514	C	4.168626828	0.288456075	-0.530605514
C	3.972608288	1.356951939	0.590377407	C	3.972608288	1.356951939	0.590377407
C	2.556112151	-0.289137464	1.757373156	C	2.556112151	-0.289137464	1.757373156
C	0.086620633	-0.523407198	1.671285040	C	0.086620633	-0.523407198	1.671285040
C	-1.088957653	-0.579709158	2.442418939	C	-1.088957653	-0.579709158	2.442418939
C	-2.322112353	-0.391292388	1.814272495	C	-2.322112353	-0.391292388	1.814272495
C	-2.403488461	-0.147054159	0.434988556	C	-2.403488461	-0.147054159	0.434988556
C	-1.220852240	-0.108301225	-0.323785069	C	-1.220852240	-0.108301225	-0.323785069
C	0.017402563	-0.300132956	0.281723835	C	0.017402563	-0.300132956	0.281723835
C	-3.704642216	0.071688756	-0.242291760	C	-3.704642216	0.071688756	-0.242291760
C	-4.215223479	1.323498742	-0.430959006	C	-4.215223479	1.323498742	-0.430959006
C	-3.592395241	2.558983005	0.052680355	C	-3.592395241	2.558983005	0.052680355
C	-4.133653889	3.764828502	-0.178853444	C	-4.133653889	3.764828502	-0.178853444
C	-5.402706929	3.945950508	-0.943608277	C	-5.402706929	3.945950508	-0.943608277
C	-6.045898456	2.703958965	-1.412615036	C	-6.045898456	2.703958965	-1.412615036
C	-5.473034550	1.512931344	-1.154753631	C	-5.473034550	1.512931344	-1.154753631
C	-5.650673584	-0.859804894	-1.425434373	C	-5.650673584	-0.859804894	-1.425434373
C	-6.433509247	-1.901390085	-1.944320187	C	-6.433509247	-1.901390085	-1.944320187
C	-5.964924995	-3.200398739	-1.739757179	C	-5.964924995	-3.200398739	-1.739757179
C	-4.761474859	-3.473998637	-1.040965061	C	-4.761474859	-3.473998637	-1.040965061
C	-4.018643218	-2.420174554	-0.547526242	C	-4.018643218	-2.420174554	-0.547526242
C	-4.438047052	-1.076546395	-0.732661886	C	-4.438047052	-1.076546395	-0.732661886
C	5.178811398	1.544645196	1.500701318	C	5.178811398	1.544645196	1.500701318
C	-3.553632594	-0.423532026	2.656745824	C	-3.553632594	-0.423532026	2.656745824
H	5.877314790	2.112617360	-1.620963651	H	5.877314790	2.112617360	-1.620963651
H	8.180000966	1.707711607	-2.435010509	H	8.180000966	1.707711607	-2.435010509
H	5.519309516	-2.055655673	-0.544870131	H	5.519309516	-2.055655673	-0.544870131
H	3.765791188	2.325208031	0.052712562	H	3.765791188	2.325208031	0.052712562
H	-4.452443195	-4.510357204	-0.907451121	H	-4.452443195	-4.510357204	-0.907451121
H	-3.093293733	-2.613574107	0.005132582	H	-3.093293733	-2.613574107	0.005132582
H	-6.980772232	2.810349385	-1.959448476	H	-6.980772232	2.810349385	-1.959448476
H	-4.968270150	-1.733085572	3.130024065	H	-4.968270150	-1.733085572	3.130024065
H	-7.466514925	-4.070591594	-2.676772482	H	-7.466514925	-4.070591594	-2.676772482
H	-3.685879093	4.691012275	0.182751006	H	-3.685879093	4.691012275	0.182751006
H	-2.666978811	2.446450735	0.622772205	H	-2.666978811	2.446450735	0.622772205

H	-7.355476917	-1.678002011	-2.472971205	H	-7.355476917	-1.678002011	-2.472971205
H	-1.037121133	-0.759780138	3.518191714	H	-1.037121133	-0.759780138	3.518191714
H	1.410081975	-1.578517178	2.894620760	H	1.410081975	-1.578517178	2.894620760
H	5.543159196	0.586828131	1.910418228	H	5.543159196	0.586828131	1.910418228
H	4.944153724	2.184818113	2.359462132	H	4.944153724	2.184818113	2.359462132
H	7.837699142	-2.452525373	-1.341207272	H	7.837699142	-2.452525373	-1.341207272
H	6.022022712	1.996590408	0.964211380	H	6.022022712	1.996590408	0.964211380
C	1.749924823	2.075208581	1.567240800	C	1.749924823	2.075208581	1.567240800
H	2.251350977	3.045129020	1.730693727	H	2.251350977	3.045129020	1.730693727
H	1.121834221	1.885728364	2.458542299	H	1.121834221	1.885728364	2.458542299
H	1.087119957	2.162730845	0.687429423	H	1.087119957	2.162730845	0.687429423
C	9.573278070	-0.636241379	-2.416925315	C	9.573278070	-0.636241379	-2.416925315
C	10.590569881	-0.278936177	-1.334038810	C	10.590569881	-0.278936177	-1.334038810
H	9.772471148	-0.043280641	-3.333740297	H	9.772471148	-0.043280641	-3.333740297
H	9.706729799	-1.695045640	-2.722126887	H	9.706729799	-1.695045640	-2.722126887
H	10.517708580	0.776166112	-1.044495731	H	10.517708580	0.776166112	-1.044495731
H	11.615267790	-0.458752727	-1.678433742	H	11.615267790	-0.458752727	-1.678433742
H	10.435948344	-0.875791854	-0.426501714	H	10.435948344	-0.875791854	-0.426501714
H	-1.276392235	0.063651182	-1.402540074	H	-1.276392235	0.063651182	-1.402540074
H	0.932287889	-0.303147827	-0.331552941	H	0.932287889	-0.303147827	-0.331552941



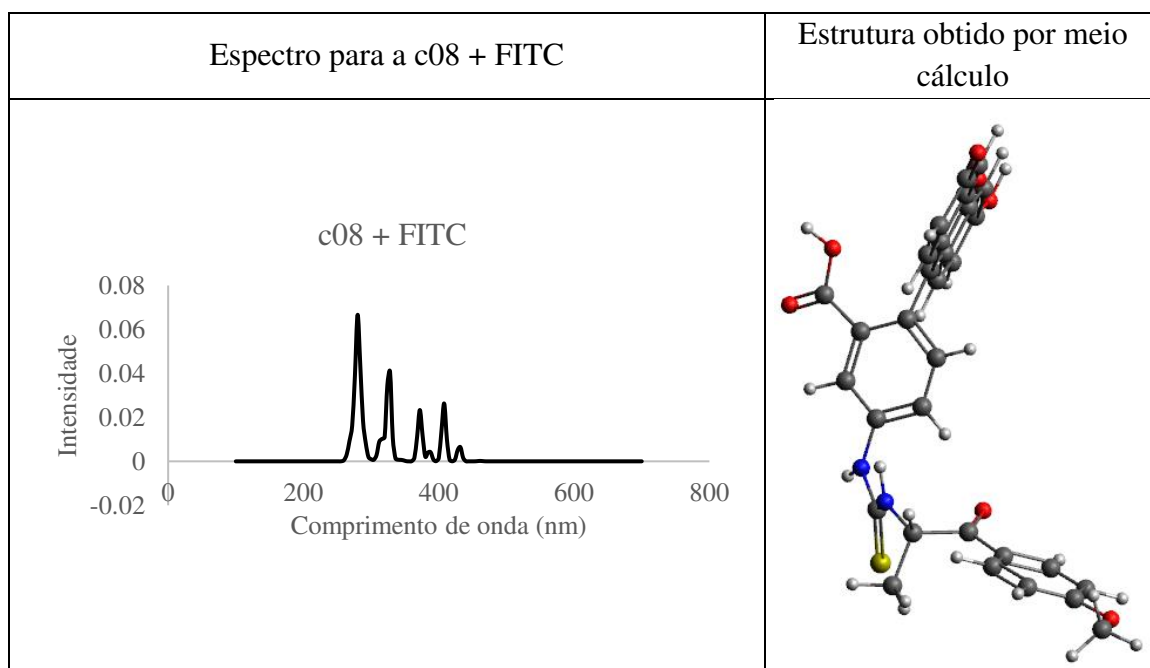
	Estrutura	Fórmula	Nome usual	Nome químico
c08		C <sub>11</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>2</sub>	Methedrone, PMMC	1-(4-methoxyphenyl)- 2- (methylamino)propan- 1-one

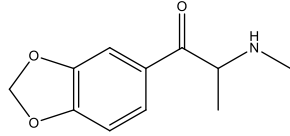
Coordenada cartesiana para a cationa			
Otimização PM6		SP B3LYP/ 6-31G**	
C	0.002636849	-0.459351052	-0.128436716
C	1.401861539	-0.943680030	-0.230343380
C	2.500538793	-0.078429582	0.438156893
C	3.619495853	-0.984525812	0.956078572
N	2.913842941	0.903688192	-0.604532916
H	2.054880136	0.481586138	1.301311461
H	3.976806955	-1.668047713	0.171286778
H	3.271745925	-1.616696120	1.781479977
H	4.475311036	-0.407814976	1.319226773
O	1.683183888	-1.988666910	-0.777887611
C	-1.031564677	-1.406782365	-0.072317893
C	-0.307358097	0.914569555	-0.131828480
C	-1.626350775	1.338162241	-0.050693452
C	-2.647451272	0.365851217	0.031519176
C	-2.365335949	-1.007659176	0.020893107
H	-0.782179061	-2.471805852	-0.103939066
H	-3.152060240	-1.751572043	0.073341392
H	-1.890985171	2.392898124	-0.056235122
H	0.496633938	1.653350573	-0.218630297
C	3.751548121	2.007079934	-0.059127546
H	4.705364408	1.688728103	0.387739688
H	3.971490371	2.710947224	-0.879872785
H	3.185371443	2.564867580	0.704353485
H	3.433107482	0.417781275	-1.347822308
O	-3.899465917	0.921052991	0.118693371
C	-5.039643093	0.029109383	0.186699808
H	-5.875642553	0.739110252	0.240596567
H	-5.099993352	-0.579331861	-0.720325532
H	-4.987421613	-0.585229286	1.089977762
C	0.002640	-0.459350	-0.128440
C	1.401860	-0.943680	-0.230340
C	2.500540	-0.078430	0.438160
C	3.619500	-0.984530	0.956080
N	2.913840	0.903690	-0.604530
H	2.054880	0.481590	1.301310
H	3.976810	-1.668050	0.171290
H	3.271750	-1.616700	1.781480
H	4.475310	-0.407810	1.319230
O	1.683180	-1.988670	-0.777890
C	-1.031560	-1.406780	-0.072320
C	-0.307360	0.914570	-0.131830
C	-1.626350	1.338160	-0.050690
C	-2.647450	0.365850	0.031520
C	-2.365340	-1.007660	0.020890
H	-0.782180	-2.471810	-0.103940
H	-3.152060	-1.751570	0.073340
H	-1.890990	2.392900	-0.056240
H	0.496630	1.653350	-0.218630
C	3.751550	2.007080	-0.059130
H	4.705360	1.688730	0.387740
H	3.971490	2.710950	-0.879870
H	3.185370	2.564870	0.704350
H	3.433110	0.417780	-1.347820
O	-3.899470	0.921050	0.118690
C	-5.039640	0.029110	0.186700
H	-5.875640	0.739110	0.240600
H	-5.099990	-0.579330	-0.720330
H	-4.987420	-0.585230	1.089980



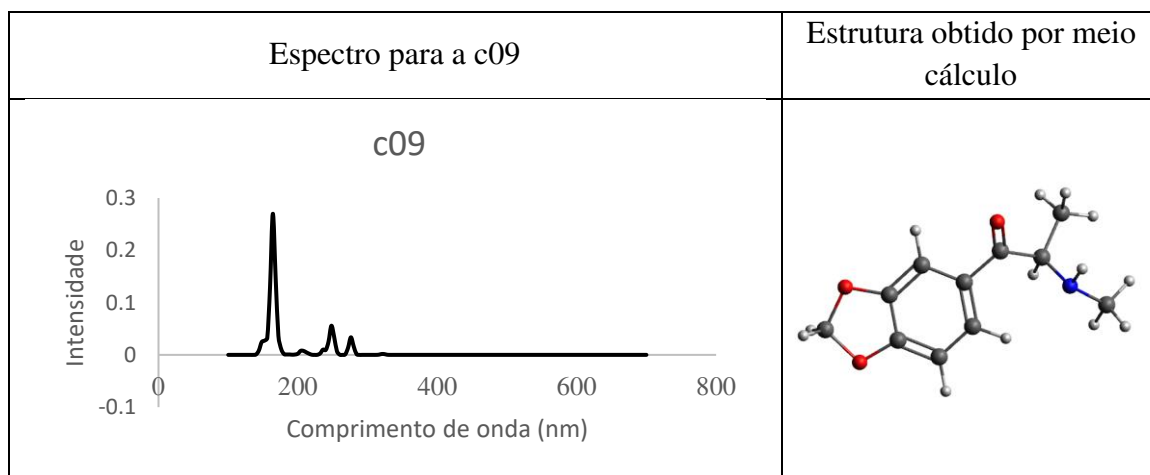
Coordenada cartesiana para a catinona + FITC							
Otimização PM6				SP B3LYP/ 6-31G**			
S	-3.777104874	-3.214143360	-0.186467229	S	-3.389163157	-4.071325713	0.24572116
O	5.838592115	1.945308475	0.475010028	O	5.458435720	2.040822969	0.85286276
O	4.223055672	-3.033211708	-0.289935770	O	4.518647534	-1.268225533	-1.85725962
O	4.110653177	-2.206625258	-2.372324403	O	3.828723995	-3.405086562	-1.84684361
O	4.951002578	4.424321730	-3.401543174	O	4.154061270	5.464096605	-2.09804605
O	6.903936531	-0.519893852	4.393090713	O	6.836368196	-1.187644358	4.05742312
O	-3.177491121	0.130607387	0.859469298	O	-3.313156954	-0.619373711	1.16259288
N	-2.714445907	-1.087659229	-1.477158192	N	-2.818759541	-1.844910750	-1.20204661
N	-1.237623622	-2.764346573	-0.636162757	N	-1.048185443	-3.183165174	-0.60289025
C	-7.468487578	1.988399297	0.205806148	C	-7.091768001	1.980250885	-0.14695143
C	-7.932768073	1.553228279	1.456833494	C	-7.387610547	2.279548691	1.19030363
C	-7.175976435	0.676679796	2.267142293	C	-6.647229916	1.674825103	2.22248899
C	-5.942586504	0.243982084	1.806863429	C	-5.625695669	0.794036247	1.91702093
C	-5.463311855	0.657685564	0.544127692	C	-5.323076750	0.470450547	0.57916714
C	-6.229323459	1.528297755	-0.240980641	C	-6.071810811	1.076226764	-0.43819549
C	-4.135002443	0.169867960	0.114771384	C	-4.176515332	-0.436251163	0.31657232
C	-3.955247564	-0.270652038	-1.365596261	C	-4.082597391	-1.132499575	-1.06337052
C	-2.541082020	-2.258689678	-0.770036393	C	-2.413605083	-2.954955510	-0.52936831
C	-0.060010901	-1.966630362	-0.471867945	C	-0.010260772	-2.226027370	-0.58688344
C	1.163873285	-2.492186350	-0.926277631	C	1.240675277	-2.586771979	-1.09929301
C	2.328327539	-1.737291354	-0.766513620	C	2.337426673	-1.725062950	-1.00904404
C	2.294389823	-0.470097405	-0.165169470	C	2.194154589	-0.460995531	-0.39683900
C	1.065214673	0.035944739	0.293139517	C	0.921902667	-0.096287965	0.06550082
C	-0.104366667	-0.703735866	0.150841514	C	-0.170344218	-0.954623335	-0.01161290
C	3.519510115	0.348353844	0.004354076	C	3.339337539	0.417821730	-0.03745595
C	3.846024078	1.341715286	-0.872513781	C	3.520797848	1.664414105	-0.58982323
C	3.088923272	1.662263937	-2.085866093	C	2.692633932	2.208286293	-1.64454034
C	3.453803840	2.658064502	-2.908075541	C	2.902702953	3.448600190	-2.14264126
C	4.649044773	3.515638818	-2.655160988	C	3.985603915	4.325222907	-1.64779126
C	5.426438956	3.184230538	-1.445626320	C	4.833151116	3.756557372	-0.60407947
C	5.029806855	2.173335569	-0.649505084	C	4.607601979	2.507946100	-0.12402228
C	5.509952272	0.919788242	1.333294738	C	5.271798979	0.822067097	1.42146629
C	6.399424945	0.765465913	2.406804365	C	6.161803286	0.467996342	2.43395160
C	6.122150193	-0.262918905	3.308947735	C	6.010969059	-0.766866286	3.06533864
C	5.004578439	-1.123491298	3.160620026	C	4.970409506	-1.636448226	2.69123714
C	4.151528198	-0.936796226	2.091490823	C	4.095704213	-1.263743858	1.68953556
C	4.375620242	0.097638222	1.145461533	C	4.225685525	-0.030825641	1.01301501
C	-5.173835313	-0.983614646	-1.935255221	C	-5.327329705	-1.980744154	-1.39005583
C	3.611187195	-2.301870950	-1.280223376	C	3.614818197	-2.236345188	-1.59454967
H	-5.857004131	1.866570957	-1.209154731	H	-5.851603584	0.868798705	-1.48001920
H	-8.048740998	2.668568371	-0.408339648	H	-7.642717191	2.440821344	-0.95734150
H	-5.329167318	-0.427351768	2.416782026	H	-5.036688311	0.331592406	2.70174846
H	-3.769780422	0.664809867	-1.967319272	H	-4.027558657	-0.333259680	-1.81265761
H	4.846589679	-1.914387986	3.893208755	H	4.866372093	-2.582004274	3.21016824
H	3.290215597	-1.599700997	1.956453657	H	3.286110382	-1.929989274	1.41771517
H	6.310669634	3.787634839	-1.249407841	H	5.647247206	4.357447812	-0.21589870
H	5.090633450	-3.429025181	-0.585046524	H	5.296436689	-1.721096983	-2.22417769
H	7.678346803	0.100215350	4.465562493	H	7.497056911	-0.506547890	4.24180121
H	2.905155350	2.899755717	-3.818923835	H	2.281822231	3.856796099	-2.93422279
H	2.215585747	1.039050638	-2.293006628	H	1.894851037	1.580814287	-2.02808583
H	7.254744664	1.427492971	2.504536418	H	6.945353014	1.165274992	2.71496666
H	-1.163441905	-3.751389425	-0.340884704	H	-0.800100678	-4.114801143	-0.29613212
H	-5.666944745	-1.635491376	-1.194493453	H	-5.604324561	-2.618256245	-0.55261137
H	-4.902222876	-1.637664543	-2.777091236	H	-5.108628239	-2.623736357	-2.24540704
H	-7.570278265	0.363375934	3.232675306	H	-6.898926005	1.926239549	3.24753038
H	-5.926861992	-0.275240496	-2.295872777	H	-6.167373466	-1.330221753	-1.64087249
H	-1.890431934	-0.554139250	-1.768333085	H	-2.077634683	-1.306725102	-1.62917981
O	-9.124359382	1.907387179	2.030963456	O	-8.360039340	3.135853749	1.59086075

C	-9.994918398	2.812674377	1.306371539	C	-9.137072100	3.793647509	0.59813126
H	-10.839836878	2.911405369	2.001945343	H	-9.836126653	4.431347951	1.14049866
H	-10.314693472	2.359310066	0.363989716	H	-9.697494423	3.075222280	-0.01293688
H	-9.499788270	3.775720950	1.153743181	H	-8.509923835	4.413287851	-0.05492691
H	1.203648252	-3.474331933	-1.402129927	H	1.384155657	-3.554371540	-1.56781642
H	1.031174380	1.016064449	0.777566988	H	0.804950105	0.862413247	0.56017075
H	-1.050896987	-0.314146959	0.559265867	H	-1.118688279	-0.675396951	0.43695049



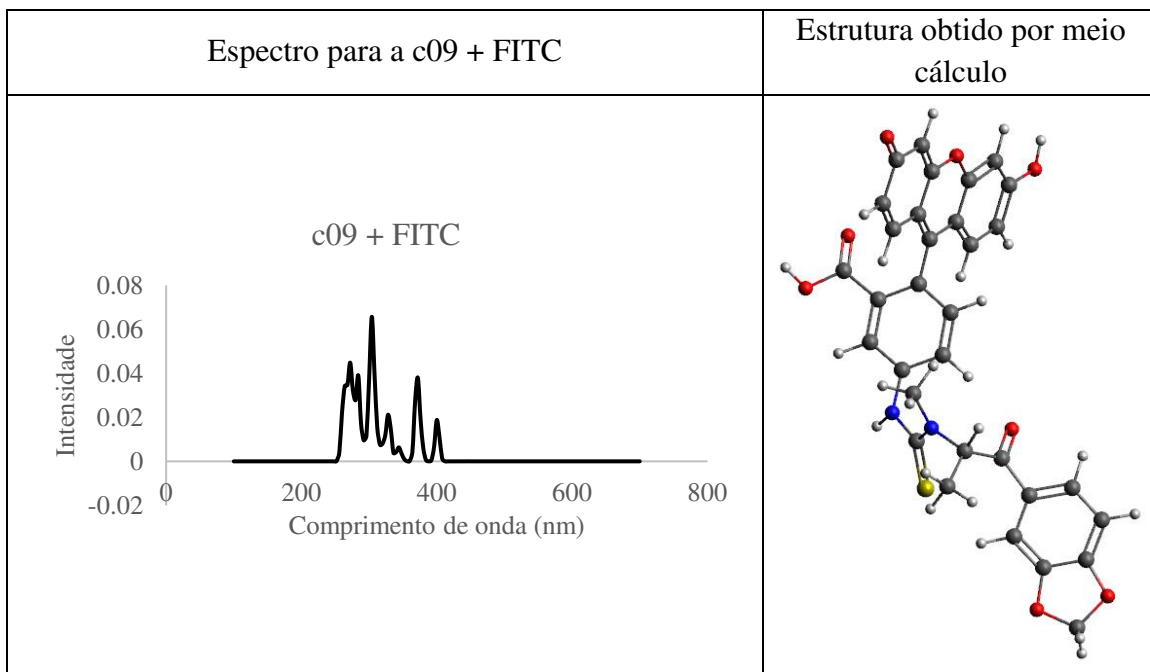
	Estrutura	Fórmula	Nome usual	Nome químico
c09		$C_{11}H_{13}NO_3$	Methylone	2-Methylamino-1-(3,4-methylenedioxyphenyl)propan-1-one

Coordenada cartesiana para a cationa					
Otimização PM6			SP B3LYP/ 6-31G**		
C	0.117908570	-0.279796542	-0.238546561	C	0.117910 -0.2798000 -0.238550
C	1.480469841	-0.882458096	-0.375059519	C	1.480470 -0.8824600 -0.375060
C	2.606538894	-0.208019562	0.447416282	C	2.606540 -0.2080200 0.447420
C	3.578436415	-1.275031345	0.952833187	C	3.578440 -1.2750300 0.952830
N	3.196796719	0.802931335	-0.475682167	N	3.196800 0.8029300 -0.475680
H	2.156391761	0.326126559	1.324886131	H	2.156390 0.3261300 1.324890
H	3.924608720	-1.924239824	0.134685408	H	3.924610 -1.9242400 0.134690
H	3.104540339	-1.931586182	1.692151502	H	3.104540 -1.9315900 1.692150
H	4.459731150	-0.830313282	1.425761844	H	4.459730 -0.8303100 1.425760
O	1.692076881	-1.851999546	-1.065201372	O	1.692080 -1.8520000 -1.065200
C	-0.975584379	-1.167394515	-0.056970019	C	-0.975580 -1.1673900 -0.056970
C	-0.054867407	1.101052772	-0.321662510	C	-0.054870 1.1010500 -0.321660
C	-1.331775064	1.698947714	-0.216695701	C	-1.331780 1.6989500 -0.216700
C	-2.388914623	0.838050527	-0.022686609	C	-2.388910 0.8380500 -0.022690
C	-2.211428160	-0.577666077	0.056602221	C	-2.211430 -0.5776700 0.056600
H	-0.831136698	-2.245996397	-0.025779013	H	-0.831140 -2.2460000 -0.025780
H	-1.464011184	2.774450080	-0.288965172	H	-1.464010 2.7744500 -0.288970
H	0.814410429	1.748220312	-0.486735312	H	0.814410 1.7482200 -0.486740
C	4.065724254	1.787144622	0.226083240	C	4.065720 1.7871400 0.226080
H	4.938280588	1.354049380	0.737850853	H	4.938280 1.3540500 0.737850
H	4.427962620	2.519034772	-0.516068555	H	4.427960 2.5190300 -0.516070
H	3.474198781	2.345024514	0.970340212	H	3.474200 2.3450200 0.970340
H	3.742330487	0.325733198	-1.206018096	H	3.742330 0.3257300 -1.206020
O	-3.730099032	1.153586849	0.119413179	O	-3.730100 1.1535900 0.119410
O	-3.441171009	-1.198066809	0.251591203	O	-3.441170 -1.1980700 0.251590
C	-4.434694614	-0.123824855	0.285169064	C	-4.434690 -0.1238200 0.285170
H	-4.899561947	-0.122834996	1.279658718	H	-4.899560 -0.1228300 1.279660
H	-5.102959858	-0.252268826	-0.576642760	H	-5.102960 -0.2522700 -0.576640

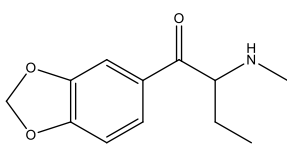


Coordenada cartesiana para a catinona + FITC							
Otimização PM6				SP B3LYP/ 6-31G**			
S	3.587927743	-1.938976024	1.478710799	S	3.794281605	-1.500390816	2.22619192
O	-6.196175719	0.593396096	-1.707401444	O	-6.030897499	0.440376836	-1.65397406
O	-3.758096489	-2.501539295	2.992585969	O	-3.501961058	-1.076765017	4.11260102
O	-4.813823646	-0.609153331	2.431895195	O	-4.824625862	-1.300614498	2.30504130
O	-5.670885988	5.126673012	-0.639521733	O	-6.426280856	4.551761245	0.60480400
O	-6.805519100	-3.946209971	-2.964205129	O	-5.697685085	-3.544057892	-4.22305402
O	3.059678898	0.021966043	-0.706736168	O	2.936585813	-0.258311042	-0.89259203
N	2.538873608	0.436440180	1.963861501	N	2.372358086	0.704824202	1.64244086
N	1.094868356	-1.469329743	2.317219776	N	1.195019402	-1.063984477	2.58512260
C	7.458084313	1.249819039	-1.135357175	C	7.618080173	-0.064515603	-0.57866113
C	7.983378558	-0.032207381	-1.492080956	C	7.756034365	-0.025944521	-1.96772129
C	7.241247933	-1.184144500	-1.372795950	C	6.661526101	0.073772039	-2.80551248
C	5.924611184	-1.028009133	-0.876468463	C	5.403653153	0.144786525	-2.19009153
C	5.421037779	0.219491744	-0.515422554	C	5.258355762	0.140462988	-0.79452635
C	6.185347878	1.410329371	-0.645029785	C	6.392718528	0.017511836	0.04345788
C	4.014635433	0.320303914	-0.025007126	C	3.865387685	0.249923113	-0.27880855
C	3.784177806	1.003389035	1.357189034	C	3.499080614	1.233730386	0.86603859
C	2.335675345	-0.908047314	1.920949320	C	2.402527138	-0.560368497	2.13129351
C	-0.114570217	-1.108435107	1.625767144	C	-0.040635167	-0.931145950	1.89882038
C	-1.335420821	-1.377493562	2.268997694	C	-1.228675106	-1.063078382	2.61863354
C	-2.534113344	-1.021147152	1.642728082	C	-2.470169968	-0.909977856	1.98879576
C	-2.528270218	-0.407214278	0.378087058	C	-2.529555866	-0.575811306	0.62067589
C	-1.300354490	-0.156922791	-0.257263679	C	-1.325449880	-0.470647200	-0.08782166
C	-0.098962503	-0.505323480	0.352992292	C	-0.091090257	-0.664072577	0.52344956
C	-3.783191478	-0.030265122	-0.317165202	C	-3.785298758	-0.238889125	-0.10542518
C	-4.228871007	1.259166046	-0.352610382	C	-4.423814876	0.963666503	0.10672724
C	-3.567164546	2.387776491	0.307427725	C	-3.995893792	1.944206556	1.08025483
C	-4.041442750	3.640134523	0.218431991	C	-4.655469301	3.113133040	1.24732800
C	-5.275279759	3.982075351	-0.549479896	C	-5.845399070	3.471507369	0.44780181
C	-5.967026044	2.844266915	-1.182529865	C	-6.266195469	2.479533431	-0.53578807
C	-5.459173878	1.602103130	-1.067267547	C	-5.587943355	1.312947142	-0.68606040
C	-5.730461230	-0.701126942	-1.661635774	C	-5.389300608	-0.731578853	-1.89175422
C	-6.540239134	-1.624217373	-2.340911055	C	-5.898251300	-1.517403867	-2.92366332
C	-6.112891874	-2.952114794	-2.343661892	C	-5.270530869	-2.726248349	-3.22586096
C	-4.918853320	-3.368540383	-1.699725276	C	-4.146338615	-3.149472018	-2.49224785
C	-4.151460663	-2.429432119	-1.041122541	C	-3.664539666	-2.361718857	-1.46412759
C	-4.536245798	-1.064317191	-0.998559660	C	-4.261386417	-1.123575908	-1.13945313
C	4.956282611	0.895544785	2.322817158	C	4.577248899	1.835000319	1.76901509
C	-3.817454899	-1.283391325	2.350283224	C	-3.721858447	-1.111094477	2.77329720
H	5.785288370	2.385986349	-0.388313802	H	6.298109251	-0.068830854	1.11647986
H	5.292545513	-1.917802303	-0.781485566	H	4.508043442	0.214338846	-2.79675428
H	3.595675768	2.091455558	1.131243839	H	3.072557845	2.063237898	0.28255628
H	-4.636200619	-4.419964913	-1.741308218	H	-3.680742655	-4.093507324	-2.75120276
H	-3.227510462	-2.735975140	-0.541141792	H	-2.804942950	-2.691830403	-0.89219820
H	-6.884327026	3.066392845	-1.724326109	H	-7.125966939	2.701237477	-1.15719571
H	-4.601932922	-2.714335602	3.480074226	H	-4.366626088	-1.238970968	4.52487297
H	-7.635354482	-3.619574011	-3.405066852	H	-6.476914000	-3.159863991	-4.64654355
H	-3.561689443	4.488974235	0.705669464	H	-4.329095931	3.850834622	1.97381799
H	-2.668765726	2.155306942	0.883179761	H	-3.117681015	1.716222342	1.67522173
H	-7.450837439	-1.290951961	-2.830267531	H	-6.765107285	-1.165670576	-3.47475931
H	-1.356939001	-1.864735717	3.248503995	H	1.314400039	-1.912423708	3.12313791
H	1.153167543	-2.473503876	2.566595022	H	4.990929502	1.083918002	2.44173245
H	5.320028405	-0.141269838	2.425738213	H	4.126171237	2.626583926	2.37663918
H	4.683286628	1.231116911	3.331025071	H	6.777929973	0.090514882	-3.88305074
H	7.632131099	-2.160858867	-1.646275499	H	5.379677269	2.281614737	1.17783480
H	5.810529064	1.497515008	1.989786902	C	1.324336249	1.672662244	1.95457622
C	1.509543486	1.410066577	2.392397701	H	0.659113441	1.835749371	1.09928013
H	0.891219069	1.747980410	1.541132575	H	1.795324694	2.622650076	2.22462237

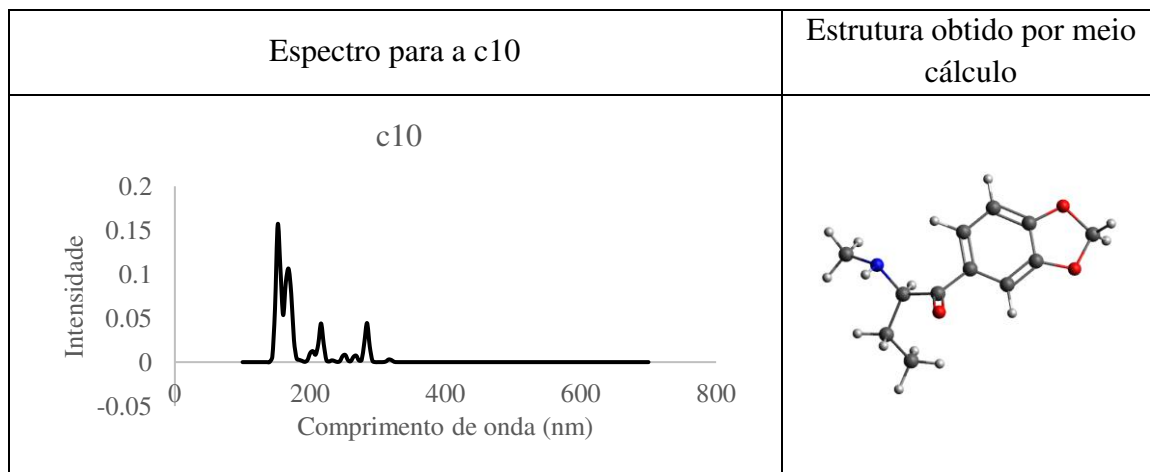
H	1.986720077	2.291747417	2.855018149	H	0.732615540	1.329074532	2.80036458
H	0.839916462	0.970239002	3.155728864	O	9.076868004	-0.136886681	-2.30729283
O	9.282769864	0.103961742	-1.951888523	C	9.803158521	-0.116867361	-1.06833118
C	9.591186891	1.537030710	-1.890139345	O	8.856223306	-0.219615104	-0.00082375
O	8.413514007	2.232286904	-1.362886798	H	10.352497593	0.831299486	-0.98609493
H	9.760277288	1.888943216	-2.916598633	H	10.487649484	-0.969434794	-1.03565714
H	10.412296256	1.672944547	-1.174010837	H	0.827214391	-0.575404300	-0.05055335
H	0.852681273	-0.330980189	-0.174953671	H	-1.363800078	-0.217451680	-1.14286860
H	-1.289058479	0.306536676	-1.248195315	H	-1.195493016	-1.275727134	3.68087274





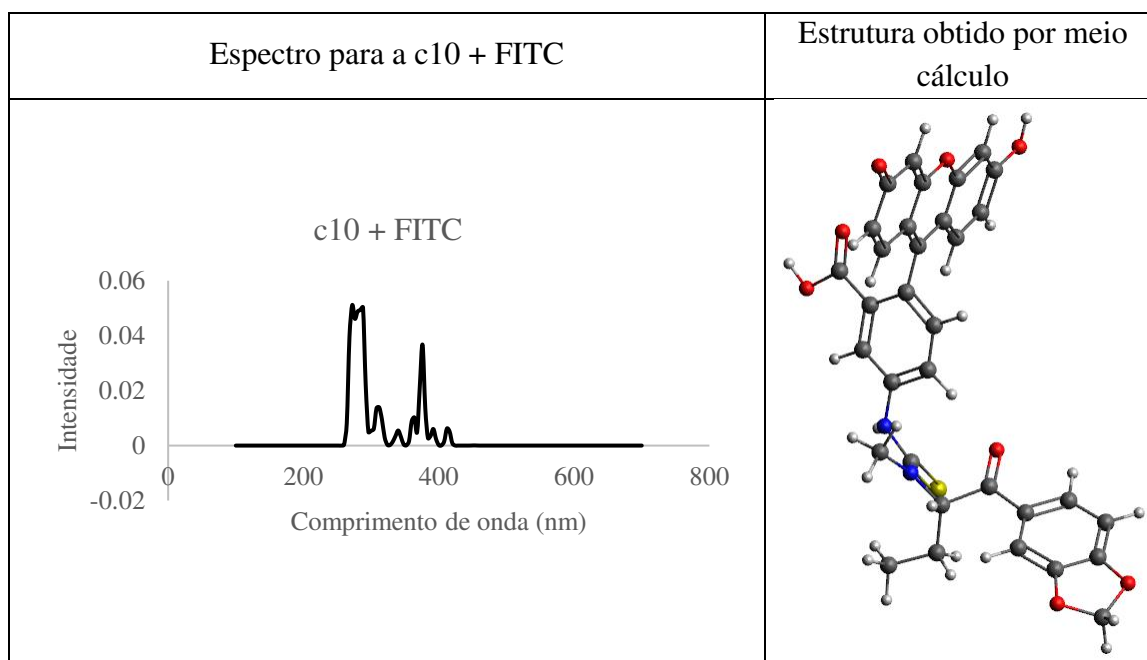
	Estrutura	Fórmula	Nome usual	Nome químico
c10		$C_{12}H_{15}NO_3$	Butylone, bk-MBDM	1-(1,3-benzodioxol-5-yl)-2-(methylamino)butan-1-one

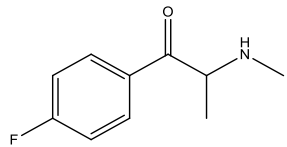
Coordenada cartesiana para a cationa					
Otimização PM6			SP B3LYP/ 6-31G**		
C	0.093127176	-0.030041524	0.416976410	C	0.093130 -0.030040 0.416980
C	-1.297185735	-0.469350794	0.754981979	C	-1.297190 -0.469350 0.754980
C	-2.416350542	0.053151798	-0.175912522	C	-2.416350 0.053150 -0.175910
C	-3.469515773	-1.050225421	-0.400852946	C	-3.469520 -1.050230 -0.400850
N	-2.923075213	1.280452643	0.501620329	N	-2.923080 1.280450 0.501620
H	-1.973679830	0.345562916	-1.163678822	H	-1.973680 0.345560 -1.163680
H	-3.753620416	-1.498298961	0.575883900	H	-3.753620 -1.498300 0.575880
H	-4.393919829	-0.603891932	-0.815133918	H	-4.393920 -0.603890 -0.815130
O	-1.534760670	-1.201307797	1.687257494	O	-1.534760 -1.201310 1.687260
C	1.112582831	-1.017967657	0.412913513	C	1.112580 -1.017970 0.412910
C	0.360068250	1.311999418	0.150276282	C	0.360070 1.312000 0.150280
C	1.664653148	1.765121670	-0.152485477	C	1.664650 1.765120 -0.152490
C	2.649481659	0.802790226	-0.173479596	C	2.649480 0.802790 -0.173480
C	2.375361527	-0.571553424	0.105326572	C	2.375360 -0.571550 0.105330
H	0.896643515	-2.057115652	0.654224051	H	0.896640 -2.057120 0.654220
H	1.871177232	2.812338281	-0.352643438	H	1.871180 2.812340 -0.352640
H	-0.454197939	2.044705831	0.187367012	H	-0.454200 2.044710 0.187370
C	-3.767730324	2.124783455	-0.386780080	C	-3.767730 2.124780 -0.386780
H	-4.676334633	1.635010727	-0.768416163	H	-4.676330 1.635010 -0.768420
H	-4.069576891	3.024626090	0.176075445	H	-4.069580 3.024630 0.176080
H	-3.175035422	2.466350374	-1.251353242	H	-3.175040 2.466350 -1.251350
H	-3.461174285	1.017459613	1.338116615	H	-3.461170 1.017460 1.338120
O	3.997669126	0.968712417	-0.445707576	O	3.997670 0.968710 -0.445710
O	3.547785472	-1.314927575	0.016590512	O	3.547790 -1.314930 0.016590
C	4.605818220	-0.361693124	-0.321678948	C	4.605820 -0.361690 -0.321680
H	5.009506993	-0.638017786	-1.304401363	H	5.009510 -0.638020 -1.304400
H	5.314522763	-0.329589662	0.516466657	H	5.314520 -0.329590 0.516470
C	-2.957078695	-2.140390812	-1.335045054	C	-2.957080 -2.140390 -1.335050
H	-2.073164651	-2.643130182	-0.922264722	H	-2.073160 -2.643130 -0.922260
H	-3.719315425	-2.913512246	-1.492296383	H	-3.719320 -2.913510 -1.492300
H	-2.684970594	-1.744960855	-2.320057678	H	-2.684970 -1.744960 -2.320060



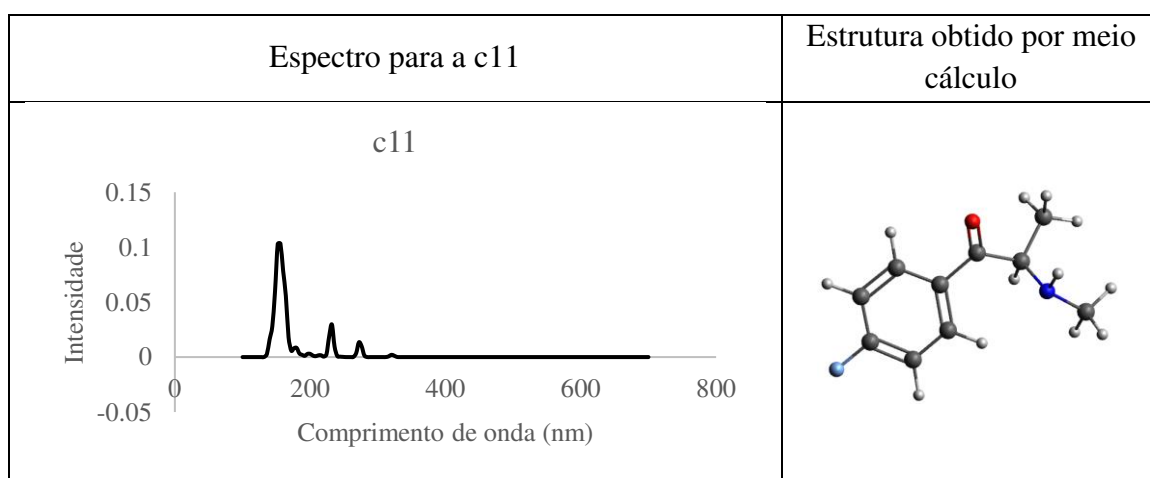
Coordenada cartesiana para a catinona + FITC					
Otimização PM6			SP B3LYP/ 6-31G**		
S	3.449996801	-2.015395936	1.385746999	S	2.968740442 -2.362286746 2.434042539
O	-6.353359341	0.560964752	-1.712946929	O	-5.926971941 0.280357135 -2.218250955
O	-3.898108511	-2.480441822	2.948441092	O	-4.061530570 -1.130626468 3.839872172
O	-4.903119018	-0.543377291	2.449054714	O	-5.194536614 -0.588802017 1.976100973
O	-5.768229756	5.116005679	-0.778350354	O	-5.866600850 4.957001054 -1.661489670
O	-7.044072446	-4.008093073	-2.809994655	O	-6.128269234 -4.406152040 -2.968383520
O	2.935355709	-0.085901709	-0.803365518	O	2.787428218 -0.450650798 -0.401300687
N	2.453664295	0.386766131	1.846406934	N	2.562350200 0.306785943 2.181696179
N	0.976428827	-1.484430795	2.249788415	N	0.757418087 -0.991108935 2.906003260
C	7.307333199	1.090247770	-1.411398371	C	7.076612342 1.217104624 -1.453838255
C	7.829101853	-0.205151813	-1.723546549	C	7.103516014 0.435842161 -2.611122798
C	7.100058544	-1.353688511	-1.521657184	C	6.085528463 -0.448667165 -2.919267936
C	5.799859434	-1.180941345	-0.987914857	C	5.029881189 -0.534359402 -2.004320238
C	5.300352186	0.079521016	-0.670914692	C	4.997727068 0.231689663 -0.827733490
C	6.051499078	1.267209110	-0.885002440	C	6.040470131 1.151390334 -0.549720139
C	3.908420329	0.203328762	-0.143485962	C	3.806178445 0.050432888 0.049731868
C	3.713222701	0.909759111	1.232258819	C	3.856045057 0.534901079 1.518346033
C	2.221774148	-0.952098845	1.827990246	C	2.091641281 -0.935143505 2.467934762
C	-0.235533257	-1.121551684	1.564399024	C	-0.362523670 -0.655710088 2.104725635
C	-1.452051519	-1.369173570	2.225063958	C	-1.632884925 -0.777976300 2.677443595
C	-2.653538790	-1.011186791	1.606161403	C	-2.789249113 -0.567721324 1.919054579
C	-2.656585728	-0.419387957	0.330889318	C	-2.684499930 -0.180409486 0.566629901
C	-1.433559678	-0.190688716	-0.321482486	C	-1.403933336 -0.020284864 0.024980134
C	-0.228518821	-0.539301084	0.282016002	C	-0.249595399 -0.267744186 0.763955857
C	-3.918141368	-0.047779213	-0.354918010	C	-3.852523758 0.003240729 -0.340464169
C	-4.351193995	1.244829097	-0.419448240	C	-4.327162293 1.254923903 -0.653514945
C	-3.664810531	2.385276455	0.193482711	C	-3.829410127 2.470543275 -0.050652125
C	-4.129968521	3.639021675	0.080224579	C	-4.338101779 3.680129059 -0.377120082
C	-5.378342611	3.971125660	-0.668223979	C	-5.423674819 3.840407652 -1.367304930
C	-6.092506779	2.822983199	-1.256159871	C	-5.926540387 2.605827561 -1.963036264
C	-5.593069311	1.579828206	-1.117710179	C	-5.404666598 1.401824732 -1.614835300
C	-5.901078960	-0.736857965	-1.637091788	C	-5.458775091 -0.959470182 -1.920160371
C	-6.736894637	-1.670792897	-2.268349796	C	-6.049039272 -2.024677179 -2.597556087
C	-6.325015141	-3.003212107	-2.238841253	C	-5.605844394 -3.321570360 -2.336777142
C	-5.120068373	-3.413056011	-1.611271719	C	-4.581690477 -3.551400312 -1.397421196
C	-4.326879888	-2.463226688	-1.000290198	C	-4.003780354 -2.479687893 -0.742536514
C	-4.696370158	-1.093188254	-0.989474753	C	-4.422738153 -1.154292432 -0.983979369
C	4.897172760	0.792430306	2.206079294	C	5.092525220 0.055784001 2.324998436
C	-3.931339205	-1.247707776	2.333197450	C	-4.130720975 -0.748860205 2.539185167
H	5.654183296	2.251582725	-0.658040252	H	6.034679160 1.798317270 0.317525135
H	5.178853829	-2.069204935	-0.827866032	H	4.203099147 -1.209801726 -2.189081402
H	3.557397965	1.998846236	0.987018661	H	3.937117561 1.627338898 1.454762903
H	-4.849852467	-4.468406925	-1.627197495	H	-4.255257382 -4.568163574 -1.210094383
H	-3.394174103	-2.765331672	-0.513861546	H	-3.206745687 -2.652998648 -0.027874503
H	-7.019251102	3.038388795	-1.784408327	H	-6.728837326 2.671779020 -2.688358932
H	-4.738275769	-2.677417485	3.448787517	H	-4.982609732 -1.213701546 4.136588849
H	-7.881657031	-3.685644203	-3.239215049	H	-6.819146448 -4.119351175 -3.580225329
H	-3.631361032	4.496261605	0.532662414	H	-3.969550857 4.593083130 0.080244448
H	-2.755552760	2.160772891	0.755319858	H	-3.034549574 2.375230196 0.682060031
H	-7.654590216	-1.341768590	-2.747216352	H	-6.838003570 -1.821558799 -3.314884732
H	-1.429128402	0.254837745	-1.320648019	H	-1.313969206 0.273905411 -1.016065602
H	0.718979250	-0.383571278	-0.258943430	H	0.726106802 -0.213809234 0.292000324
H	1.023061198	-2.484605150	2.518100644	H	0.616524105 -1.857856847 3.411600441
H	7.488103337	-2.340705248	-1.760134545	H	6.108170508 -1.044291951 -3.823957487
C	1.443423614	1.390055347	2.250499714	C	1.794571815 1.517180033 2.480537250
H	0.825838780	1.711006908	1.392012722	H	1.301904937 1.915952134 1.585681393
H	1.938061421	2.278827140	2.680883526	H	2.473558864 2.273899736 2.881537532
H	0.771567802	0.985091387	3.030838764	H	1.037663845 1.296934125 3.229770858

O	9.111091288	-0.084644796	-2.233641085	O	8.230566104	0.716478525	-3.331131997
C	9.410565856	1.351560753	-2.254610201	C	9.023364130	1.574081991	-2.493870054
O	8.248033646	2.065125514	-1.718327994	O	8.190580342	2.021576459	-1.417896130
H	9.538768406	1.653164538	-3.302802278	H	9.366868638	2.433308192	-3.076098372
H	10.256911447	1.528282081	-1.577889742	H	9.870361652	1.002362510	-2.089862549
C	4.812897365	1.813262555	3.335352643	C	4.937848266	0.294634964	3.826599295
H	5.850386016	0.924124152	1.653352689	H	5.960852978	0.607498088	1.958413953
H	4.957555040	-0.234236484	2.631066788	H	5.271283646	-1.001435194	2.132373137
H	4.784478237	2.843726453	2.965881814	H	4.702262901	1.341739933	4.052112064
H	5.687924571	1.731936629	3.994493484	H	5.867361298	0.038962907	4.344681035
H	3.928814056	1.652060080	3.963747825	H	4.147954302	-0.332899663	4.242722942
H	-1.466997068	-1.842191843	3.211402108	H	-1.727779319	-1.063809073	3.718584976



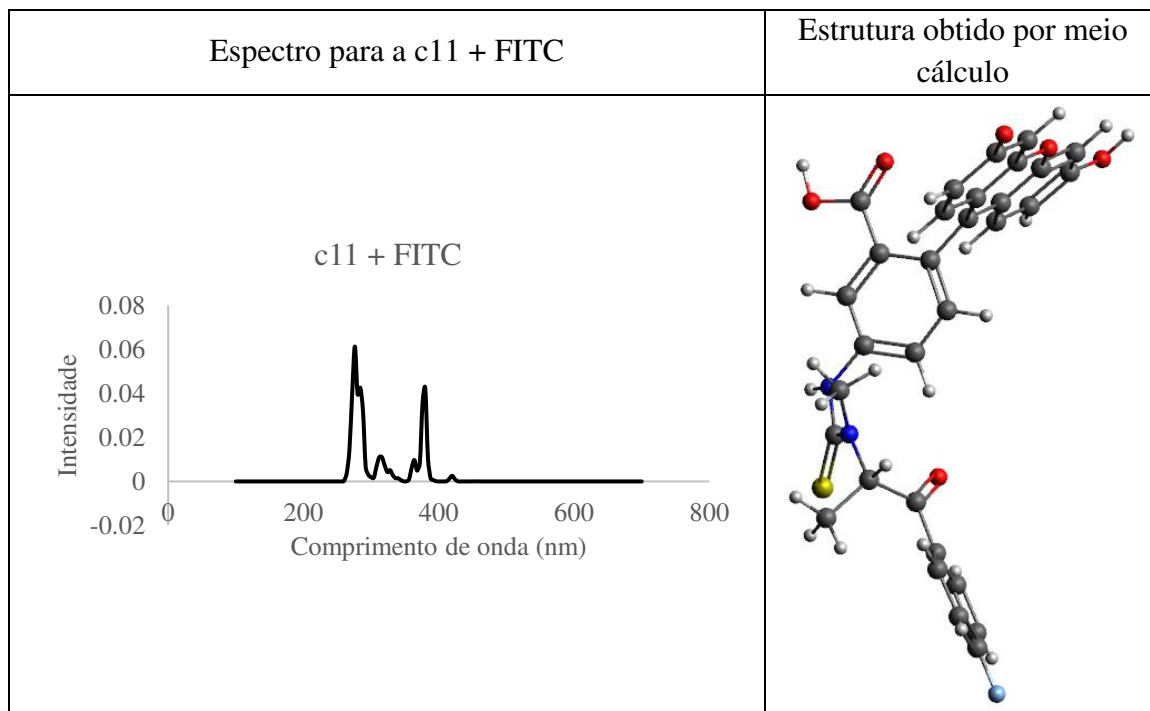
	Estrutura	Fórmula	Nome usual	Nome químico
c11		C <sub>10</sub> H <sub>12</sub> FNO	4-Fluoromethcathinone, 4-FMC	1-(4-Fluorophenyl)-2-methylaminopropan-1-one

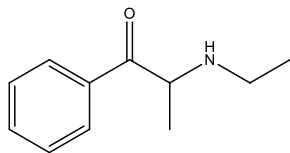
Coordenada cartesiana para a cationona					
Otimização PM6			SP B3LYP/ 6-31G**		
C	3.170407986	-1.023872583	0.920479761	C	3.170410 -1.023870 0.920480
C	2.056512356	-0.099064114	0.427628494	C	2.056510 -0.099060 0.427630
C	0.964222367	-0.936549407	-0.282349828	C	0.964220 -0.936550 -0.282350
C	-0.441748358	-0.456660489	-0.137636558	C	-0.441750 -0.456660 -0.137640
C	-1.460767075	-1.406927679	0.042258773	C	-1.460770 -1.406930 0.042260
C	-2.789110807	-1.000897489	0.177089723	C	-2.789110 -1.000900 0.177090
C	-3.061468585	0.368962873	0.103884746	C	-3.061470 0.368960 0.103880
C	-2.074699758	1.338746599	-0.097200374	C	-2.074700 1.338750 -0.097200
C	-0.751367700	0.909261948	-0.218199226	C	-0.751370 0.909260 -0.218200
N	2.475620760	0.917603503	-0.579187424	N	2.475620 0.917600 -0.579190
H	1.603309833	0.430972048	1.306030745	H	1.603310 0.430970 1.306030
H	3.020497363	0.461239937	-1.323227430	H	3.020500 0.461240 -1.323230
H	3.535255560	-1.679125824	0.115250177	H	3.535260 -1.679130 0.115250
H	2.818659234	-1.683924511	1.722210220	H	2.818660 -1.683920 1.722210
H	4.024267713	-0.460368229	1.309593890	H	4.024270 -0.460370 1.309590
O	1.238344100	-1.943122774	-0.895346569	O	1.238340 -1.943120 -0.895350
H	-1.206736848	-2.470110219	0.070517559	H	-1.206740 -2.470110 0.070520
H	-3.584357185	-1.729894844	0.324653047	H	-3.584360 -1.729890 0.324650
H	-2.325503941	2.396233762	-0.163153071	H	-2.325500 2.396230 -0.163150
H	0.045286167	1.641188304	-0.392688291	H	0.045290 1.641190 -0.392690
C	3.280037650	2.020508499	0.014952243	C	3.280040 2.020510 0.014950
H	3.510946064	2.747572717	-0.782496241	H	3.510950 2.747570 -0.782500
H	2.684885148	2.551111616	0.775922867	H	2.684890 2.551110 0.775920
H	4.226759281	1.706318679	0.479667388	H	4.226760 1.706320 0.479670
F	-4.326874209	0.769933938	0.229971806	F	-4.326870 0.769930 0.229970



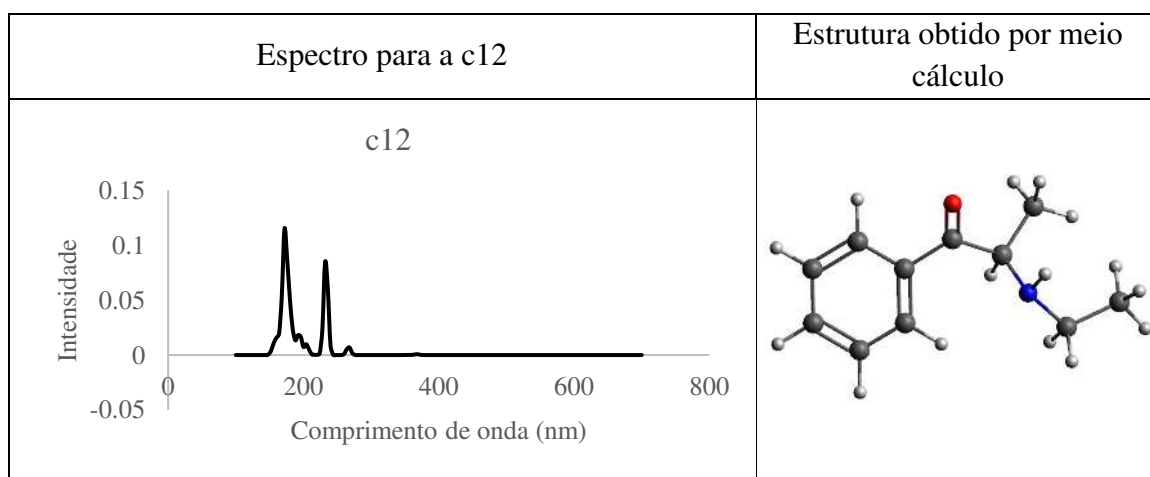
Coordenada cartesiana para a catinona + FITC							
Otimização PM6				SP B3LYP/ 6-31G**			
S	-4.156369998	1.343517277	1.508661362	S	-4.149426355	1.519919496	2.578499539
O	5.863923441	-0.082409131	-1.630503899	O	5.417616833	-0.141876816	-1.960798156
O	3.079729638	1.972165133	3.454928068	O	3.156746235	0.993866616	4.137877595
O	4.278185915	0.295891521	2.581463199	O	4.447768418	0.567452011	2.346313738
O	5.617814436	-4.752886579	-1.324240286	O	5.089709011	-4.819337768	-1.518826178
O	6.212203341	4.632358581	-2.093164836	O	5.860861282	4.538447640	-2.626826903
O	-3.442637522	-0.173500324	-0.959941588	O	-3.478340239	0.642463229	-0.521219303
N	-2.991153593	-1.021745299	1.620124656	N	-2.892704496	-0.739672947	1.767060247
N	-1.669889166	0.860947037	2.364765747	N	-1.582653526	0.894539852	2.774814919
C	-7.862642580	-1.426957677	-1.710354203	C	-7.250848594	-1.695388605	-2.097216297
C	-8.348687412	-0.125138056	-1.875549231	C	-7.853304565	-0.519428248	-2.533118946
C	-7.600634662	1.015610200	-1.572894001	C	-7.333929833	0.736816806	-2.232112521
C	-6.306714767	0.837364213	-1.077768719	C	-6.173627686	0.812346049	-1.468081395
C	-5.799144505	-0.456317360	-0.879622545	C	-5.561780075	-0.352378945	-0.981769220
C	-6.570982152	-1.581813272	-1.205296449	C	-6.106833745	-1.603583034	-1.307227713
C	-4.406662073	-0.612087770	-0.372045710	C	-4.300270295	-0.199470096	-0.199892347
C	-4.184136333	-1.528200112	0.870965177	C	-4.035636632	-1.178747871	0.964585390
C	-2.861204044	0.317171607	1.822513385	C	-2.839063656	0.499565729	2.334821946
C	-0.417277295	0.684635870	1.677776964	C	-0.371737820	0.746636440	2.050173899
C	0.762136730	0.896618805	2.412721401	C	0.840015696	0.804310464	2.741202387
C	2.001268026	0.716064949	1.789333952	C	2.060290933	0.657397854	2.066373656
C	2.075613194	0.335774861	0.437925712	C	2.073763549	0.416336581	0.678464474
C	0.887617291	0.138586981	-0.285818141	C	0.847802916	0.375928661	0.002012157
C	-0.352902821	0.313535954	0.320549267	C	-0.363599340	0.555230706	0.661429140
C	3.373878563	0.154877882	-0.256736120	C	3.302827607	0.206168223	-0.140711452
C	3.905080071	-1.081416567	-0.483845265	C	3.726125870	-1.062516116	-0.461503921
C	3.299701655	-2.341644875	-0.044995311	C	3.139611345	-2.263104858	0.090198520
C	3.860967580	-3.530717307	-0.313451960	C	3.593874032	-3.490796269	-0.248789194
C	5.140521194	-3.665288451	-1.071005766	C	4.700926762	-3.687427880	-1.208345477
C	5.771924846	-2.398689328	-1.484527108	C	5.288609581	-2.468897509	-1.757521452
C	5.177566831	-1.225883787	-1.192477814	C	4.824415611	-1.246624235	-1.392441311
C	5.312911547	1.156199681	-1.391437346	C	5.006057993	1.113897281	-1.648313739
C	6.080696080	2.226618040	-1.875300911	C	5.661107301	2.159486928	-2.295077223
C	5.567757130	3.508402351	-1.675682532	C	5.276107190	3.472088515	-2.020744315
C	4.329181054	3.738809481	-1.022406553	C	4.248013854	3.737298709	-1.094370168
C	3.604929468	2.658758158	-0.560485427	C	3.603891035	2.684623526	-0.471349980
C	4.077429833	1.331265086	-0.727550813	C	3.958106544	1.344373652	-0.732595408
C	-5.387612333	-1.656026845	1.795006533	C	-5.245844557	-1.571669021	1.828777381
C	3.241262549	0.911484285	2.589559653	C	3.341551577	0.724483019	2.821244773
H	-6.164013202	-2.584936443	-1.076482037	H	-5.625172014	-2.515893360	-0.969676060
H	-5.684849881	1.708673841	-0.845707698	H	-5.730875935	1.771132233	-1.220644222
H	-3.928462418	-2.545300619	0.459023994	H	-3.687991569	-2.088435382	0.452352061
H	3.979768530	4.763639796	-0.901603145	H	3.971552953	4.765852567	-0.891950225
H	2.647452267	2.821885369	-0.056359471	H	2.802645357	2.883734477	0.231914466
H	6.718436433	-2.472057392	-2.016647376	H	6.103067033	-2.562525996	-2.465964182
H	3.891510938	2.133164392	4.012006464	H	4.045305081	1.011706630	4.529876340
H	7.075853340	4.435226378	-2.545892778	H	6.548847572	4.227881209	-3.230420093
H	3.424010918	-4.475685503	0.009465384	H	3.160712834	-4.393065297	0.171739402
H	2.368420508	-2.262835342	0.519904905	H	2.324812484	-2.142479713	0.796982693
H	7.025647098	2.034928925	-2.375407284	H	6.452680506	1.929406212	-3.001287544
H	0.720711666	1.205919539	3.461711882	H	-1.636415213	1.704577693	3.379012633
H	-1.792714441	1.802305300	2.780414562	H	-7.837789039	1.623301904	-2.601272741
H	-8.006506712	2.016215564	-1.720642625	C	-1.911899279	-1.784633045	2.056146668
C	-1.926257116	-2.006415343	1.914979025	H	-1.254918199	-1.974125549	1.199441573
H	-1.268232757	-2.165483148	1.041434027	H	-2.446407825	-2.706931139	2.305980125
H	-2.371321047	-2.974528178	2.204571539	H	-1.300212931	-1.499645588	2.909305745

H	-1.300996378	-1.673270277	2.765212835	H	-6.015272367	-2.067468235	1.236117920
H	-6.182170492	-2.262724399	1.346073824	H	-5.670999737	-0.692296615	2.310821744
H	-5.833028183	-0.675806391	2.038584492	H	-4.912010256	-2.266368839	2.605408605
H	-5.116419733	-2.118943104	2.752405479	F	-8.976528472	-0.600450884	-3.269841552
F	-9.584922974	0.031977334	-2.348801415	H	-7.679894342	-2.650274757	-2.380935621
H	-8.469412836	-2.293325253	-1.969461191	H	-1.300640884	0.550908574	0.113579783
H	-1.273421908	0.186701444	-0.271996735	H	0.853637330	0.209207310	-1.070625369
H	0.938549222	-0.144371709	-1.341389199	H	0.842397148	0.951907819	3.814870711



	Estrutura	Fórmula	Nome usual	Nome químico
c12		$C_{11}H_{15}NO$	Ethcathinone, Ethylpropion, ETH-CAT	2-ethylamino-1- phenylpropan-1-one

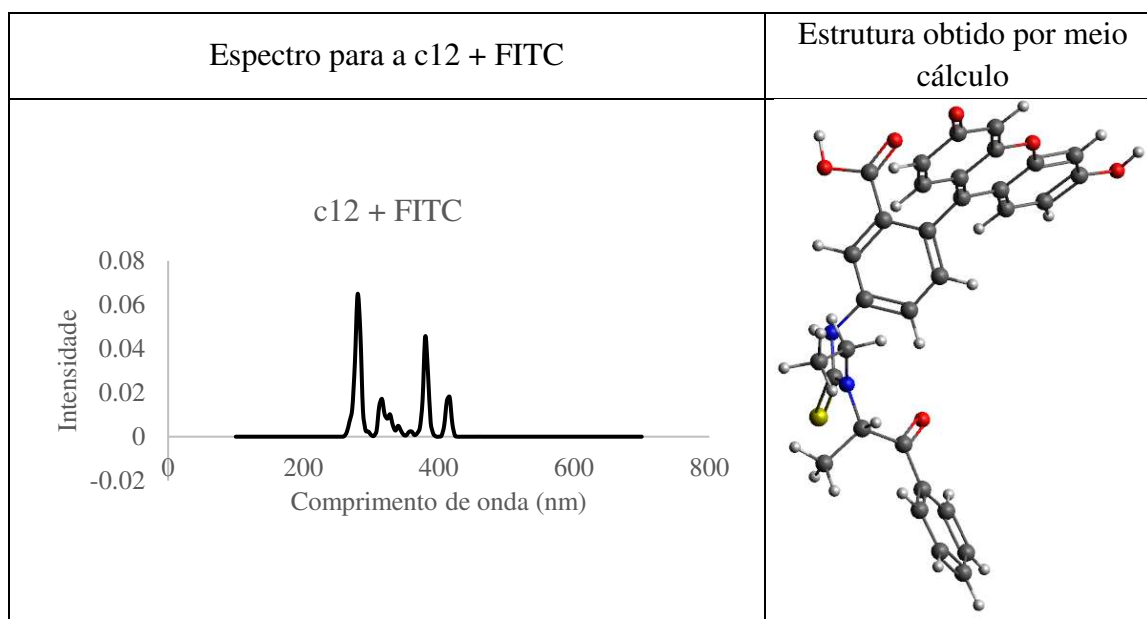
Coordenada cartesiana para a cationona							
Otimização PM6			SP B3LYP/ 6-31G**				
C	-2.122888609	1.589584079	0.859650912	C	-2.122890	1.589580	0.859650
C	-1.241714694	0.443854511	0.359320230	C	-1.241710	0.443850	0.359320
C	0.005297048	1.029550841	-0.351385524	C	0.005300	1.029550	-0.351390
C	1.290644512	0.299376178	-0.130253316	C	1.290640	0.299380	-0.130250
C	2.448451439	1.032254433	0.167531645	C	2.448450	1.032250	0.167530
C	3.659074030	0.366097750	0.374005848	C	3.659070	0.366100	0.374010
C	3.717553957	-1.027464983	0.265858717	C	3.717550	-1.027460	0.265860
C	2.566104927	-1.756362761	-0.049754851	C	2.566100	-1.756360	-0.049750
C	1.350461788	-1.095567728	-0.246430081	C	1.350460	-1.095570	-0.246430
N	-1.864391438	-0.448077395	-0.657919710	N	-1.864390	-0.448080	-0.657920
H	-0.913995385	-0.176750095	1.233793291	H	-0.914000	-0.176750	1.233790
H	-2.336024796	0.115828633	-1.376061447	H	-2.336020	0.115830	-1.376060
H	-2.323280702	2.320433859	0.062277873	H	-2.323280	2.320430	0.062280
H	-1.643774502	2.138614966	1.677622241	H	-1.643770	2.138610	1.677620
H	-3.090297491	1.217796927	1.226269323	H	-3.090300	1.217800	1.226270
O	-0.061714364	2.033488148	-1.022637980	O	-0.061710	2.033490	-1.022640
H	2.399504032	2.120601566	0.228260709	H	2.399500	2.120600	0.228260
H	4.557638362	0.932989451	0.611076931	H	4.557640	0.932990	0.611080
H	4.662865988	-1.545383062	0.422985618	H	4.662870	-1.545380	0.422990
H	2.616282564	-2.839535230	-0.145294690	H	2.616280	-2.839540	-0.145290
H	0.450828023	-1.660229258	-0.505362417	H	0.450830	-1.660230	-0.505360
C	-2.800836816	-1.463516529	-0.101082389	C	-2.800840	-1.463520	-0.101080
H	-2.883875558	-2.260104590	-0.878298796	H	-2.883880	-2.260100	-0.878300
H	-2.336384840	-1.944054523	0.787379526	H	-2.336380	-1.944050	0.787380
C	-4.194138874	-0.941163143	0.252469159	C	-4.194140	-0.941160	0.252470
H	-4.811801844	-1.728848709	0.697667821	H	-4.811800	-1.728850	0.697670
H	-4.142859974	-0.112805688	0.975207873	H	-4.142860	-0.112810	0.975210
H	-4.727654721	-0.570091773	-0.629850571	H	-4.727650	-0.570090	-0.629850

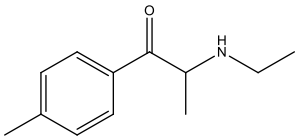


Coordenada cartesiana para a catinona + FITC							
Otimização PM6				SP B3LYP/ 6-31G**			
S	-4.276653490	1.167372039	1.423957937	S	-4.349123758	0.837623013	2.931162429
O	5.760239931	0.347532782	-1.565106816	O	5.214213396	0.283005253	-1.891701044
O	2.764403364	1.428981642	3.726655350	O	2.907965674	-0.373738452	4.219194528
O	4.081299551	0.039001651	2.569886416	O	4.222102094	0.302078339	2.522391213
O	5.679830226	-4.316437712	-2.016668046	O	5.563745965	-4.388309836	-1.385369691
O	5.942160024	5.084530070	-1.269705401	O	4.950078010	4.972094420	-2.638095685
O	-3.519859726	0.054749926	-1.255850616	O	-3.629663008	0.990357867	-0.315407009
N	-3.246229758	-1.252832713	1.142737535	N	-3.144440079	-1.067627600	1.420921729
N	-1.890623545	0.373875679	2.319713275	N	-1.800961868	0.162164604	2.892298372
C	-7.896228399	-0.842244921	-2.506069394	C	-7.245316685	-0.799457923	-2.782545478
C	-8.396759622	0.463653415	-2.440234946	C	-7.718232863	0.474345241	-3.103648980
C	-7.639902064	1.474368697	-1.841944689	C	-7.140236908	1.603282267	-2.516172939
C	-6.380866784	1.184623091	-1.305245155	C	-6.091990723	1.459341877	-1.610989844
C	-5.890026536	-0.125630718	-1.356675709	C	-5.626513965	0.181821391	-1.265101278
C	-6.644305401	-1.140250307	-1.964276317	C	-6.209175361	-0.946363146	-1.861894769
C	-4.536075286	-0.423881880	-0.803946228	C	-4.459510212	0.096559288	-0.334983964
C	-4.441836930	-1.536006761	0.285627401	C	-4.297765117	-1.177246129	0.522599368
C	-3.075753910	0.009087414	1.617651721	C	-3.060084400	-0.069377268	2.349700199
C	-0.624130843	0.367460346	1.638399093	C	-0.588919467	0.288739086	2.171800361
C	0.532897835	0.499167374	2.427988409	C	0.616124968	0.122270397	2.857414028
C	1.790698905	0.463192755	1.818120818	C	1.841139846	0.195436561	2.183261555
C	1.907942021	0.305802114	0.425836345	C	1.865344447	0.410918234	0.790754968
C	0.743088703	0.187509246	-0.350849372	C	0.647352034	0.623573422	0.131414619
C	-0.515893356	0.220923448	0.241640457	C	-0.569606833	0.580753062	0.801584165
C	3.226695620	0.280984996	-0.252677021	C	3.090409635	0.354543369	-0.052760424
C	3.809409767	-0.885046681	-0.657213309	C	3.671283896	-0.850521479	-0.378937241
C	3.240209299	-2.218347188	-0.444400939	C	3.235502881	-2.121373998	0.153232499
C	3.852441865	-3.330004068	-0.881100019	C	3.856869162	-3.276716922	-0.174817173
C	5.155499880	-3.299594438	-1.608584865	C	5.008296700	-3.320762971	-1.100228170
C	5.750166478	-1.963506823	-1.794112612	C	5.422676926	-2.035718268	-1.655348938
C	5.104570429	-0.872778041	-1.338133788	C	4.785388639	-0.887826890	-1.307327956
C	5.156171174	1.513468666	-1.152369909	C	4.631616153	1.472911695	-1.593891036
C	5.896289855	2.671812506	-1.435199613	C	5.116377135	2.591965722	-2.268700940
C	5.328630878	3.888085399	-1.055464676	C	4.552363011	3.840483124	-2.000395382
C	4.063690899	3.971255372	-0.418018434	C	3.528821392	3.971865107	-1.041930966
C	3.368689852	2.808012460	-0.155686278	C	3.055921903	2.849056942	-0.390381912
C	3.896709427	1.540073555	-0.511545334	C	3.579159180	1.565615981	-0.658759879
C	-5.708092037	-1.705300850	1.115051321	C	-5.583209941	-1.683458361	1.209566649
C	3.004676834	0.573076806	2.672423772	C	3.112795037	0.055205085	2.947453563
H	-6.255496074	-2.154810634	-2.026003825	H	-5.838291497	-1.940254801	-1.633878310
H	-5.780257653	1.976534582	-0.850081260	H	-5.619240054	2.321365989	-1.152799489
H	-4.240774473	-2.495197572	-0.270933890	H	-4.008061905	-1.936941629	-0.214501446
H	3.671231612	4.951864307	-0.151168670	H	3.121494240	4.955655549	-0.838448873
H	2.391284741	2.857221577	0.334157287	H	2.261725666	2.944767989	0.341301561
H	6.712680948	-1.919246978	-2.299658284	H	6.248573130	-2.018535756	-2.356625071
H	3.557598747	1.524730642	4.323647666	H	3.788401153	-0.410708069	4.628099643
H	6.825381068	4.988800221	-1.717177464	H	5.655999902	4.759762505	-3.263136667
H	3.442136944	-4.328062652	-0.728057289	H	3.531137743	-4.229866960	0.230373956
H	2.291425779	-2.261657043	0.094956267	H	2.388473772	-2.120447909	0.831064233
H	6.862260772	2.592892315	-1.925306752	H	5.914358377	2.466313325	-2.993797282
H	0.459166912	0.634325106	3.511509609	H	-1.866274884	0.724648642	3.731340450
H	-2.023159867	1.193949093	2.940597002	H	-7.509012902	2.592301442	-2.771817147
H	-8.025844894	2.492127507	-1.795870888	C	-2.107277452	-2.101428496	1.248550861
C	-2.286703501	-2.379550631	1.346428492	H	-1.604227592	-1.951955189	0.283923574
H	-1.967351797	-2.760392291	0.348495530	C	-2.642539941	-3.532030724	1.351791901
C	-2.912333338	-3.492835881	2.179854920	H	-1.358496455	-1.958929308	2.022994443

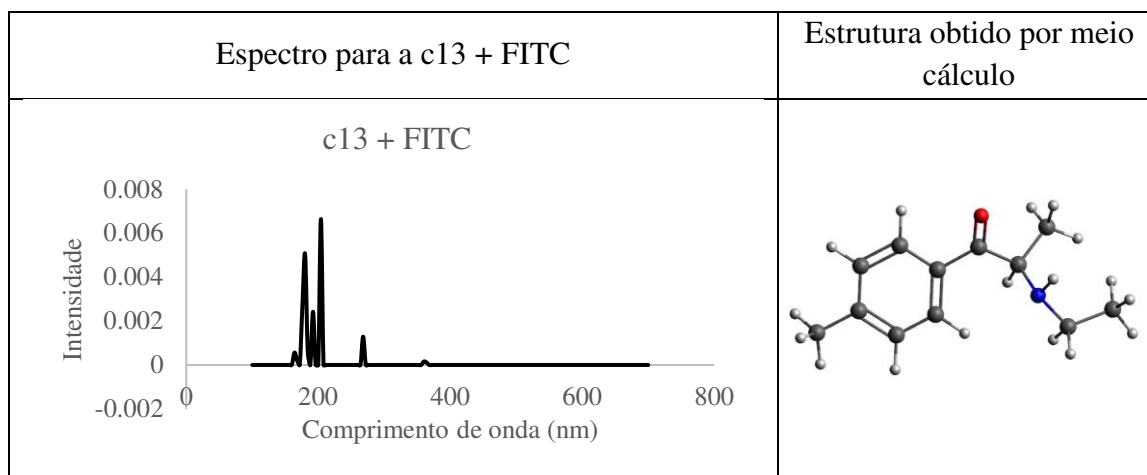


H	-1.364942720	-2.014279884	1.855800247	H	-6.289198584	-2.079647402	0.478970780
H	-6.509964043	-2.172970748	0.531342121	H	-6.059479004	-0.887854312	1.778536616
H	-6.104250371	-0.741489721	1.478372881	H	-5.320314481	-2.485191827	1.903186515
H	-5.534677333	-2.323504454	2.004015528	H	-7.682585979	-1.676584194	-3.249745724
H	-8.483230553	-1.625840405	-2.982388246	H	-8.532822399	0.589177413	-3.812407169
H	-9.375893842	0.691808129	-2.860064506	H	-3.381553121	-3.770971844	0.582875885
H	-3.767248645	-3.965362479	1.681846304	H	-3.097851231	-3.713352094	2.329680991
H	-3.266492003	-3.121729867	3.152009750	H	-1.806903642	-4.227171990	1.220939544
H	-2.177205061	-4.282842382	2.384328462	H	-1.502476223	0.764460623	0.278329422
H	-1.416166905	0.162732553	-0.391512376	H	0.663595326	0.825030491	-0.935238236
H	0.826240423	0.079869243	-1.436428979	H	0.607361139	-0.088223571	3.920575492



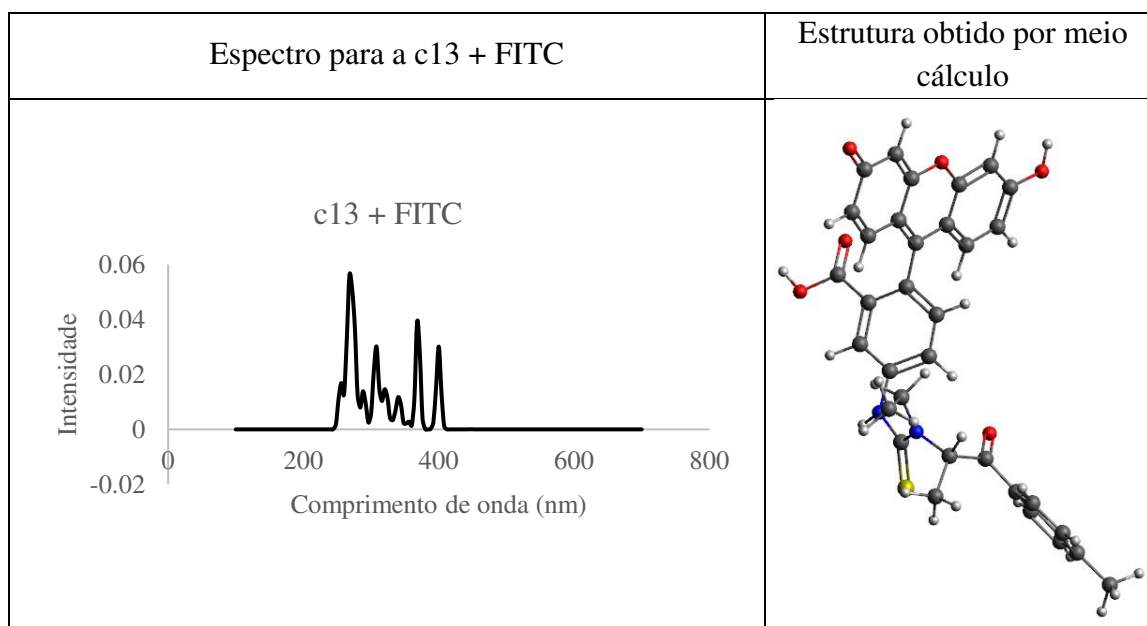
	Estrutura	Fórmula	Nome usual	Nome químico
c13		C <sub>12</sub> H <sub>17</sub> NO	4-Methylethcathinone, 4-MEC	2-ethylamino-1-(4-methylphenyl)propan-1-one

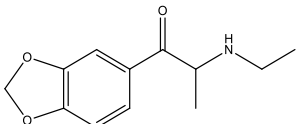
Coordenada cartesiana para a catinona							
Otimização PM6			SP B3LYP/ 6-31G**				
C	-2.689535618	1.407451510	0.941491888	C	-2.689540	1.407450	0.941490
C	-1.693181274	0.387420593	0.387127220	C	-1.693180	0.387420	0.387130
C	-0.521994612	1.137268028	-0.299380622	C	-0.521990	1.137270	-0.299380
C	0.832864917	0.535947953	-0.147449069	C	0.832860	0.535950	-0.147450
C	1.932452379	1.383018159	0.061914872	C	1.932450	1.383020	0.061910
C	3.212423822	0.849379445	0.204867349	C	3.212420	0.849380	0.204870
C	3.411108756	-0.539224907	0.118920594	C	3.411110	-0.539220	0.118920
C	2.312486057	-1.383043315	-0.114099882	C	2.312490	-1.383040	-0.114100
C	1.030606850	-0.848183104	-0.245563719	C	1.030610	-0.848180	-0.245560
N	-2.225456802	-0.522329200	-0.665067821	N	-2.225460	-0.522330	-0.665070
H	-1.293371439	-0.230721247	1.232613159	H	-1.293370	-0.230720	1.232610
H	-2.752960630	0.019033167	-1.361228737	H	-2.752960	0.019030	-1.361230
H	-2.970494495	2.149083140	0.179033301	H	-2.970490	2.149080	0.179030
H	-2.266173416	1.966598312	1.782996506	H	-2.266170	1.966600	1.783000
H	-3.609420925	0.918091285	1.291338550	H	-3.609420	0.918090	1.291340
O	-0.706384584	2.173478163	-0.898192273	O	-0.706380	2.173480	-0.898190
H	1.777664642	2.463332496	0.106494655	H	1.777660	2.463330	0.106490
H	4.059072658	1.511328719	0.373587915	H	4.059070	1.511330	0.373590
H	2.459877747	-2.457539247	-0.197972362	H	2.459880	-2.457540	-0.197970
H	0.180551710	-1.507327638	-0.443010709	H	0.180550	-1.507330	-0.443010
C	-3.054013496	-1.647846013	-0.150483068	C	-3.054010	-1.647850	-0.150480
H	-3.052780328	-2.420037311	-0.956218743	H	-3.052780	-2.420040	-0.956220
H	-2.545204190	-2.109957737	0.723259980	H	-2.545200	-2.109960	0.723260
C	-4.494811146	-1.284970984	0.212707387	C	-4.494810	-1.284970	0.212710
H	-5.030011894	-2.148284724	0.622791143	H	-5.030010	-2.148280	0.622790
H	-4.530561711	-0.484287093	0.967077367	H	-4.530560	-0.484290	0.967080
H	-5.060314759	-0.935908223	-0.658545585	H	-5.060310	-0.935910	-0.658550
C	4.784628325	-1.109713246	0.253066618	C	4.784630	-1.109710	0.253070
H	4.776715982	-2.145607974	0.617528499	H	4.776720	-2.145610	0.617530
H	5.298009245	-1.114058251	-0.721021787	H	5.298010	-1.114060	-0.721020
H	5.411495064	-0.530819396	0.944823782	H	5.411500	-0.530820	0.944820



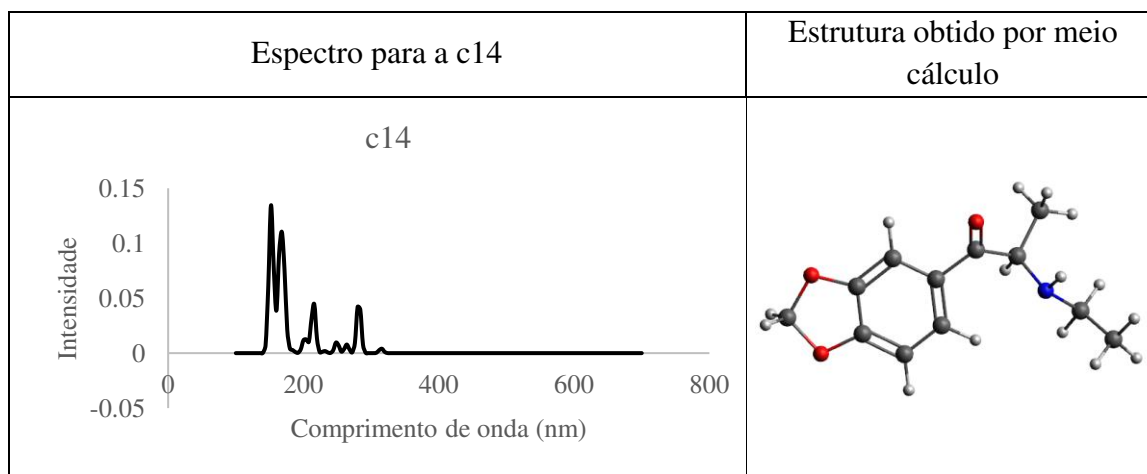
Coordenada cartesiana para a catinona + FITC							
Otimização PM6				SP B3LYP/ 6-31G**			
S	-3.973825299	1.032594280	1.710512529	S	-4.114256616	0.257445195	2.889939092
O	5.934814737	0.443400799	-1.730999378	O	5.584326532	0.277829250	-1.791101908
O	3.166070305	1.372683408	3.696199615	O	3.218141687	0.041777519	4.272430418
O	4.436406725	-0.004878276	2.474130170	O	4.397881618	0.910877583	2.562182885
O	5.874391675	-4.204340656	-2.329628546	O	6.352646323	-4.231127270	-0.681895719
O	6.090620023	5.169639653	-1.288934919	O	4.851997630	4.736664334	-3.250470763
O	-3.294070704	-0.007006466	-1.021713158	O	-3.333577936	0.742356850	-0.328003801
N	-2.916176024	-1.362880622	1.325602269	N	-2.766066434	-1.409735926	1.247658243
N	-1.538442268	0.259811817	2.481583275	N	-1.513480663	-0.177116042	2.802423642
C	-7.733479450	-0.922505294	-2.086405952	C	-7.486065656	-0.389191807	-2.193018668
C	-8.215107854	0.396581631	-2.034135036	C	-8.061218384	0.864818391	-1.952984232
C	-7.403794375	1.407710825	-1.493200914	C	-7.360473710	1.769154292	-1.138748864
C	-6.130054565	1.105894360	-1.011169403	C	-6.120080080	1.442528359	-0.602886442
C	-5.661167401	-0.215467248	-1.049036525	C	-5.562432565	0.176154919	-0.831170018
C	-6.464046104	-1.226507775	-1.594834456	C	-6.259208105	-0.737833492	-1.629977828
C	-4.290142849	-0.512734622	-0.552426766	C	-4.211443365	-0.102767983	-0.265613652
C	-4.139425856	-1.647301977	0.508117484	C	-3.924199333	-1.495772309	0.349942174
C	-2.747207264	-0.109090197	1.822165961	C	-2.748650642	-0.486941405	2.250718281
C	-0.303259666	0.291504072	1.745987339	C	-0.309597452	0.083489989	2.111311104
C	0.885282167	0.421841861	2.487735867	C	0.883904408	0.111896152	2.838880982
C	2.115315677	0.419917854	1.822817698	C	2.108374266	0.309042365	2.192043789
C	2.173933260	0.298918815	0.423295336	C	2.156713765	0.424544222	0.788170108
C	0.977962236	0.182345369	-0.304872267	C	0.944755334	0.468224355	0.088754281
C	-0.254038323	0.181287712	0.342544658	C	-0.280173711	0.333296082	0.732203212
C	3.462026700	0.309697729	-0.311897681	C	3.410331711	0.390199070	-0.012106819
C	4.036883512	-0.836952614	-0.778583700	C	4.121034500	-0.783368910	-0.152129779
C	3.489474790	-2.182080830	-0.583678028	C	3.798635688	-2.011897658	0.539592131
C	4.091278955	-3.273115587	-1.082546560	C	4.535589662	-3.133830912	0.374589886
C	5.360142512	-3.206407447	-1.865726090	C	5.703273925	-3.189665910	-0.529367273
C	5.934654018	-1.859215926	-2.033883632	C	6.011527396	-1.951005999	-1.235785419
C	5.300418245	-0.790107894	-1.514996610	C	5.257491743	-0.836394453	-1.052967344
C	5.339651397	1.589370504	-1.254358251	C	4.875859781	1.429484432	-1.677480148
C	6.056911879	2.763370236	-1.531430327	C	5.261494389	2.479521653	-2.507444525
C	5.496580902	3.961129427	-1.087412927	C	4.563052921	3.684965496	-2.441036072
C	4.260230725	4.011531785	-0.393088012	C	3.511975856	3.851830515	-1.518825121
C	3.587021884	2.833696592	-0.138881814	C	3.140512817	2.796359881	-0.708240606
C	4.109502210	1.583042221	-0.558433422	C	3.794045235	1.546951859	-0.779636891
C	-5.368965450	-1.852615933	1.383781474	C	-5.138170744	-2.219034529	0.962067010
C	3.363986667	0.525851530	2.626033469	C	3.359034347	0.450546059	2.986557017
H	-6.097762177	-2.250691249	-1.648761998	H	-5.835071180	-1.714143546	-1.844717825
H	-5.493612414	1.896704869	-0.603862344	H	-5.573887722	2.148318344	0.013941306
H	-3.945732781	-2.591478791	-0.075314698	H	-3.575500736	-2.089588350	-0.505352478
H	3.871756836	4.979169095	-0.077449277	H	3.004691360	4.808279964	-1.468419355
H	2.631479464	2.857570286	0.394250576	H	2.326926148	2.919506018	-0.002290272
H	6.873545443	-1.789356509	-2.579342854	H	6.846390795	-1.945200503	-1.926576009
H	3.983087692	1.465845079	4.260398689	H	4.074234962	0.213293912	4.698638593
H	6.954395436	5.096388750	-1.776728935	H	5.593600792	4.507075318	-3.826117026
H	3.696947461	-4.279630609	-0.943446934	H	4.289528393	-4.053180503	0.897059611
H	2.566236642	-2.251973719	-0.004188540	H	2.938858196	-2.010995473	1.200837952
H	7.000764503	2.709655107	-2.066011424	H	6.086196279	2.331227198	-3.197486637
H	0.857007683	0.528859623	3.576397039	H	-1.619428159	0.307687050	3.684425812
H	-1.657443426	1.062766508	3.126987752	H	-7.793109583	2.743464795	-0.926486713
H	-7.766564374	2.433545192	-1.453864790	C	-1.671827086	-2.361391381	0.993025090
C	-1.928676045	-2.475548067	1.461009572	H	-1.171955553	-2.094731836	0.052935399
H	-1.639964619	-2.822047721	0.441457861	C	-2.129925025	-3.821328288	0.950056058
C	-2.501872045	-3.623845061	2.284834453	H	-0.936368747	-2.247514935	1.786824788
H	-0.995465050	-2.106940433	1.946503092	H	-5.761066619	-2.667910676	0.186159608
H	-6.171064633	-2.361835451	0.837103312	H	-5.741633801	-1.533522797	1.553772080

H	-5.789666550	-0.898360961	1.745101579	H	-8.006170730	-1.103667000	-2.825078094
H	-8.350107025	-1.710182489	-2.514376407	C	-9.388789824	1.243643878	-2.565362670
C	-9.573263282	0.732198982	-2.554950702	H	-4.786996131	-3.014948107	1.621549213
H	-5.140388083	-2.447395969	2.276355138	H	-2.868694775	-4.011785981	0.167509377
H	-3.370616077	-4.093929041	1.808920789	H	-2.560749592	-4.130068979	1.906818872
H	-2.819380128	-3.288308038	3.282200680	H	-1.263305784	-4.455210914	0.736217468
H	-1.747456802	-4.408129506	2.432891644	H	-10.052488187	1.699226800	-1.823061189
H	-10.182856552	1.238872723	-1.792305669	H	-9.896080789	0.374890380	-2.993844453
H	-10.137684016	-0.150559667	-2.882337076	H	-9.256137802	1.977840673	-3.368496299
H	-9.508955998	1.411072343	-3.418903217	H	-1.210961419	0.411142487	0.180510835
H	-1.180672653	0.124063253	-0.252251502	H	0.970205808	0.602592730	-0.988142601
H	1.014935827	0.103208355	-1.395418579	H	0.869740370	-0.029734500	3.913917199



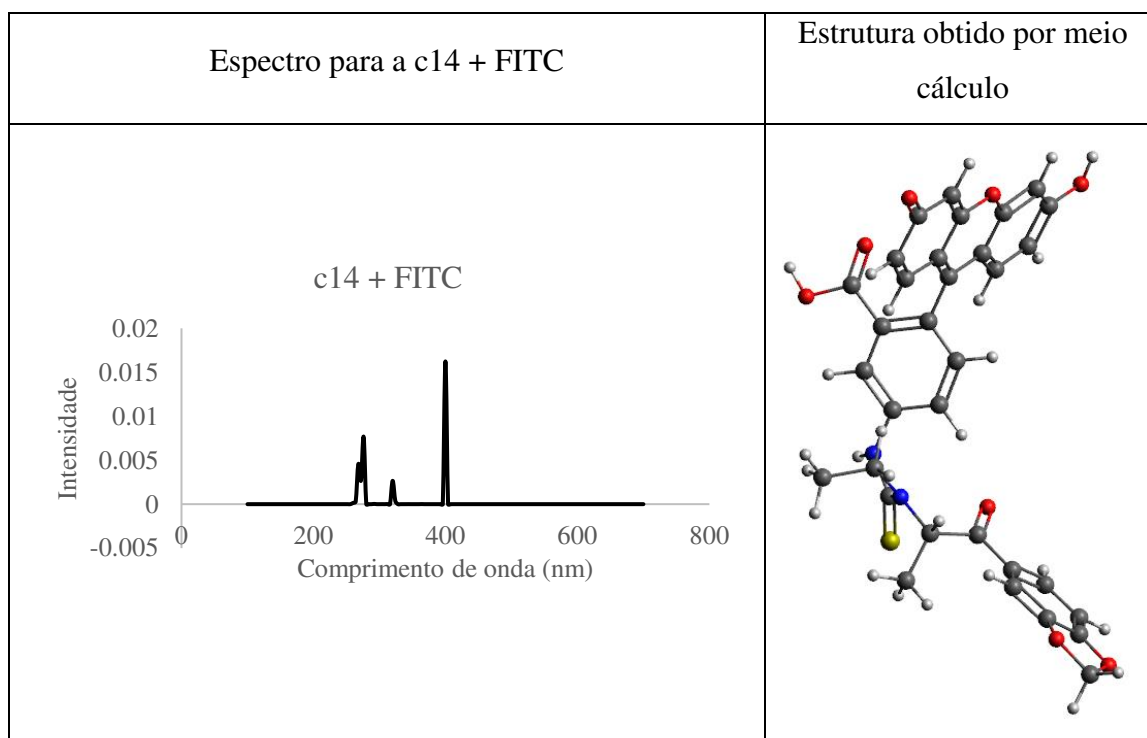
	Estrutura	Fórmula	Nome usual	Nome químico
c14		$C_{12}H_{15}NO_3$	Ethylone, MDEC, bk-MDEA	1-(1,3-benzodioxol-5-yl)-2-(ethylamino)propan-1-one

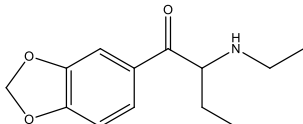
Coordenada cartesiana para a cationa							
Otimização PM6			SP B3LYP/ 6-31G**				
C	-3.030574363	1.919367308	0.948262646	C	-3.030570	1.919370	0.948260
C	-2.197192909	0.708897689	0.524825774	C	-2.197190	0.708900	0.524830
C	-1.028451147	1.175393024	-0.378670767	C	-1.028450	1.175390	-0.378670
C	0.258123457	0.427180051	-0.224124115	C	0.258120	0.427180	-0.224120
C	1.452637890	1.189948558	-0.135667060	C	1.452640	1.189950	-0.135670
C	2.614064264	0.467992534	-0.001979398	C	2.614060	0.467990	-0.001980
C	2.622691265	-0.960655631	0.026504509	C	2.622690	-0.960660	0.026500
C	1.467017144	-1.702205255	-0.077183437	C	1.467020	-1.702210	-0.077180
C	0.265996527	-0.966659948	-0.202175219	C	0.266000	-0.966660	-0.202180
N	-2.922414862	-0.306433077	-0.288998158	N	-2.922410	-0.306430	-0.289000
H	-1.781012354	0.208843930	1.438450094	H	-1.781010	0.208840	1.438450
H	-3.433768166	0.157909269	-1.050704153	H	-3.433770	0.157910	-1.050700
H	-3.313568571	2.535222356	0.081171989	H	-3.313570	2.535220	0.081170
H	-2.471450172	2.574501763	1.626555083	H	-2.471450	2.574500	1.626560
H	-3.950247435	1.621346541	1.461821591	H	-3.950250	1.621350	1.461820
O	-1.148001672	2.104011507	-1.143065255	O	-1.148000	2.104010	-1.143070
H	1.436171628	2.277271049	-0.186269566	H	1.436170	2.277270	-0.186270
H	1.470579677	-2.788127164	-0.067353402	H	1.470580	-2.788130	-0.067350
H	-0.677687498	-1.516537431	-0.297737250	H	-0.677690	-1.516540	-0.297740
C	-3.859406787	-1.143885432	0.526046094	C	-3.859410	-1.143890	0.526050
H	-3.238647202	-1.808675881	1.168526438	H	-3.238650	-1.808680	1.168530
H	-4.497003830	-0.540617706	1.209498126	H	-4.497000	-0.540620	1.209500
O	3.921664488	-1.421465370	0.164927407	O	3.921660	-1.421470	0.164930
O	3.913140597	0.951061137	0.117985791	O	3.913140	0.951060	0.117990
C	4.775056306	-0.227840802	0.215140979	C	4.775060	-0.227840	0.215140
H	5.266198676	-0.208826957	1.196726786	H	5.266200	-0.208830	1.196730
H	5.427681520	-0.245030668	-0.667782799	H	5.427680	-0.245030	-0.667780
C	-4.736634139	-1.982355340	-0.400670978	C	-4.736630	-1.982360	-0.400670
H	-4.129517611	-2.551254796	-1.118747469	H	-4.129520	-2.551250	-1.118750
H	-5.331746431	-2.704579907	0.169783304	H	-5.331750	-2.704580	0.169780
H	-5.433162465	-1.366767789	-0.981281246	H	-5.433160	-1.366770	-0.981280



Coordenada cartesiana para a catinona + FITC							
Otimização PM6				SP B3LYP/ 6-31G**			
S	3.445844232	-1.559918002	1.572575562	S	3.381427187	-1.400179428	3.320178086
O	-6.300882108	0.323960492	-1.912885356	O	-5.671417787	0.275164050	-2.324260807
O	-4.270146687	-1.763890605	2.590135320	O	-3.818231478	0.680781588	3.832366472
O	-4.466071925	0.427886792	3.024942268	O	-5.012247061	0.034612580	2.038617754
O	-5.692454458	4.965950906	-2.104657386	O	-5.456678996	4.953478703	-1.838333328
O	-7.056504712	-4.362700117	-1.813117941	O	-6.062673211	-4.407511101	-2.988862438
O	3.022569713	-0.217957747	-1.034264840	O	2.998769800	-1.337284629	0.072943417
N	2.571277706	0.931838963	1.420004108	N	2.458906735	0.685496269	1.824521348
N	1.054976875	-0.693441343	2.383735564	N	0.904316421	-0.539252262	3.039261670
C	7.499315817	0.491055692	-1.732359172	C	6.769868162	0.454047326	-2.086583699
C	7.920363304	-0.876015316	-1.726566900	C	7.231115072	-0.818285043	-2.431078330
C	7.092512932	-1.892862146	-1.311298172	C	6.607727398	-1.968642637	-1.984545089
C	5.796968696	-1.508224753	-0.888875639	C	5.494179654	-1.797591629	-1.149222999
C	5.395154258	-0.174808765	-0.878922126	C	5.045251551	-0.525527440	-0.768230379
C	6.247730371	0.874414525	-1.316684938	C	5.689441478	0.638784578	-1.255128062
C	4.006749686	0.166595813	-0.444359532	C	3.845409398	-0.458420811	0.113956849
C	3.856788703	1.210941333	0.704056151	C	3.684494269	0.777891347	1.026063404
C	2.299999839	-0.348661416	1.786915431	C	2.229701022	-0.374378869	2.663855431
C	-0.168814443	-0.514703631	1.649979732	C	-0.221599030	-0.452385566	2.182110374
C	-1.372521177	-0.586538613	2.375483940	C	-1.463987882	-0.141282005	2.737992610
C	-2.582691262	-0.402040223	1.703254241	C	-2.609321251	-0.058300675	1.935901195
C	-2.615598719	-0.146403872	0.323791532	C	-2.509883630	-0.249218843	0.543191771
C	-1.404043411	-0.083324226	-0.387005100	C	-1.256535121	-0.576039417	0.007040238
C	-0.187824468	-0.271220520	0.262213395	C	-0.122602414	-0.694045872	0.804208747
C	-3.889812693	0.051022618	-0.408153729	C	-3.644973593	-0.051310595	-0.401735885
C	-4.310212783	1.291153245	-0.795123709	C	-4.065579869	1.214394660	-0.744770648
C	-3.612980426	2.541964601	-0.483415899	C	-3.519356440	2.423997673	-0.171912274
C	-4.067503492	3.732852753	-0.903189297	C	-3.980077047	3.645241477	-0.525346304
C	-5.310082394	3.880655892	-1.716847613	C	-5.055401086	3.827309923	-1.522294235
C	-6.028890655	2.627403949	-2.013468652	C	-5.594132012	2.601324142	-2.102667910
C	-5.541240868	1.453170968	-1.569687307	C	-5.120387920	1.385886232	-1.726237685
C	-5.872120712	-0.916929190	-1.498124278	C	-5.257097841	-0.975358819	-1.998074856
C	-6.711507169	-1.970224886	-1.889604087	C	-5.880216239	-2.026549056	-2.666404158
C	-6.331678807	-3.254712823	-1.497544114	C	-5.500428375	-3.335999682	-2.371109940
C	-5.161809544	-3.501468786	-0.734869689	C	-4.506397444	-3.591834195	-1.405730879
C	-4.362057781	-2.437115944	-0.369960828	C	-3.897773232	-2.533982764	-0.755841657
C	-4.690397799	-1.108018064	-0.746493685	C	-4.247290992	-1.195435589	-1.036797776
C	5.034672898	1.272336485	1.666418900	C	4.936300366	1.163623231	1.838193577
C	-3.846069983	-0.458574825	2.495765320	C	-3.933214900	0.213581859	2.563784158
H	5.926712519	1.910949975	-1.335256699	H	5.343848692	1.636649171	-1.014767713
O	8.526063329	1.299987875	-2.203235844	O	7.533198471	1.404240759	-2.720647425
H	5.099642729	-2.289341654	-0.567378608	H	4.959910797	-2.658786251	-0.764672941
H	3.748484328	2.211612255	0.195682345	H	3.496604159	1.595074026	0.316376432
H	-4.920952733	-4.526129219	-0.453713218	H	-4.233785062	-4.618178411	-1.187470220
H	-3.463114076	-2.611265600	0.231888825	H	-3.133121143	-2.727348202	-0.011912525
H	-6.946549614	2.712183111	-2.592374252	H	-6.382325076	2.682694900	-2.841636397
H	-5.119424767	-1.856930067	3.105428716	H	-4.727990166	0.794993854	4.153530527
H	-7.866543632	-4.152233657	-2.351011481	H	-6.727732110	-4.102056345	-3.620173456
H	-3.562436043	4.671080770	-0.672306767	H	-3.571831637	4.552393626	-0.090555510
H	-2.705739620	2.456239216	0.119249036	H	-2.725308734	2.320423221	0.559917947
H	-7.606754528	-1.765409550	-2.469154587	H	-6.647563267	-1.803011506	-3.400902127
H	-1.360307561	-0.779832578	3.449917281	H	0.812338640	-1.175348182	3.821085612
H	1.092226937	-1.583103218	2.915807706	H	5.211110266	0.359096701	2.517717470
H	5.307716701	0.278348353	2.059643338	H	4.716336606	2.056881225	2.429471260
H	4.816024584	1.905711637	2.534464043	H	6.970063909	-2.948420879	-2.274212686
H	7.403449583	-2.934385912	-1.308995660	H	5.778382654	1.385408518	1.181720763
H	5.932888325	1.672975710	1.180376462	C	1.641322696	1.916274801	1.933961050
C	1.709449138	2.105351422	1.752724349	C	1.685410254	2.556025653	3.322858495

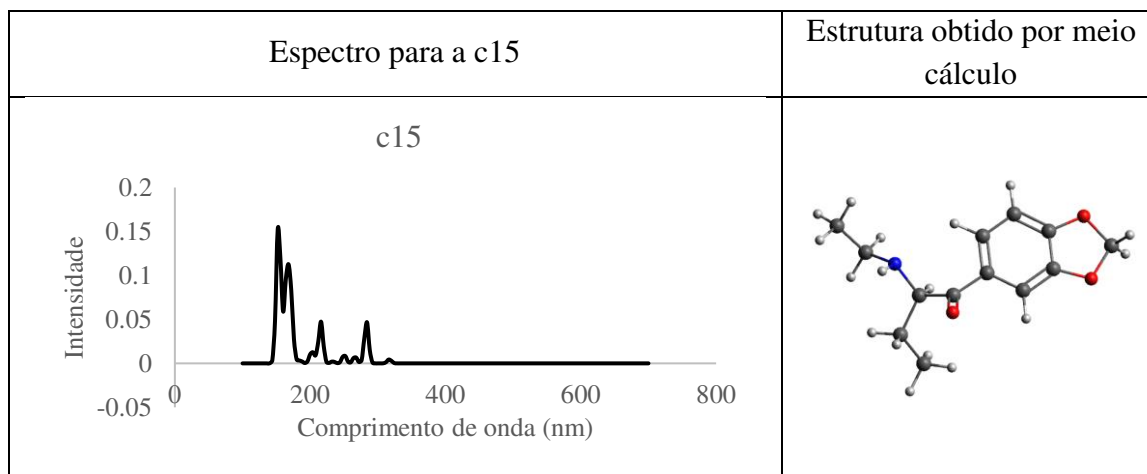
C	1.838821677	2.484034788	3.223269962	H	0.607846186	1.714339519	1.641664083
H	0.647641052	1.875860212	1.502893501	H	2.035150680	2.615153026	1.192803339
H	2.003619864	2.960011616	1.101236752	O	8.313420201	-0.706059055	-3.259220820
O	9.222195982	-0.968784528	-2.191336412	C	8.641848584	0.691774811	-3.280588625
C	9.640152018	0.399809461	-2.514360503	H	9.537424458	0.863645908	-2.666955596
H	10.478496772	0.659969346	-1.854944431	H	8.801527015	1.014081786	-4.312494968
H	9.823076807	0.449463385	-3.596038258	H	2.702629208	2.850118171	3.596782269
H	2.869139236	2.742437837	3.497002596	H	1.309929829	1.863091623	4.079524692
H	1.526669684	1.662342123	3.884432493	H	1.052079812	3.448716190	3.338736184
H	1.206633772	3.348921283	3.462275255	H	-1.175167288	-0.744779725	-1.062456610
H	-1.419532349	0.101925666	-1.465132370	H	0.836412067	-0.965140292	0.375509690
H	0.747403334	-0.255179271	-0.319365050	H	-1.546014360	0.048152648	3.801980048



Estrutura	Fórmula	Nome usual	Nome químico
c15 	C <sub>13</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>3</sub>		1-(1,3-benzodioxol-5-yl)-2-(ethylamino)butan-1-one

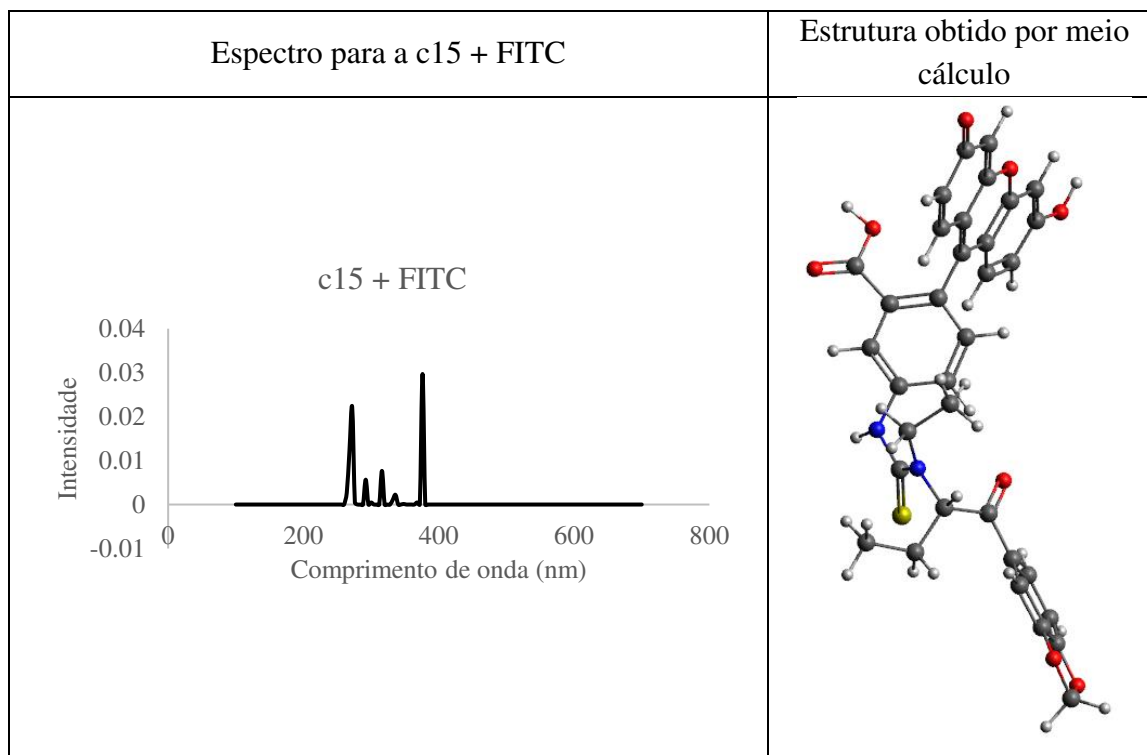
Coordenada cartesiana para a cationa					
Otimização PM6			SP B3LYP/ 6-31G**		
C	-0.403663325	0.176870842	0.402142448	C	-0.403660 0.176870 0.402140
C	0.921204921	0.783266327	0.745082673	C	0.921200 0.783270 0.745080
C	2.084397561	0.456015785	-0.220450189	C	2.084400 0.456020 -0.220450
C	2.990378353	1.692153175	-0.390474788	C	2.990380 1.692150 -0.390470
N	2.749141356	-0.732093908	0.384211836	N	2.749140 -0.732090 0.384210
H	1.666549160	0.164869261	-1.219423577	H	1.666550 0.164870 -1.219420
H	3.214238898	2.128880522	0.607030729	H	3.214240 2.128880 0.607030
H	3.965344471	1.384686637	-0.815783201	H	3.965340 1.384690 -0.815780
O	1.074130088	1.499350080	1.706903567	O	1.074130 1.499350 1.706900
C	-1.544840748	1.019950954	0.449741675	C	-1.544840 1.019950 0.449740
C	-0.494644162	-1.176656474	0.081178118	C	-0.494640 -1.176660 0.081180
C	-1.732216781	-1.786261993	-0.228368415	C	-1.732220 -1.786260 -0.228370
C	-2.835902134	-0.963248772	-0.199089081	C	-2.835900 -0.963250 -0.199090
C	-2.741906486	0.422708873	0.135379479	C	-2.741910 0.422710 0.135380
H	-1.464758348	2.067792556	0.733029397	H	-1.464760 2.067790 0.733030
H	-1.801278567	-2.842495272	-0.471077082	H	-1.801280 -2.842500 -0.471080
H	0.410122974	-1.795534002	0.079466382	H	0.410120 -1.795530 0.079470
C	3.670957247	-1.430443761	-0.567633532	C	3.670960 -1.430440 -0.567630
H	4.331302716	-0.729401976	-1.125094483	H	4.331300 -0.729400 -1.125090
H	3.037032343	-1.944858436	-1.325180498	H	3.037030 -1.944860 -1.325180
H	3.257757113	-0.454441826	1.233503110	H	3.257760 -0.454440 1.233500
O	-4.154299421	-1.295493341	-0.465419540	O	-4.154300 -1.295490 -0.465420
O	-4.003636110	1.006791058	0.089442938	O	-4.003640 1.006790 0.089440
C	-4.931124720	-0.063848323	-0.279209473	C	-4.931120 -0.063850 -0.279210
H	-5.382414025	0.196439650	-1.245461484	H	-5.382410 0.196440 -1.245460
H	-5.616806565	-0.224060396	0.563369736	H	-5.616810 -0.224060 0.563370
C	2.346062027	2.748886853	-1.280095308	C	2.346060 2.748890 -1.280100
H	1.403698901	3.115424564	-0.853407918	H	1.403700 3.115420 -0.853410
H	3.003619268	3.619375382	-1.395711573	H	3.003620 3.619380 -1.395710
H	2.130104641	2.367101465	-2.284170271	H	2.130100 2.367100 -2.284170
C	4.515704914	-2.452493802	0.189122816	C	4.515700 -2.452490 0.189120
H	3.886241615	-3.128096908	0.785240008	H	3.886240 -3.128100 0.785240
H	5.095516419	-3.072487195	-0.504244861	H	5.095520 -3.072490 -0.504240
H	5.224006407	-1.977417600	0.877390362	H	5.224010 -1.977420 0.877390

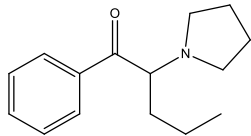




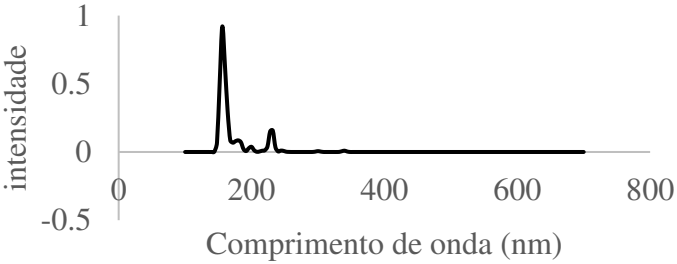
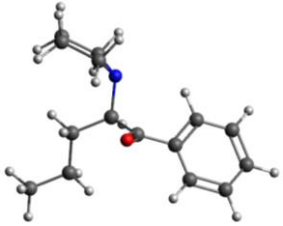
Coordenada cartesiana para a cationa + FITC							
Otimização PM6				SP B3LYP/ 6-31G**			
S	3.423937040	-0.101960721	-2.405941201	S	3.392736396	-0.398014143	-2.650518335
O	-6.178831531	1.398482804	1.379437637	O	-6.181438412	1.466420288	1.241047841
O	-4.723632095	-0.338785156	-2.667080934	O	-4.959439345	-0.877506427	-2.188597073
O	-4.213585397	-2.514818267	-2.506991550	O	-3.814907530	-2.628992051	-3.012241090
O	-6.664985137	-2.709796979	3.578204404	O	-6.903896852	-2.626678210	3.451675944
O	-5.839051485	5.609028894	-0.792631859	O	-5.600102335	5.701383021	-0.829629380
O	2.941865956	0.555681990	0.401431240	O	2.943481717	0.598273208	0.534449932
N	2.511154768	-1.913623389	-0.715802100	N	2.523630512	-1.840309836	-0.538746167
N	1.004423675	-1.256529681	-2.489831606	N	1.005253228	-1.488088771	-2.283585712
C	7.343947037	0.499622565	1.624249267	C	7.499249667	0.438280523	1.572332622
C	7.808115238	1.534549666	0.752106670	C	7.772703477	1.659435652	0.954489053
C	7.037022834	2.021990696	-0.277106377	C	6.828350046	2.324391615	0.195381498
C	5.753788168	1.441487033	-0.423322527	C	5.570284724	1.714940081	0.075842501
C	5.310038190	0.423875080	0.417282014	C	5.298003933	0.476151070	0.668524699
C	6.104883651	-0.075696349	1.484575498	C	6.277690833	-0.185018939	1.444648438
C	3.930835528	-0.124001576	0.237319306	C	3.940946708	-0.099871137	0.452800866
C	3.782610337	-1.661620047	0.033617033	C	3.807934886	-1.613145617	0.133978454
C	2.247358558	-1.143692222	-1.800913381	C	2.280257951	-1.274548509	-1.745187593
C	-0.196750403	-0.799471244	-1.837110105	C	-0.192640377	-1.014417035	-1.685996693
C	-1.422594440	-1.251181814	-2.355188898	C	-1.401432237	-1.493219663	-2.190305481
C	-2.613798562	-0.843044321	-1.745604565	C	-2.624472131	-1.022126654	-1.702719489
C	-2.596165951	0.002514563	-0.625608658	C	-2.646509054	-0.077795246	-0.655855909
C	-1.361317184	0.447709824	-0.121596018	C	-1.421158949	0.388335354	-0.157644228
C	-0.167320828	0.059335274	-0.720951064	C	-0.201615933	-0.055721469	-0.662918515
C	-3.841891783	0.436000114	0.053052714	C	-3.892247487	0.421597240	-0.011771333
C	-4.520628124	-0.384170785	0.908910870	C	-4.601778329	-0.357842287	0.873086874
C	-4.139866533	-1.764536753	1.219933421	C	-4.231154131	-1.709204536	1.229763837
C	-4.840024193	-2.518063193	2.082016954	C	-4.977312205	-2.446299174	2.083441834
C	-6.053008839	-2.015750441	2.791788365	C	-6.218275624	-1.929065091	2.695889535
C	-6.446984397	-0.630568345	2.474439460	C	-6.567283868	-0.554009882	2.353945077
C	-5.718073350	0.091156958	1.601596664	C	-5.796914482	0.171165840	1.504062528
C	-5.492482595	2.205171389	0.499423267	C	-5.467234213	2.252965139	0.395542437
C	-6.048786856	3.483055220	0.341424044	C	-5.921510803	3.558746018	0.229504777
C	-5.402721086	4.343212229	-0.547785975	C	-5.232644866	4.409591343	-0.635416054
C	-4.241459157	3.961404130	-1.267316192	C	-4.110898079	3.948625704	-1.350323988
C	-3.724675143	2.694875939	-1.081882708	C	-3.672883161	2.651014527	-1.167006727
C	-4.329635305	1.779297371	-0.181434724	C	-4.324111971	1.770457181	-0.275897608
C	4.972233131	-2.356769699	-0.649533262	C	5.021678009	-2.274329393	-0.571746140
C	-3.886612403	-1.368794386	-2.316913782	C	-3.834748461	-1.606326645	-2.356302254
H	5.751831919	-0.854929278	2.152724373	H	6.079137354	-1.125723095	1.943608004

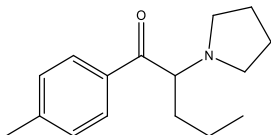
H	5.100513970	1.813457516	-1.220094326	H	4.789829671	2.185813313	-0.510367259
H	3.663170307	-2.086733411	1.071522744	H	3.704783997	-2.098872854	1.112544248
H	-3.787061811	4.675954953	-1.952961968	H	-3.606318280	4.628803294	-2.026618846
H	-2.835184473	2.381444186	-1.637360023	H	-2.805534890	2.292572176	-1.709148692
H	-7.332537088	-0.244427061	2.975279268	H	-7.454524724	-0.121896882	2.801816080
H	-5.589306414	-0.661534319	-3.046647193	H	-5.663647904	-1.363253521	-2.650156421
H	-6.654509516	5.842269191	-0.272819999	H	-6.370547737	5.905349666	-0.282775906
H	-4.571010057	-3.548603837	2.316213800	H	-4.692497505	-3.455847430	2.363608980
H	-3.255974803	-2.154702527	0.709087972	H	-3.326392304	-2.115594399	0.789879074
H	-6.941202759	3.760039713	0.894697204	H	-6.795894562	3.886959878	0.782980452
H	-1.446817260	-1.924475506	-3.216219216	H	-1.411745514	-2.242808776	-2.973620451
H	1.065317774	-0.964048591	-3.483244534	H	1.031433825	-1.311795567	-3.281309084
H	7.381416947	2.810391245	-0.941385531	H	7.055779530	3.269415562	-0.284200030
C	1.584358969	-2.939520036	-0.152958406	C	1.628436898	-2.816959210	0.109527415
C	0.991415793	-2.519848439	1.185570287	C	1.051744146	-2.346134427	1.447551162
H	2.164259578	-3.888417898	-0.043627896	H	2.214322893	-3.730890969	0.260110995
H	0.773486535	-3.154549396	-0.888591616	H	0.831636427	-3.064058107	-0.588837017
O	9.085544921	1.922339101	1.121328391	O	9.053484135	2.046130388	1.245020615
C	9.443089183	1.101316848	2.283508539	C	9.643883647	0.951135302	1.960495203
O	8.318123553	0.206745731	2.570393983	O	8.600355143	0.023124176	2.282626354
H	9.569331842	1.772546237	3.143439270	H	10.102574295	1.325010964	2.880996610
H	10.305094944	0.481204098	2.004351883	H	10.388252563	0.456989916	1.321490458
C	5.016327489	-3.849077260	-0.339684277	C	4.699801474	-3.638091659	-1.188954603
H	5.923130246	-1.881488090	-0.330851999	H	5.813879424	-2.395555582	0.170844961
H	4.941507602	-2.201276048	-1.750582096	H	5.403023763	-1.601972248	-1.339315287
H	5.112484236	-4.048801326	0.733134144	H	4.366424079	-4.360327031	-0.435159486
H	5.877860765	-4.320259943	-0.832094379	H	5.590010342	-4.052013391	-1.671888659
H	4.121317347	-4.368814483	-0.701900413	H	3.921240357	-3.556796041	-1.951310566
H	1.748152425	-2.440192642	1.975748338	H	1.837131165	-2.058867385	2.153081082
H	0.244062405	-3.249520862	1.525253575	H	0.480334534	-3.162539457	1.900059443
H	0.488243190	-1.544159246	1.130788727	H	0.387459203	-1.491712074	1.321526285
H	-1.340043063	1.113090880	0.746281271	H	-1.431519111	1.119356805	0.644550934
H	0.791263976	0.437294128	-0.327571243	H	0.733052416	0.330105582	-0.265645026



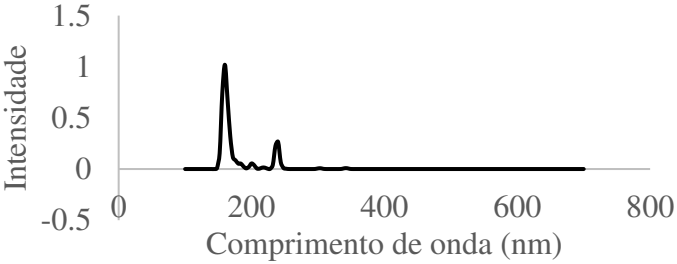
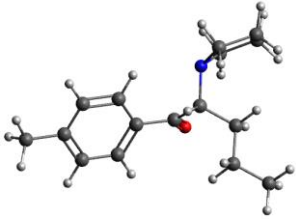
	Estrutura	Fórmula	Nome usual	Nome químico
c16		C <sub>15</sub> H <sub>21</sub> NO		1-phenyl-2- (1-pyrrolidinyl)pentan-1-one

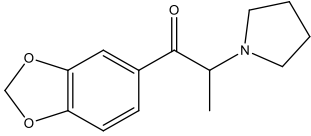
Catinona					
Otimização PM6			SP B3LYP/ 6-31G**		
C	1.583306867	1.291625841	-0.146880892	C	1.583310 1.291630 -0.146880
C	0.592280192	0.120278131	-0.277480355	C	0.592280 0.120280 -0.277480
C	-0.534829132	0.266298874	0.770342180	C	-0.534830 0.266300 0.770340
C	-1.917518982	-0.052341739	0.298131121	C	-1.917520 -0.052340 0.298130
C	-2.968646471	0.816416164	0.623503107	C	-2.968650 0.816420 0.623500
C	-4.266534290	0.528962258	0.193190127	C	-4.266530 0.528960 0.193190
C	-4.517110528	-0.632501800	-0.545194975	C	-4.517110 -0.632500 -0.545190
C	-3.470763279	-1.508270490	-0.853641039	C	-3.470760 -1.508270 -0.853640
C	-2.169093870	-1.219511176	-0.435087397	C	-2.169090 -1.219510 -0.435090
N	1.149297192	-1.253076052	-0.082835977	N	1.149300 -1.253080 -0.082840
H	0.138086278	0.141891402	-1.304730160	H	0.138090 0.141890 -1.304730
H	1.845922991	1.442902229	0.921361904	H	1.845920 1.442900 0.921360
H	2.532641587	1.033795075	-0.653323145	H	2.532640 1.033800 -0.653320
O	-0.312160072	0.639018372	1.900699864	O	-0.312160 0.639020 1.900700
H	-2.768770752	1.708754062	1.218675998	H	-2.768770 1.708750 1.218680
H	-3.669789953	-2.417253541	-1.418489760	H	-3.669790 -2.417250 -1.418490
H	-1.349739374	-1.906377390	-0.664608005	H	-1.349740 -1.906380 -0.664610
C	2.074000776	-1.673502814	-1.189475129	C	2.074000 -1.673500 -1.189480
H	1.942013750	-1.067513858	-2.103474059	H	1.942010 -1.067510 -2.103470
H	1.788838556	-2.717015955	-1.446292274	H	1.788840 -2.717020 -1.446290
C	1.010748176	2.589295083	-0.730303763	C	1.010750 2.589300 -0.730300
H	0.066777456	2.850286293	-0.210716970	H	0.066780 2.850290 -0.210720
H	0.743116683	2.443611865	-1.795157278	H	0.743120 2.443610 -1.795160
C	1.999851060	3.745240987	-0.602356152	C	1.999850 3.745240 -0.602360
H	2.936661829	3.538870005	-1.131660866	H	2.936660 3.538870 -1.131660
H	1.583849199	4.669945666	-1.018188672	H	1.583850 4.669950 -1.018190
H	2.252521472	3.943903041	0.446249098	H	2.252520 3.943900 0.446250
C	3.526080986	-1.620591603	-0.666906647	C	3.526080 -1.620590 -0.666910
H	4.065877234	-2.549813224	-0.913080149	H	4.065880 -2.549810 -0.913080
H	4.091265071	-0.800347627	-1.139069224	H	4.091270 -0.800350 -1.139070
C	3.427006812	-1.419745358	0.855652433	C	3.427010 -1.419750 0.855650
H	3.962955367	-2.211733070	1.403368484	H	3.962960 -2.211730 1.403370
H	3.889078387	-0.465332964	1.159527982	H	3.889080 -0.465330 1.159530
C	1.921731811	-1.435636654	1.190898709	C	1.921730 -1.435640 1.190900
H	1.617576203	-2.424590190	1.597061582	H	1.617580 -2.424590 1.597060
H	1.653450019	-0.678968785	1.955956684	H	1.653450 -0.678970 1.955960
H	-5.083010939	1.205349439	0.439708885	H	-5.083010 1.205350 0.439710
H	-5.529998310	-0.857630497	-0.876625269	H	-5.530000 -0.857630 -0.876630

Espectro para a c16	Estrutura obtido por meio cálculo
<p data-bbox="587 300 647 338">c16</p> 	

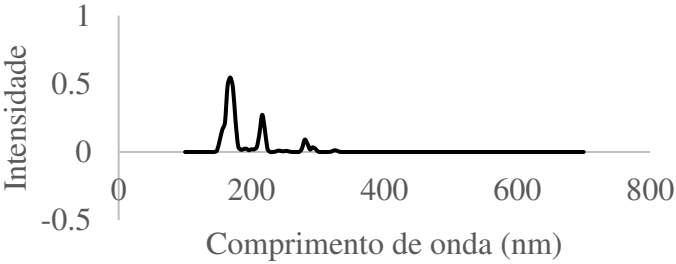
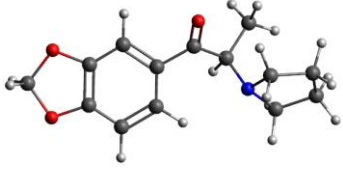
	Estrutura	Fórmula	Nome usual	Nome químico
c17		$C_{16}H_{23}NO$	Pyrovalerone, Centroton, O-2371	1-(4-methylphenyl)-2-(1-pyrrolidinyl)pentan-1-one

Coordenada cartesiana para a cationona					
Otimização PM6			SP B3LYP/ 6-31G**		
C	-1.530475180	0.120104187	0.414203730	C	-1.530480 0.120100 0.414200
C	-0.115492565	0.373653187	0.809531640	C	-0.115490 0.373650 0.809530
C	0.959926561	0.120286104	-0.272655182	C	0.959930 0.120290 -0.272660
C	2.036285809	1.220055496	-0.208759875	C	2.036290 1.220060 -0.208760
N	1.426434738	-1.284031871	-0.061699957	N	1.426430 -1.284030 -0.061700
H	0.471583886	0.150280213	-1.283643938	H	0.471580 0.150280 -1.283640
H	2.342921963	1.382192084	0.846202039	H	2.342920 1.382190 0.846200
H	2.947739380	0.880399812	-0.735663194	H	2.947740 0.880400 -0.735660
O	0.179894607	0.783108124	1.911567189	O	0.179890 0.783110 1.911570
C	-2.528313406	1.009556057	0.843110671	C	-2.528310 1.009560 0.843110
C	-1.881029504	-1.005893872	-0.342557769	C	-1.881030 -1.005890 -0.342560
C	-3.215023799	-1.231195399	-0.685634027	C	-3.215020 -1.231200 -0.685630
C	-4.211973664	-0.331022416	-0.276847655	C	-4.211970 -0.331020 -0.276850
C	-3.859341860	0.792392574	0.491605729	C	-3.859340 0.792390 0.491610
H	-2.253506455	1.868895649	1.458537267	H	-2.253510 1.868900 1.458540
H	-3.480209781	-2.110683863	-1.268287023	H	-3.480210 -2.110680 -1.268290
H	-1.109155656	-1.717450384	-0.650181034	H	-1.109160 -1.717450 -0.650180
C	2.285890880	-1.792479923	-1.183820305	C	2.285890 -1.792480 -1.183820
H	2.170379748	-1.197591880	-2.107282361	H	2.170380 -1.197590 -2.107280
H	1.919989486	-2.817985521	-1.408625632	H	1.919990 -2.817990 -1.408630
C	1.538779066	2.538824823	-0.813336912	C	1.538780 2.538820 -0.813340
H	0.634378743	2.882033483	-0.271463728	H	0.634380 2.882030 -0.271460
H	1.224789068	2.382853953	-1.863879034	H	1.224790 2.382850 -1.863880
C	2.611978616	3.623114413	-0.752853808	C	2.611980 3.623110 -0.752850
H	3.512662495	3.334485914	-1.305749736	H	3.512660 3.334490 -1.305750
H	2.248971489	4.563588049	-1.182540405	H	2.248970 4.563590 -1.182540
H	2.914191842	3.831739434	0.280606694	H	2.914190 3.831740 0.280610
C	3.753042212	-1.833024842	-0.703799865	C	3.753040 -1.833020 -0.703800
H	4.217068599	-2.804325957	-0.941647267	H	4.217070 -2.804330 -0.941650
H	4.361189915	-1.066872508	-1.212029161	H	4.361190 -1.066870 -1.212030
C	3.714194531	-1.590590884	0.815412960	C	3.714190 -1.590590 0.815410
H	4.209374022	-2.405656768	1.367489257	H	4.209370 -2.405660 1.367490
H	4.250910313	-0.664436229	1.081784397	H	4.250910 -0.664440 1.081780
C	2.222274225	-1.491592735	1.193614254	C	2.222270 -1.491590 1.193610
H	1.861566495	-2.446508136	1.633364270	H	1.861570 -2.446510 1.633360
H	2.031627503	-0.699752704	1.946348243	H	2.031630 -0.699750 1.946350
C	-5.641998278	-0.562768267	-0.639592841	C	-5.642000 -0.562770 -0.639590
H	-6.234419603	-0.825853800	0.249877346	H	-6.234420 -0.825850 0.249880
H	-6.099861066	0.335042052	-1.078579815	H	-6.099860 0.335040 -1.078580
H	-5.772085340	-1.377025064	-1.364301516	H	-5.772090 -1.377030 -1.364300
H	-4.627650039	1.488747416	0.820516355	H	-4.627650 1.488750 0.820520

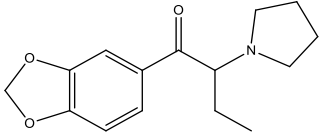
Espectro para a c17	Estrutura obtido por meio cálculo
<p data-bbox="587 300 644 338">c17</p> 	

Estrutura	Fórmula	Nome usual	Nome químico
c18 	C <sub>14</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>3</sub>	MDPPP	1-(3,4-methylenedioxyphenyl)-2-(1-pyrrolidinyl)-1-propanone

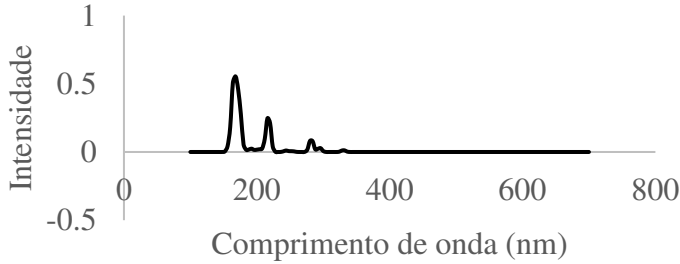
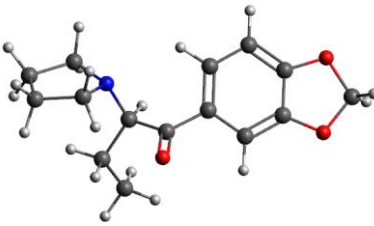
Coordenada cartesiana para a cationa							
Otimização PM6			SP B3LYP/ 6-31G**				
C	-2.527477893	1.537197685	1.327255347	C	-2.527480	1.537200	1.327260
C	-1.682346237	0.410747329	0.731666347	C	-1.682350	0.410750	0.731670
C	-0.578936873	1.014830488	-0.169031496	C	-0.578940	1.014830	-0.169030
C	0.756605250	0.340284180	-0.116961424	C	0.756610	0.340280	-0.116960
C	1.905540382	1.168434941	-0.015939946	C	1.905540	1.168430	-0.015940
C	3.113046900	0.513623640	0.021098280	C	3.113050	0.513620	0.021100
C	3.209033461	-0.909859948	-0.056860754	C	3.209030	-0.909860	-0.056860
C	2.096880419	-1.713629383	-0.172743807	C	2.096880	-1.713630	-0.172740
C	0.849632753	-1.048278190	-0.198470644	C	0.849630	-1.048280	-0.198470
N	-2.394698322	-0.594171906	-0.115384927	N	-2.394700	-0.594170	-0.115380
H	-1.195030091	-0.156260282	1.570426391	H	-1.195030	-0.156260	1.570430
H	-2.861663948	2.242341823	0.551743797	H	-2.861660	2.242340	0.551740
H	-3.423449395	1.146528776	1.821488011	H	-3.423450	1.146530	1.821490
O	-0.777096666	1.990579251	-0.856469822	O	-0.777100	1.990580	-0.856470
H	1.821047388	2.253388820	0.015130523	H	1.821050	2.253390	0.015130
H	2.166362021	-2.795073083	-0.243215627	H	2.166360	-2.795070	-0.243220
H	-0.061882544	-1.648679791	-0.298824450	H	-0.061880	-1.648680	-0.298820
C	-3.327493358	-1.468397655	0.673482011	C	-3.327490	-1.468400	0.673480
H	-3.093509636	-1.469470641	1.752866159	H	-3.093510	-1.469470	1.752870
H	-3.163405952	-2.503944878	0.303369742	H	-3.163410	-2.503940	0.303370
O	4.538109951	-1.296496822	-0.000911273	O	4.538110	-1.296500	-0.000910
O	4.384488572	1.067984839	0.128660459	O	4.384490	1.067980	0.128660
C	5.319180751	-0.058064537	0.107115440	C	5.319180	-0.058060	0.107120
H	5.847560851	-0.078639457	1.069139982	H	5.847560	-0.078640	1.069140
H	5.935467000	0.029486629	-0.797457385	H	5.935470	0.029490	-0.797460
C	-4.777800052	-1.016597878	0.397448500	C	-4.777800	-1.016600	0.397450
H	-5.422055296	-1.881324324	0.168146751	H	-5.422060	-1.881320	0.168150
H	-5.218913607	-0.527592100	1.281421887	H	-5.218910	-0.527590	1.281420
C	-4.704206698	-0.043639986	-0.792702352	C	-4.704210	-0.043640	-0.792700
H	-5.345633243	-0.374484728	-1.625505818	H	-5.345630	-0.374480	-1.625510
H	-5.061242452	0.959575594	-0.504739767	H	-5.061240	0.959580	-0.504740
C	-3.222211207	-0.000092668	-1.217796417	C	-3.222210	-0.000090	-1.217800
H	-3.048317310	-0.636520414	-2.112239767	H	-3.048320	-0.636520	-2.112240
H	-2.892732358	1.024769458	-1.482862877	H	-2.892730	1.024770	-1.482860
H	-1.962042564	2.117525214	2.064198926	H	-1.962040	2.117530	2.064200

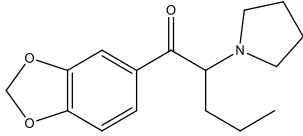
Espectro para a c18	Estrutura obtido por meio cálculo
<p data-bbox="587 300 646 338">c18</p> 	



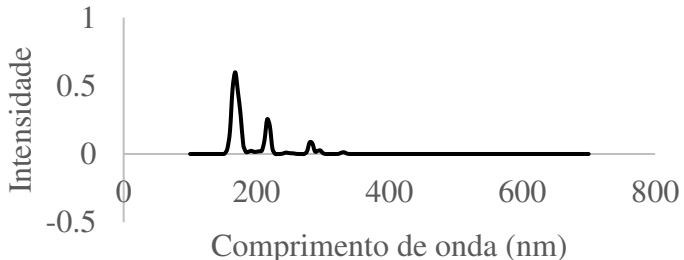
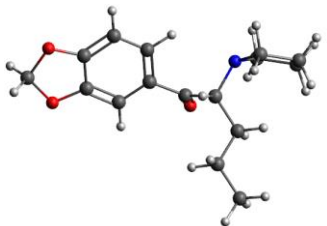
	Estrutura	Fórmula	Nome usual	Nome químico
c19		$C_{15}H_{19}NO_3$	MDPBP	1-(2H-1,3-Benzodioxol-5-yl)-2-(pyrrolidin-1-yl)butan-1-one

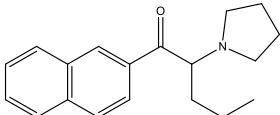
Coordenada cartesiana para a cationa					
Otimização PM6			SP B3LYP/ 6-31G**		
C	2.482375483	1.643387387	-0.607614618	C	2.482380 1.643390 -0.607610
C	1.599586061	0.393397668	-0.424496853	C	1.599590 0.393400 -0.424500
C	0.497188062	0.678201832	0.619589190	C	0.497190 0.678200 0.619590
C	-0.857714738	0.117349213	0.314750395	C	-0.857710 0.117350 0.314750
C	-1.977022467	0.974107192	0.482665783	C	-1.977020 0.974110 0.482670
C	-3.201997737	0.418891660	0.200164765	C	-3.202000 0.418890 0.200160
C	-3.343028366	-0.940196008	-0.217294066	C	-3.343030 -0.940200 -0.217290
C	-2.259735114	-1.777713228	-0.363725990	C	-2.259740 -1.777710 -0.363730
C	-0.994503683	-1.210297146	-0.087673432	C	-0.994500 -1.210300 -0.087670
N	2.286365353	-0.849561142	0.041853561	N	2.286370 -0.849560 0.041850
H	1.114012604	0.148430219	-1.407374737	H	1.114010 0.148430 -1.407370
H	2.780139820	2.039271582	0.386773497	H	2.780140 2.039270 0.386770
H	3.424830140	1.358838375	-1.113972389	H	3.424830 1.358840 -1.113970
O	0.709340550	1.332636899	1.615065517	O	0.709340 1.332640 1.615070
H	-1.859301375	1.999619478	0.827971265	H	-1.859300 1.999620 0.827970
H	-2.363894964	-2.814252349	-0.670329392	H	-2.363890 -2.814250 -0.670330
H	-0.104512786	-1.842635970	-0.183011748	H	-0.104510 -1.842640 -0.183010
C	3.210300991	-1.431674629	-0.989695648	C	3.210300 -1.431670 -0.989700
H	2.991826407	-1.063962526	-2.008097510	H	2.991830 -1.063960 -2.008100
H	3.017174116	-2.526672041	-0.990342108	H	3.017170 -2.526670 -0.990340
O	-4.680980349	-1.232338885	-0.427694237	O	-4.680980 -1.232340 -0.427690
O	-4.452199642	1.025603161	0.265428059	O	-4.452200 1.025600 0.265430
C	-5.420630970	-0.002671733	-0.118148654	C	-5.420630 -0.002670 -0.118150
H	-5.919814363	0.328157118	-1.038169558	H	-5.919810 0.328160 -1.038170
H	-6.061295913	-0.206321894	0.750071293	H	-6.061300 -0.206320 0.750070
C	1.767572270	2.730273486	-1.402574223	C	1.767570 2.730270 -1.402570
H	0.857282798	3.071178031	-0.893628328	H	0.857280 3.071180 -0.893630
H	1.480580130	2.388562934	-2.403159323	H	1.480580 2.388560 -2.403160
C	4.666730287	-1.137632944	-0.569658706	C	4.666730 -1.137630 -0.569660
H	5.284866049	-2.048451807	-0.632417550	H	5.284870 -2.048450 -0.632420
H	5.135459720	-0.399498963	-1.241008372	H	5.135460 -0.399500 -1.241010
C	4.598392827	-0.608277045	0.873767185	C	4.598390 -0.608280 0.873770
H	5.223182881	-1.209270498	1.554342101	H	5.223180 -1.209270 1.554340
H	4.979706138	0.424980976	0.934737342	H	4.979710 0.424980 0.934740
C	3.112817150	-0.674249814	1.282478263	C	3.112820 -0.674250 1.282480
H	2.915865934	-1.568097590	1.913294188	H	2.915870 -1.568100 1.913290
H	2.799765043	0.210065412	1.873626796	H	2.799770 0.210070 1.873630
H	2.410301654	3.609923586	-1.529971757	H	2.410300 3.609920 -1.529970

Espectro para a c19	Estrutura obtido por meio cálculo
<p data-bbox="580 300 639 338">c19</p> 	

Estrutura	Fórmula	Nome usual	Nome químico
c20 	$C_{16}H_{21}NO_3$	MDPV	1-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)-2-(pyrrolidin-1-yl)pentan-1-one

Coordenada cartesiana para a cationa							
Otimização PM6			SP B3LYP/ 6-31G**				
C	-1.022871614	-0.106140067	0.368232076	C	-1.022870	-0.106140	0.368230
C	0.361699801	0.272834320	0.795474768	C	0.361700	0.272830	0.795470
C	1.466208504	0.116941079	-0.274111449	C	1.466210	0.116940	-0.274110
C	2.439074296	1.307980975	-0.200036646	C	2.439070	1.307980	-0.200040
N	2.050754048	-1.241008089	-0.052691998	N	2.050750	-1.241010	-0.052690
H	0.988171711	0.101720645	-1.290695482	H	0.988170	0.101720	-1.290700
H	2.724276329	1.494698834	0.856769443	H	2.724280	1.494700	0.856770
H	3.380689385	1.051680313	-0.721674960	H	3.380690	1.051680	-0.721670
O	0.596550578	0.694537014	1.904850543	O	0.596550	0.694540	1.904850
C	-2.077559266	0.789690356	0.684544491	C	-2.077560	0.789690	0.684540
C	-1.248875110	-1.315381754	-0.287443843	C	-1.248880	-1.315380	-0.287440
C	-2.545169219	-1.714489864	-0.686577556	C	-2.545170	-1.714490	-0.686580
C	-3.564962281	-0.836339004	-0.394554236	C	-3.564960	-0.836340	-0.394550
C	-3.332618255	0.400435974	0.282090045	C	-3.332620	0.400440	0.282090
H	-1.891961437	1.716171826	1.224939190	H	-1.891960	1.716170	1.224940
H	-2.719355021	-2.660263756	-1.191037954	H	-2.719360	-2.660260	-1.191040
H	-0.407365312	-1.986985759	-0.491925792	H	-0.407370	-1.986990	-0.491930
C	2.954103922	-1.680029734	-1.169827604	C	2.954100	-1.680030	-1.169830
H	2.788516321	-1.104574299	-2.098042075	H	2.788520	-1.104570	-2.098040
H	2.680555039	-2.735518027	-1.387508502	H	2.680560	-2.735520	-1.387510
O	-4.914550248	-0.973098178	-0.676597789	O	-4.914550	-0.973100	-0.676600
O	-4.534010016	1.082060642	0.447044749	O	-4.534010	1.082060	0.447040
C	-5.566671773	0.229169304	-0.143382663	C	-5.566670	0.229170	-0.143380
H	-6.011705477	0.7711009466	-0.988037565	H	-6.011710	0.7711010	-0.988040
H	-6.246353558	-0.086098190	0.659351562	H	-6.246350	-0.086100	0.659350
C	1.830468511	2.578628736	-0.806093251	C	1.830470	2.578630	-0.806090
H	0.894670746	2.839093815	-0.271517583	H	0.894670	2.839090	-0.271520
H	1.540374771	2.398234776	-1.859702602	H	1.540370	2.398230	-1.859700
C	2.802276437	3.753873481	-0.734666230	C	2.802280	3.753870	-0.734670
H	3.729783815	3.548339990	-1.280394140	H	3.729780	3.548340	-1.280390
H	2.360454648	4.659271944	-1.166328751	H	2.360450	4.659270	-1.166330
H	3.075929437	3.987111490	0.301502307	H	3.075930	3.987110	0.301500
C	4.417684606	-1.587053996	-0.686794843	C	4.417680	-1.587050	-0.686790
H	4.967328466	-2.514173639	-0.919035883	H	4.967330	-2.514170	-0.919040
H	4.956444460	-0.772246227	-1.197810911	H	4.956440	-0.772250	-1.197810
C	4.353936634	-1.341780077	0.831120430	C	4.353940	-1.341780	0.831120
H	4.917205505	-2.107983209	1.388176404	H	4.917210	-2.107980	1.388180
H	4.807465367	-0.371254951	1.094306582	H	4.807470	-0.371250	1.094310
C	2.858295655	-1.372052979	1.205708241	C	2.858300	-1.372050	1.205710
H	2.581613663	-2.353164248	1.648997390	H	2.581610	-2.353160	1.649000
H	2.596925932	-0.597038930	1.954432085	H	2.596930	-0.597040	1.954430

Espectro para a c20	Estrutura obtido por meio cálculo
<p data-bbox="587 300 646 338">c20</p> 	

	Estrutura	Fórmula	Nome usual	Nome químico
c21		C <sub>19</sub> H <sub>23</sub> NO	Naphyrone, O-2482	1-naphthalen-2-yl-2-pyrrolidin-1-ylpentan-1-one

Coordenada cartesiana para a cationa					
Otimização PM6			SP B3LYP/ 6-31G**		
C	-0.821365515	-0.125180312	0.408739542	C	-0.821370 -0.125180 0.408740
C	0.566842263	0.262643839	0.810503232	C	0.566840 0.262640 0.810500
C	1.657722605	0.093514760	-0.270991295	C	1.657720 0.093510 -0.270990
C	2.594915828	1.315434998	-0.261786505	C	2.594920 1.315430 -0.261790
N	2.287733606	-1.235909786	-0.007017880	N	2.287730 -1.235910 -0.007020
H	1.163767584	0.022363563	-1.277687131	H	1.163770 0.022360 -1.277690
H	2.893144891	1.551483855	0.781370029	H	2.893140 1.551480 0.781370
H	3.534496008	1.066918060	-0.790750819	H	3.534500 1.066920 -0.790750
O	0.816548973	0.707351600	1.908575552	O	0.816550 0.707350 1.908580
C	-1.875852011	0.711656891	0.693372806	C	-1.875850 0.711660 0.693370
C	-1.042041340	-1.374622154	-0.245834359	C	-1.042040 -1.374620 -0.245830
C	-2.310163649	-1.744107977	-0.613961982	C	-2.310160 -1.744110 -0.613960
C	-3.424291935	-0.883842382	-0.353510162	C	-3.424290 -0.883840 -0.353510
C	-3.204812567	0.353454488	0.306969859	C	-3.204810 0.353450 0.306970
H	-1.712277575	1.653376520	1.221150474	H	-1.712280 1.653380 1.221150
H	-2.491146219	-2.698131055	-1.107068287	H	-2.491150 -2.698130 -1.107070
H	-0.185142185	-2.029316429	-0.429450599	H	-0.185140 -2.029320 -0.429450
C	3.187225293	-1.690288584	-1.121005352	C	3.187230 -1.690290 -1.121010
H	2.989643765	-1.156988630	-2.067890268	H	2.989640 -1.156990 -2.067890
H	2.943320389	-2.761313188	-1.293244595	H	2.943320 -2.761310 -1.293240
C	1.937169936	2.542274324	-0.905456730	C	1.937170 2.542270 -0.905460
H	1.002427008	2.794506200	-0.365431400	H	1.002430 2.794510 -0.365430
H	1.635726799	2.311738289	-1.946089736	H	1.635730 2.311740 -1.946090
C	2.872795927	3.748667551	-0.896665230	C	2.872800 3.748670 -0.896670
H	3.797207830	3.549900159	-1.450189035	H	3.797210 3.549900 -1.450190
H	2.396234864	4.622434396	-1.355493648	H	2.396230 4.622430 -1.355490
H	3.156268519	4.030365669	0.124664377	H	3.156270 4.030370 0.124660
C	4.654519330	-1.534055129	-0.665984514	C	4.654520 -1.534060 -0.665980
H	5.228989503	-2.452333440	-0.871418173	H	5.228990 -2.452330 -0.871420
H	5.159756154	-0.723645819	-1.216552019	H	5.159760 -0.723650 -1.216550
C	4.606040362	-1.232161365	0.842293054	C	4.606040 -1.232160 0.842290
H	5.201271539	-1.958506007	1.419028921	H	5.201270 -1.958510 1.419030
H	5.032613068	-0.238655406	1.060685175	H	5.032610 -0.238660 1.060690
C	3.117775768	-1.293965291	1.241947025	C	3.117780 -1.293970 1.241950
H	2.878468303	-2.265384152	1.726367288	H	2.878470 -2.265380 1.726370
H	2.843085139	-0.499422393	1.965218104	H	2.843090 -0.499420 1.965220
C	-4.756040923	-1.241074549	-0.738662870	C	-4.756040 -1.241070 -0.738660
H	-4.915908383	-2.191742394	-1.244945943	H	-4.915910 -2.191740 -1.244950
C	-5.805468638	-0.398771270	-0.470799124	C	-5.805470 -0.398770 -0.470800
H	-6.821975990	-0.662974668	-0.759766205	H	-6.821980 -0.662970 -0.759770
C	-5.585152240	0.843096997	0.195123779	C	-5.585150 0.843100 0.195120
H	-6.439288104	1.488042985	0.395064170	H	-6.439290 1.488040 0.395060
C	-4.319293074	1.211080990	0.574966081	C	-4.319290 1.211080 0.574970
H	-4.140060906	2.156126247	1.086454392	H	-4.140060 2.156130 1.086450

Espectro para a c21	Estrutura obtido por meio cálculo
<p data-bbox="587 300 641 338">c21</p> 