



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

“Estudos teóricos aplicados ao 1-(1-benzofuran-n-il)-Nmetilpropan-2-amina e compostos análogos”.

Natália Jacovelli Pedrina

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

2020

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

Natália Jacovelli Pedrina

**“Estudos teóricos aplicados ao 1-(1-benzofuran-n-il)-Nmetilpropan-2-amina e
compostos análogos”.**

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**

Orientadora: Prof. Dra. Aline Thaís Bruni

VERSÃO CORRIGIDA

RIBEIRÃO PRETO-SP

2020

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

FICHA CATALOGRÁFICA

Pedrina, Natália Jacovelli

Estudos teóricos aplicados ao 1-(1-benzofuran-n-il)-
Nmetilpropan-2-amina e compostos análogos. Ribeirão Preto, 2020.
112 p. : il. ; 30cm

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

Orientadora: Bruni, Aline Thaís.

1. Anfetaminas. 2. Catinonas. 3. Métodos *in silico*. 5. Espectros
teóricos. 6. Química quântica. 7. Quimiometria

Nome: PEDRINA, Natália Jacovelli

Título: Estudos teóricos aplicados ao 1-(1-benzofuran-n-il)-Nmetilpropan-2-amina e compostos análogos

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: _____

Ao Sérgio André Pedrina e Sandra Regina Jacovelli Pedrina

AGRADECIMENTOS

Acima de tudo, agradeço a Deus por ter estado comigo em todos os momentos e me proporcionado tantas alegrias e desafios durante o mestrado.

Agradeço a minha família, minha mãe Sandra, meu pai Sérgio, minha irmã Carolina e demais, por terem me apoiado, me escutado e me ajudado, além de serem exemplos para mim. Não estaria onde estou sem vocês.

À minha orientadora Aline Thaís Bruni pelas conversas, orientações, paciência e amizade nesses anos que estou no laboratório, também por demonstrar tanto amor pelo eu faz. Serei eternamente grata por todas as oportunidades dadas, nunca esquecerei o eu fez por mim.

Aos meus amigos do Laboratório de Estudos Interdisciplinares por serem tão companheiros, terem me ajudado em todas as minhas dúvidas, me proporcionado ótimas risadas e me escutado quando as coisas não saiam como o planejado. Todo o apoio de vocês foi muito importante.

Ao Departamento de Química da Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto por toda a minha formação.

À CAPES pelo financiamento desse mestrado e todas as oportunidades vindas com isso.

RESUMO

PEDRINA, Natália Jacovelli.: **Estudos teóricos aplicados ao 1-(1-benzofuran-n-il)-Nmetilpropan-2-amina e compostos análogos.** 2020, 112 f. Dissertação de Mestrado. Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto

O uso de substâncias psicoativas remonta da antiguidade. A partir do século XX vários países passaram a legislar sobre o assunto estabelecendo critérios para a proibição do uso de entorpecentes. Recentemente tem sido registrado o aparecimento de novas substâncias que são similares em estrutura molecular às aquelas proscritas por lei. Esses compostos consistem em modificações da estrutura molecular da droga inicialmente proibida e são chamados de Novas Substâncias Psicoativas (NPS-*New Psychoactive Substances*). A principal intenção dessas novas drogas é burlar a legislação e simular os efeitos das substâncias entorpecentes. Em termos forenses, as NPS ocasionaram muitos desafios, levando a incertezas relacionadas à identificação e mecanismo de ação dessas substâncias no organismo. Essas dúvidas podem acarretar incerteza acerca da aplicação da lei tanto no que diz respeito ao sentido preventivo como repressivo. Os estudos experimentais dessas substâncias, apesar de serem muito importantes, demandam um alto custo financeiro. O tempo também é um fator importante e, nesse caso, métodos laboratoriais podem não ser suficientes para acompanhar o acelerado aparecimento dessas substâncias. Nesse trabalho utilizamos métodos de química computacional de Teoria de Funcional Densidade para estudar NPS relacionadas ao n-MAPB e seus isômeros de posição e ópticos. Os métodos *in silico* foram utilizados com duas abordagens: uma relacionada à identificação e outra à toxicidade. Em termos de identificação, os cálculos de química computacional foram utilizados para gerar espectros de infravermelho (IV), Raman, Ressonância Magnética Nuclear (RMN) e Dicroísmo Circular Vibracional (DCV). Todos os espectros foram hábeis em identificar as diferenças estruturais. No caso dos isômeros ópticos o DCV mostrou-se uma ferramenta adequada de diferenciação. As diferenças estruturais entre os isômeros foram determinadas por métodos de classificação multivariada. Nesse caso, utilizamos a análise de componentes principais para a aprendizagem não supervisionada e SIMCA (*Soft Independent Modeling of Class Analogy*) para a aprendizagem supervisionada. No caso da toxicidade, utilizamos métodos *in silico* para avaliar valores de dose letal (LD50), dose diária e coeficiente de partição. Além disso, também empregamos programas de ancoragem molecular para avaliar a interação dos diferentes isômeros em relação ao receptor dopaminérgico. Os resultados para toxicidade *in silico* mostraram algumas tendências convergentes de comportamento e indicaram que para que sejam confirmadas essas tendências estudos mais aprofundados precisam ser conduzidos. Por fim, os métodos *in silico* se mostraram aptos para estudar mecanismos de identificação e promissores no que diz respeito à verificação de toxicidade. Dessa maneira, mostramos que as ferramentas computacionais podem ser úteis em auxiliar no entendimento de NPS e, portanto, em questões forenses a ela associadas.

Palavras-chave: Anfetaminas, catinonas, métodos *in silico*, espectros teóricos, química quântica, quimiometria.

ABSTRACT

PEDRINA, Natália Jacovelli.: **Theoretical studies applied to 1-(1-benzofuran-n-yl)-Nmethylpropan-2-amine and analogous compounds.** 2020, 112 f. Dissertação de Mestrado. Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto

The use of psychoactive substances dates to antiquity. From the 20th century onwards, several countries began to legislate on the subject, establishing criteria for the prohibition of the use of narcotics. Recently, the appearance of new substances that are similar in molecular structure to those prohibited by law has been registered. These compounds consist of modifications to the molecular structure of the initially prohibited drug and are called NPS (New Psychoactive Substances). The main intention of these new drugs is to circumvent the legislation and simulate the effects of narcotic substances. In legal terms, NPS caused many challenges, leading to uncertainties related to the identification and mechanism of action of these substances in the body. These doubts can lead to insecurity about the application of the law, both in preventive and repressive aspects. Although experimental studies of these substances are very enlightening, they may be costly. Time is also an essential factor, and, in this case, laboratory methods may not be enough to keep up with the accelerated appearance of these substances. In this work, we use computational chemistry methods of Functional Density Theory to study SPLs related to n-MAPB and its position and optical isomers. We have used *in silico* tools throughout two approaches: one related to identification and the other to toxicity. In terms of identification, we have used computational chemistry calculations to generate infrared (IR), Raman, Nuclear Magnetic Resonance (NMR), and Vibrational Circular Dichroism (VCD) spectra. All spectra were able to identify structural differences. In the case of optical isomers, VCD proved to be an adequate differentiation tool. Multivariate classification methods determined structural differences between isomers. In this case, we have used PCA (Principal Component Analysis) for unsupervised learning and SIMCA (Soft Independent Modeling of Class Analogy) for supervised learning. In the case of toxicity, we have applied *in silico* methods to assess values of lethal dose (LD50), daily doses, and partition coefficient. Besides, we have employed molecular docking programs for evaluating the interaction of different isomers with the dopaminergic receptor. The results for silica toxicity showed some converging trends in behavior and indicated further studies need to be conducted. Finally, the *in silico* methods proved to be able to study identification mechanisms and are promising about the verification of toxicity. In this way, we show that computational tools can be useful in helping to understand NPS and, therefore, in associated forensic issues.

Keywords: Amphetamines, cathinones, *in silico* methods, theoretical spectra, quantum chemistry, chemometrics.

LISTA DE EQUAÇÕES

Equação 1: Equação de Schrödinger.....	31
Equação 2: Operador Hamiltoniano.....	32
Equação 3: Laplaciano	32
Equação 4: Densidade eletrônica	33

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Demonstração da anfetamina e da S-metanfetamina e R-metanfetamina. Fonte: http://qnint.s bq.org.br/novo/	22
Figura 2: Isômeros de posição do n-MAPB: (a) 4-MAPB, (b) 5-MAPB, (c) 6-MAPB e (d) 7-MAPB	27
Figura 3: Isômeros de posição do n-APB: (e) 4-APB, (f) 5-APB, (g) 6-APB e (h) 7-APB	28
Figura 4: Estrutura química da metcatinona ⁶⁴	29
Figura 5: Isômeros de posição das catinonas análogas a n-MAPB: (i) 4-MAPB, (j) 5-MAPB, (k) 6-MAPB e (l) 7-MAPB	29
Figura 6: Espectro eletromagnético ⁸⁶	35
Figura 7: Polarização circular da radiação eletromagnética ⁹¹	36
Figura 8: Dispersão de Rayleigh, Stokes e anti-Stokes.....	37
Figura 9: Distribuição de Boltzmann em diferentes espectroscopias ⁹³	38
Figura 10: Sobreposição entre a estrutura do MDMA cristalizada, vermelha, e o MDMA otimizado com B3LYP/TZVP, azul	41
Figura 11: Isômeros de posição do n-MAPB seu isômero óptico R e S, respectivamente	42
Figura 12: Fluxograma do procedimento computacional	44
Figura 13: Sobreposição dos isômeros otimizados R e S para a n-MAPB	45
Figura 14: Sobreposição dos isômeros otimizados R e S para as catinonas análogas a n-MAPB.....	46
Figura 15: Espectro de IV em fase de vapor para MDMA a 150°C ¹¹²	47
Figura 16: Espectro de IV calculado para MDMA com B3LYP/TZVP	47
Figura 17: Espectro de IV experimental do 5-MAPB ¹¹⁵	48
Figura 18: Espectro de IV calculado para o 5-MAPB, gerado pelo Avogadro.....	48
Figura 19: Sobreposição dos espectros de IV calculado para 4-MAPB com B3LYP/TZVP em R(azul) e S(vermelho)	49
Figura 20: Sobreposição dos espectros de IV calculado para 5-MAPB com B3LYP/TZVP em R(azul) e S(vermelho)	49
Figura 21: Sobreposição dos espectros de IV calculado para 6-MAPB com B3LYP/TZVP em R(azul) e S(vermelho)	50
Figura 22: Sobreposição dos espectros de IV calculado para 7-MAPB com B3LYP/TZVP em R(azul) e S(vermelho)	50

Figura 23: Espectros experimentais de IV para 4-MAPB, 5-MAPB, 6-MAPB e 7-MAPB ¹¹⁷	51
Figura 24: Sobreposição dos espectros de IV calculado para as cationonas análogas a 4-MAPB com B3LYP/TZVP em R(azul) e S(vermelho).....	52
Figura 25: Sobreposição dos espectros de IV calculado para as cationonas análogas a 5-MAPB com B3LYP/TZVP em R(azul) e S(vermelho).....	52
Figura 26: Sobreposição dos espectros de IV calculado para as cationonas análogas a 6-MAPB com B3LYP/TZVP em R(azul) e S(vermelho).....	53
Figura 27: Sobreposição dos espectros de IV calculado para as cationonas análogas a 7-MAPB com B3LYP/TZVP em R(azul) e S(vermelho).....	53
Figura 28: Classificação feita por (a) PCA e (b) SIMCA a partir dos dados de IV para os isômeros ópticos e de posição da n-MAPB e das cationonas análogas (a).....	54
Figura 29: Sobreposição dos espectros de DCV calculados para a 5-MAPB com B3LYP/TZVP em R(azul) e S(vermelho)	56
Figura 30: Sobreposição dos espectros de DCV calculados para a 5-MAPB com CAMB3LYP/TZVP em R(azul) e S(vermelho)	56
Figura 31: Sobreposição dos espectros de DCV calculados para a 5-MAPB com B3PW91/TZVP em R(azul) e S(vermelho).....	56
Figura 32: Sobreposição dos espectros de DCV calculados para a cationona referente a 5-MAPB com B3LYP/TZVP em R(azul) e S(vermelho).....	57
Figura 33: Sobreposição dos espectros de DCV calculados para a cationona referente a 5-MAPB com CAMB3LYP/TZVP em R(azul) e S(vermelho).....	57
Figura 34: Sobreposição dos espectros de DCV calculados para para a cationona referente a 5-MAPB com B3PW91/TZVP em R(azul) e S(vermelho)	57
Figura 35: Sobreposição do DCV para a 5-MAPB R calculado com B3LYP, CAMB3LYP e B3PW91 com a base TZVP.....	58
Figura 36: Sobreposição do DCV para a 5-MAPB S calculado com B3LYP, CAMB3LYP e B3PW91 com a base TZVP.....	58
Figura 37: Sobreposição do DCV para a cationona análoga a 5-MAPB R calculado com B3LYP, CAMB3LYP e B3PW91 com a base TZVP.....	59
Figura 38: Sobreposição do DCV para a cationona análoga a 5-MAPB S calculado com B3LYP, CAMB3LYP e B3PW91 com a base TZVP.....	59
Figura 39: (a) PCA e (a) SIMCA calculadas a partir dos dados de DCV para os isômeros ópticos e de posição da n-MAPB e das cationonas análogas pelo B3LYP.....	60

Figura 40: (a) PCA e (a) SIMCA calculadas a partir dos dados de DCV para os isômeros ópticos e de posição da n-MAPB e das cationonas análogas pelo B3PW91	61
Figura 41: (a) PCA e (a) SIMCA calculadas a partir dos dados de DCV para os isômeros ópticos e de posição da n-MAPB e das cationonas análogas pelo CAM-B3LYP	62
Figura 42: Sobreposição dos espectros RAMAN calculados para 4-MAPB com B3LYP/TZVP em R(azul) e S(vermelho)	63
Figura 43: Sobreposição dos espectros RAMAN calculados para 5-MAPB com B3LYP/TZVP em R(azul) e S(vermelho)	64
Figura 44: Sobreposição dos espectros RAMAN calculados para 6-MAPB com B3LYP/TZVP em R(azul) e S(vermelho)	64
Figura 45: Sobreposição dos espectros RAMAN calculados para 7-MAPB com B3LYP/TZVP em R(azul) e S(vermelho)	64
Figura 46: Sobreposição dos espectros RAMAN calculados para a cationona análoga a 4-MAPB com B3LYP/TZVP em R(azul) e S(vermelho)	65
Figura 47: Sobreposição dos espectros RAMAN calculados para a cationona análoga a 5-MAPB com B3LYP/TZVP em R(azul) e S(vermelho)	65
Figura 48: Sobreposição dos espectros RAMAN calculados para a cationona análoga a 6-MAPB com B3LYP/TZVP em R(azul) e S(vermelho)	66
Figura 49: Sobreposição dos espectros RAMAN calculados para a cationona análoga a 7-MAPB com B3LYP/TZVP em R(azul) e S(vermelho)	66
Figura 50: (a) PCA e (a) SIMCA calculadas a partir dos dados de RAMAN para os isômeros ópticos e de posição da n-MAPB e das cationonas análogas pelo B3LYP ..	67
Figura 51: Demonstração da enumeração representada pela 5-MAPB R a) e cationona análoga a 5-MAPB R b).....	69
Figura 52: Deslocamento químico do carbono para as anfetaminas.....	70
Figura 53: Deslocamento químico do hidrogênio para as anfetaminas	70
Figura 54: Deslocamento químico do carbono para as cationonas	70
Figura 55: Deslocamento químico do hidrogênio para as cationonas.....	71
Figura 56: (a) PCA e (a) SIMCA calculadas a partir dos dados de RMN de carbono para os isômeros ópticos e de posição da n-MAPB e das cationonas análogas .	73
Figura 57: (a) PCA e (a) SIMCA calculadas a partir dos dados de RMN de hidrogênio para os isômeros ópticos e de posição da n-MAPB e das cationonas análogas	74

Figura 58: Exemplificação da ocorrência do <i>docking</i> ¹⁵⁰	88
Figura 59: Processo evolutivo de Darwin ¹⁵⁶	90
Figura 60:Reprodutibilidade do iGEMDOCK para as moléculas estudadas	92
Figura 61: Reprodutibilidade do PyRx para as moléculas estudadas	94
Figura 62: Interação dos aminoácidos do <i>docking</i> do receptor com a 5-MAPB R95	
Figura 63: Interação dos aminoácidos do <i>docking</i> do receptor com a catinona correspondente ao 5-MAPB R.....	96
Figura 64: Interação dos aminoácidos do <i>docking</i> do receptor com a 5-APB R .	97
Figura 65: Interação dos aminoácidos do <i>docking</i> do receptor com a catinona correspondente ao 5-APB R	97
Figura 66: Interação proteína-ligante da estrutura cristalizada com a dopamina..	98

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Palavras-chave utilizadas nos cálculos.....	43
Tabela 2: Resultado das otimizações para os isômeros de posição 4, 5, 6, 7 e isômeros ópticos das anfetaminas e catinonas e para o MDMA com o método B3LYP/TZVP	45
Tabela 3: Resultado da análise utilizando a SIMCA para predição das amostras de infravermelho.....	55
Tabela 4: Resultado da análise utilizando a SIMCA para predição das amostras de DCV calculadas com B3LYP	60
Tabela 5: Resultado da análise utilizando a SIMCA para predição das amostras de DCV calculadas com B3PW91.....	61
Tabela 6: Resultado da análise utilizando a SIMCA para predição das amostras de DCV calculadas com CAMB3LYP.....	62
Tabela 7: Resultado da análise utilizando a SIMCA para predição das amostras de RAMAN calculadas com B3LYP	68
Tabela 8: Etapas do cálculo da correção do RMN	68
Tabela 9: Atribuições dos deslocamentos do carbono no RMN para as anfetaminas e catinonas	71
Tabela 10: Atribuições dos deslocamentos do hidrogênio no RMN para as anfetaminas e catinonas	72
Tabela 11: Resultado da análise utilizando a SIMCA para predição das amostras de RMN de carbono.....	73
Tabela 12: Resultado da análise utilizando a SIMCA para predição das amostras de RMN de hidrogênio	74
Tabela 13: Estruturas SMILES do n-MAPB.....	80
Tabela 14: Estruturas SMILES do APB	80
Tabela 15: Cálculo de LD ₅₀	82
Tabela 16: Cálculo no Lazar	83
Tabela 17: Cálculo do logP no <i>software</i> SwissADME para n-MAPB	84
Tabela 18: Cálculo do logP no <i>software</i> SwissADME para APB	85
Tabela 19: Resumo dos resultados de toxicologia <i>in silico</i>	86
Tabela 20: Resultado em triplicata do <i>docking</i> no iGEMDOCK.....	92
Tabela 21: Resumo dos resultados de <i>docking</i> iGEMDOCK	93
Tabela 22: Resultado em triplicata do <i>docking</i> no PyRx	94

LISTA DE ABREVIACÕES E SIGLAS

ANVISA- Agência Nacional de Vigilância Sanitária

B3LYP- *Becke Three-Parameter Lee-Yang-Parr*

CCDC- *Cambridge Crystallographic Data Centre*

CENAPAD- Centro Nacional de Processamento de Alto Desempenho

COD- *Crystallography Open Database*

DCV- Dicroísmo Circular Vibracional

DFT- *Density Functional Theory*

EMCDDA- *European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction*

GD3BJ- Dispersão de Grimme com amortecimento de Becke-Johnson

GEA- Aproximao do Gradiente Generalizado (*Gradient Expansion Approximation*)

GGA- Aproximao do Gradiente Generalizado (*Generalizes Gradient Approximation*)

GTO- *Gaussian Type Orbital*

HF- *Hartree-Fock*

HVA- cido homovalnico

IV- Infravermelho

LDA- Densidade Local (*Local Density Approximation*)

LSA- Aproximao Local da Densidade de Spin (*Local Spin-Density Approximation*)

MDA- (*3,4-methylenedioxy-amphetamine*)

MDMA- Metilenodioximetanfetamina (ecstasy)

MMFF94- *Merck Molecular Force Field Method 1994*

n-APB- n-(2-aminopropil)benzofurano (*n-(2-Aminopropyl)benzofuran*)

NIST- *National Institute of Standards and Technology*

n-MAPB- 1-(1-benzofuran-n-il)-Nmetilpropran-2-amina (*1-(1-benzofuran-n-yl)-Nmethylpropan-2-amine*)

NPS- Novas Substâncias Psicoativas (*New Psychoactive Substances*)

PCA- Análise de Componentes Principais (*Principal Component Analysis*)

QSAR- Relação Quantitativa entre Estrutura-Atividade (*Quantitative Structure–Activity Relationship*)

RDC- Resoluções da Diretoria Colegiada

RCSB-PDB- *Biological Macromolecular Structures Enabling Breakthroughs in Research and Education*

RMN- Ressonância Magnética Nuclear

RMSD- *Root Mean Square deviation*

SAR- Relação entre Estrutura-Atividade (*Structure Activity Relationship*)

SIMCA- *Soft Independent Modelling of Class Analogies*

SMILES- *Simplified Molecular-Input Line-Entry Specification*

STO- *Slater Type Orbitals*

TDF- Teoria da Estrutura Eletrônica (*Theory of Electronic Structure*)

TMS- Tetrametilsilano

TZVP- Polarização de Valência Triplo Zeta

UNODC- *United Nations Office on Drugs and Crime*

Sumário

1 Capítulo 1: INTRODUÇÃO GERAL E CARACTERIZAÇÃO DO PROBLEMA, OBJETIVOS E SISTEMA DE ESTUDO.....	19
1.1 Introdução e caracterização do problema	19
1.2 Objetivos.....	24
1.3 Sistema de estudo	25
2 Capítulo 2: IDENTIFICAÇÃO UTILIZANDO METODOLOGIA <i>IN SILICO</i>	31
2.1 Fundamentação teórica	31
2.1.1 Teoria do funcional de densidade.....	32
2.1.2 Espectroscopia de infravermelho	34
2.1.3 Espectroscopia de dicroísmo circular vibracional.....	35
2.1.4 Espectroscopia Raman	37
2.1.5 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear	38
2.1.6 Análise de componentes principais	39
2.2 Procedimento computacional	41
2.3 Resultados e discussões	45
2.3.1 Otimização	45
2.3.2 Espectros de infravermelho.....	47
2.3.3 Espectros de dicroísmo circular vibracional.....	55
2.3.4 Espectros Raman.....	63
2.3.5 RMN	68
2.4 Conclusões parciais	76
3 Capítulo 3: AVALIAÇÃO DO POTENCIAL TOXICOLÓGICO DO SISTEMA DE ESTUDO POR MEIO DA TOXICIDADE <i>IN SILICO</i>	77
3.1 Toxicidade <i>in silico</i>	77
3.2 Procedimento computacional	80
3.3 Resultados e discussões	82
3.4 Conclusões parciais	87
4 Capítulo 4: ESTUDO DE AFINIDADE RECEPTOR-LIGANTE	88
4.1 <i>Docking</i>	88
4.2 Procedimento computacional	90
4.3 Resultados e discussões	92

4.4	Conclusões parciais	99
5	CONCLUSÕES GERAIS	100
6	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	102
7	ANEXOS	113
	Anexo A- Coordenadas cartesianas do output.....	113
	Anexo B- Espectros de infravermelho	129
	Anexo C- Espectros de dicroísmo circular vibracional	135
	Anexo D- Espectros RAMAN.....	141
	Anexo E- RMN.....	146
	Anexo de F- Imagens das interações do <i>docking</i>	186

1 Capítulo 1: INTRODUÇÃO GERAL E CARACTERIZAÇÃO DO PROBLEMA, OBJETIVOS E SISTEMA DE ESTUDO

1.1 Introdução e caracterização do problema

O uso de substâncias psicoativas é antigo na civilização e inicialmente era feito com o uso de plantas. Há cinco mil anos uma tribo de pigmeus da África observando o comportamento dos animais após comerem uma planta resolveu consumi-la e passaram por uma sensação de entorpecimento. A árvore conhecida como Iboga é utilizada até hoje em cerimoniais culturais. Nesse mesmo período na Europa e Sibéria um cogumelo alucinógeno era colhido e utilizado, mesma época em que no sudoeste da Ásia consumia-se o suco retirado da papoula branca. Os índios da bacia Amazônia fazem o uso de Ayahuasca, um chá alucinógeno, há mais de quatro mil anos. O cacto peiote é utilizado há mais de três mil anos também pelos indígenas. Já as folhas de coca eram utilizadas na fabricação de vinhos. Em 450 a.C., o historiador grego Heródoto relatou a queima da *Cannabis sativa* em saunas.^{1,2} No final do século XV e início do XVI o consumo de drogas era amplo, sendo o conceito de drogas muito vago, tendo tido até como mágica.³

No século XIX o homem conseguiu isolar os primeiros princípios ativos vegetais como a morfina, cocaína, que eram utilizadas como medicamento.¹ No Brasil, no século XX iniciou-se o controle do uso e comércio de drogas por meio de leis e decretos que as proibiam e previa pena, sendo o Brasil também presente em 1911 na Convenção de Haia, que estabelecia o primeiro tratado internacional para controle de venda de cocaína, morfina, heroína e ópio. Iniciaram-se então as proibições dos entorpecentes e criação das agências de controle, como em 1948 a criação da *The Dangerous Drugs Act*⁴ pelos Estados Unidos da América, seguido de mais de 100 países, entre eles o Brasil, em uma convenção da ONU em 1961.^{2,5-7}

A Lei de Drogas brasileira é a Lei Nº 11.343/2006, a qual dispõe no artigo primeiro parágrafo único:

Para fins desta Lei, consideram-se como drogas as substâncias ou os produtos capazes de causar dependência, assim especificados em lei ou relacionados em listas atualizadas periodicamente pelo Poder Executivo da União.

A perícia é um elemento primordial para a resolução de crimes, e em muitos casos é a prova pericial que fornece os fundamentos para o veredito final em julgamentos. Dentre os crimes em que a avaliação pericial é de extrema importância estão os relacionados a drogas ilícitas, que atualmente geram problemas de grande porte no âmbito internacional.

A Lei 11.343/2006 descreve que, para que ocorra a prisão em flagrante e materialidade do delito de tráfico, deve-se ter informação sobre a quantidade e natureza da droga. Essas informações devem estar contidas em um laudo pericial preliminar, cujos testes são feitos geralmente por métodos colorimétricos. Esses testes podem não ser específicos e sensíveis, resultando em falsos-positivos ou falso-negativos, respectivamente. A natureza da substância deve ser confirmada por meio de um laudo definitivo, que confirma ou nega o laudo anterior. Nesse laudo geralmente há informações que são obtidas por meio de métodos instrumentais que geram uma resposta mais confiável.⁸⁻¹⁰

No Brasil a definição de quais substâncias são ilícitas é feita pela ANVISA, por meio da Portaria 344/98. As listas de proibição são atualizadas regularmente por meio da Resoluções da Diretoria Colegiada (RDCs).^{11,12}

Com o movimento mundial de proibição das drogas, um novo fenômeno tem sido observado. As listas de proibição costumavam ser feitas com base na estrutura molecular das substâncias proibidas. A fim de burlar a proibição de substâncias descritas em listagens, surgiram novas substâncias psicoativas (*New Psychoactive Substances*, NPS). De acordo com o Relatório Anual de Drogas da UNODC (*United Nations Office on Drugs and Crime*) a todo o momento são encontradas novas drogas sintéticas. As NPS também podem ser chamadas de drogas de desenho, sais de banho, *legal highs*, entre outros nomes. As NPS têm como principal características serem modificadas em laboratório. As primeiras a serem reportadas eram derivadas da heroína.¹³ Com o passar do tempo têm sido encontradas outras substâncias derivadas e análogas de drogas existentes, produtos farmacêuticos e alguns componentes naturais como ervas, fungos, que produzem efeito psicoativo. Essas modificações são feitas por meio de reações químicas, as quais alteram uma pequena porção das drogas inicialmente proibidas. A ideia consiste em sintetizar substâncias com o intuito burlar a lei. As modificações também são feitas com o objetivo de fornecer ao usuário uma substância com os mesmos efeitos das substâncias proibidas.¹⁴⁻¹⁹

Essas drogas estão cada vez mais sendo encontradas em uso recreativo e no mercado de drogas, pois supõe-se que as novas drogas podem imitar os efeitos das drogas já existentes. Isso causa uma série de desafios, uma vez que é necessário que essas novas substâncias sejam adequadamente identificadas e seus efeitos suficientemente conhecidos, a fim de que possam, posteriormente, serem classificadas nas listas de substâncias ilícitas.^{20,21} Anualmente centenas de drogas novas surgem, acarretando problemas para a aplicação da lei, legislação, médicos, cientistas forenses.^{17,19,22}

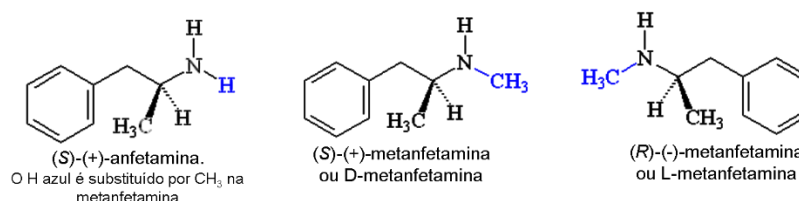
O aparecimento de novas substâncias psicoativas, alavancou em alguns casos, como o do Brasil, a proibição de classes de drogas derivadas de substâncias já conhecidas. A lista regulatória da ANVISA torna ilícita, por exemplo toda a classe de catinonas e todos os canabinoides. Para outras classes, no entanto, como as anfetaminas, apenas algumas estruturas são proibidas, como o MDMA (Metilendioximetanfetamina) e MDA (*3,4-methylenedioxy-amphetamine*). Um problema decorrente de em alguns casos desse modelo de proibição é que pode haver semelhanças entre as classes de moléculas. Um exemplo é a diferença entre anfetaminas e catinonas. A semelhança entre essas duas classes é grande, uma vez que entre anfetaminas e catinonas análogas temos como diferencial apenas um grupo carbonila na catinona. Essa semelhança pode levar a inconsistências legais, uma vez que pode gerar novas NPS's com propriedades desconhecidas, acarretando vários fatores prejudiciais tanto para a sociedade quanto para o usuário.

Segundo o UNODC, o aumento do aparecimento, consumo e de mortes causadas pelo uso de drogas estão em constante crescimento.^{19,23-25} Há limitados dados farmacológicos e analíticos sobre essas substâncias, havendo assim uma maior dificuldade no controle e monitoramento. Dessa forma, é de grande interesse e importância o desenvolvimento de métodos que tornem possível a identificação e separação dessas substâncias. Esse também é o grande problema para a perícia, já que muitas vezes não há referências instrumentais para a detecção e nem toxicológicas que podem ser usadas para a comparação.^{16,17,26-28}

Neste trabalho estudamos novas substâncias psicoativas conhecidas como n-MAPB (*1-(1-benzofuran-n-yl)-Nmethylpropan-2-amine*). Essas drogas correspondem a uma versão N-metilada da n-APB (*n-(2-Aminopropyl)benzofuran*) e são consideradas

como benzofuranos. Alguns isômeros apresentam atividades alucinógenas semelhantes ao do MDMA, da classe das anfetaminas.²⁹ Essas moléculas possuem tanto isômeros ópticos, assim como a metanfetamina (Figura 1), quanto isômeros de posição. Sabe-se que os enantiômeros podem apresentar efeitos farmacológicos diferentes, sendo estes desconhecidos para as novas drogas, trazendo enormes riscos.¹⁷

Figura 1: Demonstração da anfetamina e da S-metanfetamina e R-metanfetamina.
Fonte: <http://qnint.sbq.org.br/novo/>



Em termos forenses, duas informações são cruciais em casos de drogas: parâmetros de identificação e de toxicidade. No primeiro caso, a importância está relacionada com o trabalho pericial, uma vez que os centros de criminalística todos os dias se deparam com desafios para a identificação de drogas. No segundo caso, a toxicidade está diretamente relacionada a políticas públicas de proibição e/ou redução de danos.³⁰

Embora haja muitos estudos experimentais dedicados à elucidação de mecanismos de ação e detecção das NPS, o aparecimento de novas estruturas tem crescido consideravelmente.^{19,31} Apesar da grande importância dos métodos experimentais, a velocidade das análises e a obtenção de métodos confiáveis de detecção e investigação de toxicidade pode ser lenta frente ao surgimento acelerado dessas substâncias no mercado. Dessa forma, há necessidade de respostas e acessíveis para encontrar informações sobre essas substâncias. Nesse contexto, o uso de métodos computacionais- também chamados de métodos *in silico*- para a determinação e previsão de propriedades pode ser uma alternativa.

Nesse trabalho utilizamos métodos *in silico* para estudar propriedades de interesse químico relativas ao n-MAPB e seus isômeros. Ainda, estendemos o estudo para potenciais substâncias análogas, considerando também as catinonas correspondentes em cada caso. Abordamos as características a elas associadas em relação à detecção, toxicidade e a diferença gerada pela adição de um uma carbonila localizada no carbono da ramificação, vizinho ao anel aromático.^{32,33}

A química computacional se baseia em simulações que auxiliam no pré-laboratório e pós-laboratório. Cálculos de propriedades das moléculas como sua energia mínima, análises de informações químicas, previsões de espectros, entre outros podem ser abordados.³⁴⁻³⁶

Utilizamos para os estudos os métodos de Teoria de Funcional Densidade (*Density Functional Theory*, DFT) Alguns estudos da literatura utilizam o DFT para o cálculo do mínimo de energia e espectros de infravermelhos de anfetaminas e catinonas, comparando os resultados com dados experimentais.³⁷ Essa abordagem também foi utilizada para análise conformacional e de barreira de racemização do MDMA³⁸, adicionando solvente para observar seu efeito e também para análise dos comprimentos de ligações e do estado mínimo de energia.^{39,40} Há também estudos relacionado benzofurano e alguns derivados por meio de DFT. Nesse caso, foram gerados os dados de IV e Raman que foram confirmados por dados experimentais.⁴¹ Estudos também mostram o uso desse método de cálculo para a análise de energia, propriedades eletrônicas e espectroscopia do ácido acético (*1,3-benzodioxol-5-yl*)⁴² e a análise da metanfetamina como fonte de dor.⁴³ É possível também encontrar estudos que analisam a 5-MAPB por métodos experimentais e teóricos.⁴⁴

Um dos fatores que também está diretamente ligado a proibição de drogas é a toxicologia. A toxicologia é definida como estudo dos adversos efeitos de substâncias químicas sobre os organismos vivos.^{45,46} Para eu se haja um controle e combate às drogas é necessário acesso às características dessas substâncias, sendo de extrema importância a análise toxicológica, podendo esta ser custosa e levar um grande período de tempo, além do uso de animais, entrando assim na discussão sobre ética.⁴⁷⁻⁵¹ O método *in silico* é uma ferramenta de extrema importância, já que pode apresentar tendências e ser combinado ao estudo experimental. Nesse caso, utilizamos de *software online* gratuitos para a realização de cálculos de toxicologia *in silico* para a n-MAPB (n=4, 5, 6, 7) e as suas catinonas análogas, comparando os resultados entre os diferentes métodos e analisando quais dos isômeros de posição e ópticos obtiveram resultados com maior toxicidade.

1.2 Objetivos

Este trabalho teve como objetivo geral estudar por meio de métodos computacionais as NPS n-MAPB (n= 4, 5, 6, 7), considerando seus isômeros de posição, isômeros ópticos e compostos análogos. De um modo geral, estudamos essas estruturas em relação à identificação e toxicidade.

Dentre os objetivos específicos, destacamos:

- a) Determinação de propriedades espectroscópicas dessas substâncias, para verificar se os métodos teóricos são capazes de prever a diferenciação entre as estruturas estudadas, 8 n-MAPBs e as 8 catinonas correspondentes no quesito de identificação.
- b) Estudo das catinonas homólogas para comparar os resultados com os obtidos para as moléculas originais e observar a diferença causada pela carbonila.
- c) Investigação de propriedades relacionadas à toxicidade das n-MAPBS, seus isômeros ópticos e catinonas análogas, bem como as n-APBS, seus isômeros ópticos e catinonas análogas, a fim de verificar o potencial risco à saúde.
- d) Estudos relacionados à toxicidade das n-MAPBS, seus isômeros ópticos e catinonas análogas, bem como as n-APBS, seus isômeros ópticos e catinonas análogas, por meio da diferença entre a afinidade receptor-ligante.

1.3 Sistema de estudo

Em 1912 a Merck isolou a MDMA e em 1941 patenteou a substância como inibidor de apetite. Em 1930 essa droga começou a ser comercializada como fármaco na função de descongestionante nasal. Foi utilizada pelos soldados da 2ª Guerra Mundial pelos efeitos de euforia, diminuição de sono e cansaço, além do aumento de desempenho físico e intelectual. Outro ápice da droga ocorreu em 1960, quando começou a ser utilizada em sessões de terapia por ser psicoativa e se popularizou entre os hippies. Nessa mesma época, no Brasil, era comercializada como Pervitin, medicamento utilizado por jovens.^{44,52,53}

A MDMA diminui a reabsorção de serotonina, noradrenalina e dopamina no cérebro, causando assim a euforia e demais alterações como humor instável, pensamento suicida, alucinações visuais e auditivas. O usuário passa de uma euforia acabando em um temor. Causa efeitos principalmente no fígado, coração e cérebro, como necrose, icterícia e neurodegradação. Entre seus efeitos estão nervosismo, irritação, paranoia, alucinações, aumento de batimentos cardíacos e da temperatura corporal, alteração do ritmo da respiração, dilatação da pupila.^{52,53}

A sua produção pode ser feita por meio da redução da L-efedrina, composto contido em medicamentos de gripe e resfriados, com ácido iodídrico e fósforo vermelho, produzindo a D-metanfetamina, lipossolúvel e volátil, seguido da formação do sal solúvel em água, cloridrato de metanfetamina, ao se adicionar ácido clorídrico. Elevando a temperatura, adiciona-se a esse sal água, seguido do resfriamento, havendo assim a precipitação dos sais de metanfetamina.⁵⁴

A biotransformação ocorre principalmente por enzimas hepáticas que fazem N-desalquilação, hidroxidação aromática, desaminação e oxidação. A N-desalquilação, via CYP2D6, gera como metabólito ativo a anfetamina. Elas bloqueiam monoaminas, sendo capaz de ocupar o mesmo lugar no receptor que a dopamina, afetam expressão de proteínas transportadoras na superfície do neurônio. Observa-se também que elas invertem a atividade do transportador de monoaminas, expulsando os neurotransmissores do citosol para o meio extracelular.⁵⁴

As n-MAPB são derivadas de metanfetamina, pertencendo à classe dos benzofuranos. Considerando o anel de benzofurano da MDMA, há uma substituição de um oxigênio no anel de furano por um metino.^{44,54,55}

Os benzofuranos são uma classe de moléculas na qual o anel benzênico é ligado a um furano heterocíclico. Como também são derivados de anfetamina ou metanfetamina, podem apresentar efeitos similares como taquicardia, hipertensão, hipertermia, insônia e ansiedade. Esses compostos começaram a ser mais frequentes a partir de 2010, sendo consumidos como estimulantes ou entactogênicos, com efeitos de euforia. O 6-APB e 5-APB foram mencionados pela primeira vez em 2010/2011 pela EMCDDA (*European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction*).^{56,57}

Essas substâncias e derivados são encontrados em plantas e possuem várias utilidades como anti-inflamatórios, antimicrobiano, antivirais etc. As pesquisas relacionadas a este composto datam do século 19, quando Perkin, um químico britânico, descreveu a síntese do ácido cumárico.⁵⁸ O número de fármacos e drogas contendo o benzofurano como estrutura básica é grande, como saprisartan, amidarone, 6-APB etc. Estudos sobre agentes oxidantes colocam os benzofuranos como destaque para química medicinal. Uma das primeiras descrições dos benzofuranos utilizados como antioxidante foi em 1958.⁵⁹

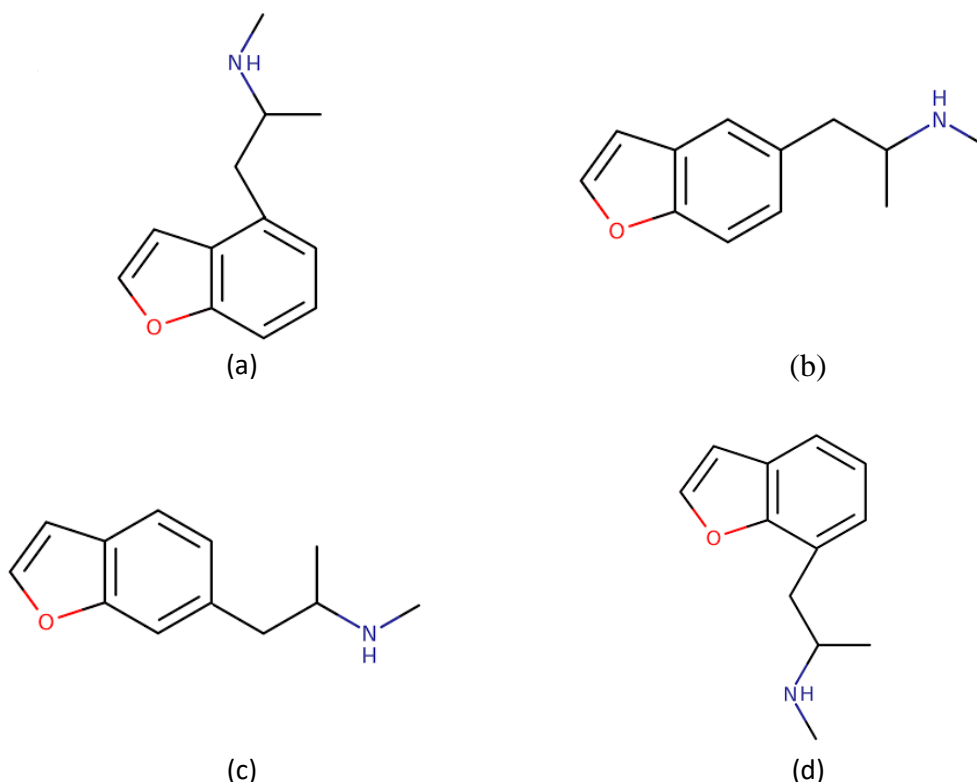
As n-MAPB (Figura 2) são drogas recentes, encontradas pela primeira vez em 2010^{56,57} não havendo muitas informações sobre elas. São utilizadas como estimulante e empatogênico, já que causa euforia semelhante ao MDA e MDMA, acarretando taquicardia, tensão do maxilar, hipertermia, insônia e ansiedade.^{44,54,55} Esta classe de drogas ainda não é proibida no Brasil.

Por serem drogas de identificação recente, há poucos dados de literatura sobre seus efeitos toxicológicos e reações com o organismo, dificultando sua caracterização e diferenciação de outras substâncias. O 5-MAPB foi mencionado a primeira vez em 2010, sendo esta a mais presente em estudos.^{27,44,55-57,60} Na Europa, a 5-MAPB e 2-MAPB foram mencionadas a primeira vez em 2014 pelo Centro de Monitoramento Europeu de Drogas e Vício em Drogas (EMCDDA-European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction), no mesmo ano foram descobertas em Tóquio, Japão.⁵⁷

É relatado na literatura um caso do uso recreacional de 5-MAPB e as consequências causadas após a ingestão, como taquicardia, hipertensão, dilatação de pupilas.^{44,60} Também foi demonstrado que essa droga se liga ao transportador de dopamina, podendo causar um transporte reverso dessa substância.⁴⁴

Estudos mostram que o 5-MAPB, analisado a partir de urina de rato após uma única dose de 20 mg/kg de massa corporal, com extração em fase sólida sem e após a clivagem de enzimas e para a análise toxicológica uma dose 1 mg/kg de massa corporal, foi metabolizado em um pequeno grau, sendo CYP2B6, CYP2D6 por cinética de Michaelis-Menten e CYP1A2, CYP2C19 por inibição do substrato capazes de metabolizar a n-desmetilação. O 6-MAPB também foi metabolizado em menor grau.^{27,55}

Figura 2: Isômeros de posição do n-MAPB: (a) 4-MAPB, (b) 5-MAPB, (c) 6-MAPB e (d) 7-MAPB



Assim com o n-MAPB, o n-APB (Figura 3) faz parte dos benzofuranos.

O surgimento da n-APB data de 2010 no Reino Unido e Europa, inicialmente encontrado como 5-APB, 1-(benzofuran-5-il)propan-2-amina, já em 2011 foi encontrado o 6-APB na Hungria.^{61,62}

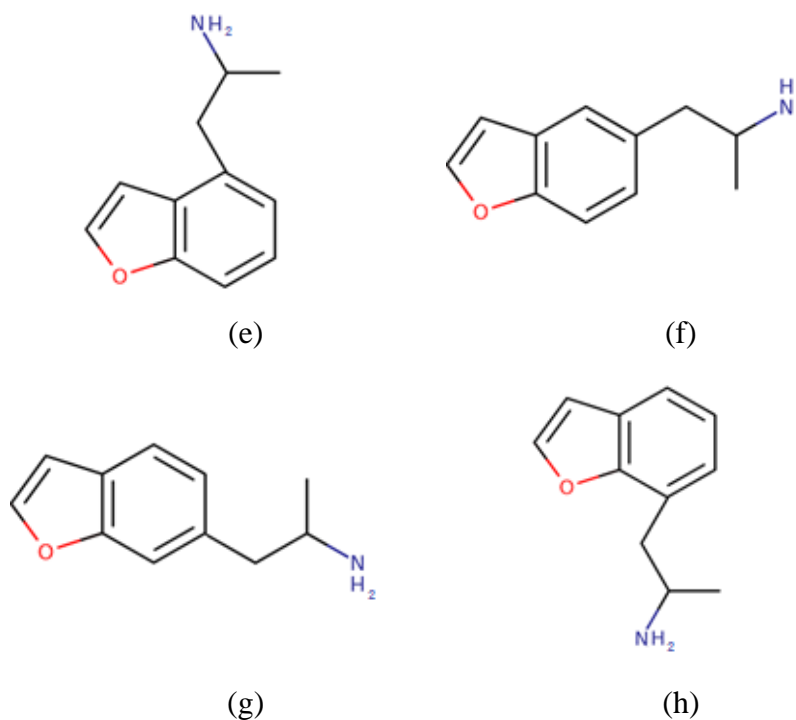
Essa droga foi sintetizada primeiramente como um inibidor do transportador de norepinefrina, dopamina e serotonina, induzindo também a liberação de dopamina no núcleo *accumbens* (NAc) do cérebro em ratos, bem como a liberação de norepinefrina e 5-HT serotonina *in vitro*. Sugere-se também que essas substâncias atuam na

neurotransmissão de dopamina, direta ou indiretamente, já que causa euforia no usuário.
63

Usuários relatam os efeitos do 5-APB e 6-APB parecidos com os do MDMA, porém mais intensos. Os efeitos adversos incluem náuseas, agitação. Essas drogas mostraram sinais de inibição aos transportadores de dopamina, noradrenalina e serotonina. Além disso, experimentos mostraram que a 5-APB libera dopamina em altas concentrações.⁶¹⁻⁶³

A 5-APB já está descrita na portaria da ANVISA, estando proibida no Brasil.

Figura 3: Isômeros de posição do n-APB: (e) 4-APB, (f) 5-APB, (g) 6-APB e (h) 7-APB



Neste trabalho foram estudadas as catinonas análogas às n-MAPB (n= 4, 5, 6, 7) e n-APB (n= 4, 5, 6, 7). Essa estrutura base é a metcatinona (Figura 4), também são conhecidas como efedronas, sintetizadas em 1928.⁶⁴

Figura 4: Estrutura química da metcatinona⁶⁴

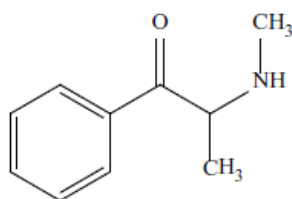
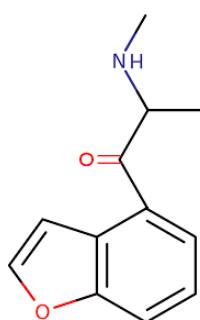
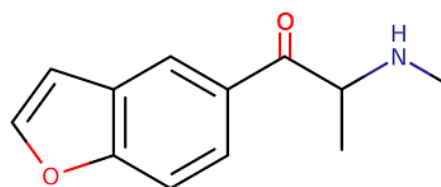


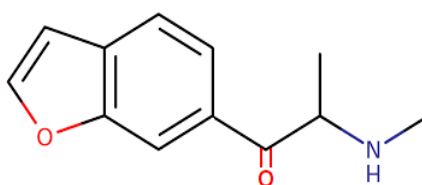
Figura 5: Isômeros de posição das catinonas análogas a n-MAPB: (i) 4-MAPB, (j) 5-MAPB, (k) 6-MAPB e (l) 7-MAPB



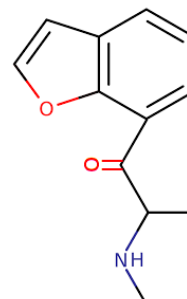
(i)



(j)



(k)



(l)

As folhas de Khat, *Catha edulis*, são originárias da África, o consumo era feito geralmente por mastigação e eram utilizadas por suas propriedades estimulantes. Somente no século XVIII o seu arbusto se tornou conhecido na Europa. O princípio ativo catina foi isolado e purificado somente em 1930.^{32,64,65}

Como estudos demonstraram que não fazia sentido as propriedades alucinógenas serem associadas à catina, iniciaram-se os estudos para determinar qual composto causava os efeitos alucinógenos. Em 1961 durante a Convenção Única sobre

Entorpecentes e 1971 durante a Convenção sobre Substâncias Psicotrópicas foram discutidas medidas contra o uso, produção e um sistema de controle dessas drogas.³²

Em 1975 a catinona foi isolada das folhas do Khat; isso ocorreu anos depois da descoberta da catina, pois possui um tempo de vida curto nas folhas secas. Corresponde a um alcalóide, estruturalmente semelhante à anfetamina, se diferenciando na presença de um grupo cetônico no carbono β , sendo considerada β -cetoanfetamina. Ela possui dois enantiômeros, o R e o S, sendo geralmente o S mais potente. A catinona aumenta os níveis de HVA, ácido 5-hidroxiindolacético e 5-HT.^{32,64,65}

Os derivados de catinona possuem o grupo β -ceto na sua estrutura. Durante a década de 90, as catinonas foram esquecidas, porém com o surgimento das drogas de desenho, elas voltaram a aparecer, sendo produzidas em laboratório para imitar os efeitos de outras drogas.^{32,64,65}

Toda a classe de catinonas está proibida no Brasil.

2 Capítulo 2: IDENTIFICAÇÃO UTILIZANDO METODOLOGIA *IN SILICO*

2.1 Fundamentação teórica

Duas aproximações são utilizadas quando se trata de modelagem molecular, a mecânica clássica e a quântica. A escolha de uma dessas aproximações depende da adequação à utilização da modelagem a cada caso.⁶⁶

Na mecânica clássica a energia é calculada comparando ângulos e distâncias de ligação entre os átomos da molécula e os valores Tabelados gerados a partir de dados experimentais. As equações deste método só consideram o núcleo, não incluindo os elétrons; ele modifica ângulos e comprimentos das ligações originais, gerando novas conformações e suas energias.⁶⁷ Podemos classificar esses métodos em: a) mecânica molecular, que descreve as moléculas como átomos conectados, desenvolvendo várias funções de energia que estipulam valores a serem subtraídos quando há o afastamento da estrutura dos valores ‘normais’ de ligação; b) dinâmica molecular: mostra o trajeto dos movimentos moleculares em função do tempo. As moléculas podem superar barreiras de energia potencial buscando conformações.⁶⁶

Nos métodos quânticos são utilizadas equações da física quântica para calcular as propriedades de uma molécula, considerando as interações entre os elétrons e núcleos. É utilizada a equação de Schrödinger (Equação 1) com a aproximação de Born-Oppenheimer e o Hamiltoniano, separando assim o movimento do núcleo do movimento dos elétrons. Essa aproximação pode ser realizada pois os elétrons possuem uma massa muito menor do que a do núcleo. Dessa maneira, considera-se que os núcleos possuem posições fixas, sendo a equação Schrödinger resolvida somente para os elétrons. Ela considera os átomos ligados entre si por uma força elástica. Entre seus métodos, estão o *ab-initio* e o semi-empírico.⁶⁶⁻⁶⁸

Equação 1: Equação de Schrödinger

$$\hat{H}\Psi = E\Psi$$

Já na equação 2 tem-se o Hamiltoniano para M núcleos, sendo A e B referentes a eles, e N elétrons, sendo i e j referentes a eles.^{69,70}

Equação 2: Operador Hamiltoniano

$$\hat{H} = -\frac{1}{2} \sum_{i=1}^N \nabla_i^2 - \frac{1}{2} \sum_{A=1}^M \frac{1}{M_A} \nabla_i^2 - \sum_{i=1}^N \sum_{A=1}^M \frac{Z_A}{R_{iA}} + \sum_{i=1}^N \sum_{j>1}^M \frac{1}{r_{ij}} + \sum_{A=1}^M \sum_{B>A}^M \frac{Z_A Z_B}{R_{AB}}$$

Equação 3: Laplaciano

$$\nabla^2 = \frac{\partial^2}{\partial x_q^2} + \frac{\partial^2}{\partial y_q^2} + \frac{\partial^2}{\partial z_q^2}$$

No Hamiltoniano, os dois primeiros termos descrevem a energia cinética do núcleo e do elétron, respectivamente. O terceiro termo representa a atração entre núcleo e elétron, o quarto termo a repulsão entre elétron e elétron e o quinto a repulsão entre núcleo-núcleo.^{69,70}

Os métodos *ab-initio*⁷¹ resolvem a equação de Schrödinger utilizando o procedimento de Hartree-Fock, o qual assume que o movimento de um elétron é independente dos movimentos dos outros, havendo a necessidade de que as funções de base sejam adequadas para tal método. Esses conjuntos base são determinados de acordo com as funções de cada orbital. Há dois tipos de funções de base que podem ser utilizadas, as de Slater (STO), que representam os spin-orbitais, sendo um produto da função orbital por uma função de spin, e as de Gaussiano (GTO), utilizada geralmente para moléculas poliatômicas.^{66,72}

Os métodos semi-empíricos utilizam valores aproximados para a equação de Schrödinger, utilizando também valores empíricos, que são obtidos experimentalmente. Neste método só são considerados os elétrons de valência, utilizando-se então apenas um conjunto de bases mínimo, negligenciando um grande número de integrais da equação de Schrödinger, reduzindo o tempo e memória necessários para o cálculo.^{66,68,72,73}

2.1.1 Teoria do funcional de densidade

A primeira aproximação com base somente na densidade eletrônica foi feita em 1927 por Fermi e Thomas, aplicando um modelo estatístico para aproximar a distribuição de elétrons nos átomos. Essa aproximação ficou conhecida como estatística de Fermi-Dirac.^{74,75}

Em 1900 Drude tentou utilizar a densidade eletrônica como variável básica⁷⁶, mas origens do DFT datam a 1964 com Hohenberg-Kohn-Sham. Thomas, Fermi e Dirac pensavam que a energia cinética e o potencial especialmente relacionado a troca de um sistema com muitos elétrons poderia ser representada por um modelo local pela energia de densidade uniforme do elétron em fase gasosa.^{74,76,77}

Em 1964 Hohenberg e Kohn demonstraram que todas as grandezas físicas que podem ser medidas em um sistema são funcionais da densidade e que o estado fundamental de um sistema pode ser encontrado com a minimização da energia total em função da densidade, sendo esta uma grandeza fundamental. No DFT, a correlação eletrônica é tratada intrinsecamente, tem como variável básica a densidade eletrônica, uma propriedade observável.^{71,74-77}

Equação 4: Densidade eletrônica

$$\rho(r) = N \int \Psi^*(r, r_2 r_3 \dots r_N) \Psi(r, r_2 r_3 \dots r_N) dr_2, dr_3 \dots dr_N$$

A integral mostra a densidade de probabilidade de encontrar um elétron na posição r independente dos outros n elétrons. Os potenciais atrativos determinam o hamiltoniano do sistema, pelo qual é possível obter a função de onda correspondente e em seguida a densidade eletrônica, o oposto também é válido. Portanto, a densidade eletrônica determina o Hamiltoniano, \hat{H} .⁷¹

O formalismo do DTF é baseado na aproximação de Kohn-Sham, que resolveram o problema que faltava neste método, utilizaram para descrever as camadas um sistema onde os elétrons não interagem entre si. A base dessas aproximações foi definida por dois teoremas publicados em 1964 por Hohenberg e Kohn, demonstrando que toda a informação extraída da função de onda de muitos elétrons pode ser obtida por meio da densidade eletrônica.^{71,74-76,78}

Os orbitais da equação de Kohn-Sham são expressos por um conjunto de bases para que ocorra.⁷⁵ Há dois tipos de funções de bases utilizadas: as STO (*Slater Type Orbitals*), tipo Slater; as GTO (*Gaussian Type Orbital*), tipo Gaussiana. Os conjuntos de bases podem ser: STO-nG, os expoentes das n Gaussianas primitivas ajustam a STO; Bases de Pople, 3-21G e 6-31G; Bases de Karlsruhe, def2-SVP, def2-TZVP.^{32,74,79}

Dentre as bases de Karlsruhe está a def2-TZVP. A def2 é a segunda geração, com mais precisão do que a def, ela acrescenta uma polarização extra para alguns elementos.^{80,81} A base Triplo Zeta de Valência com Polarização, TZVP, é uma função Gaussiana para os elétrons de valência e três funções para cada orbital de valência.^{32,69,74,79}

Um dos funcionais de troca e correlação mais utilizado é o funcional híbrido, nele utiliza-se parte do termo de troca exato do Hartree-Fock, sendo $E_X^{exato-HF}$ a energia de troca de Hartree-Fock, $a_0=0,20$, $a_x=0,72$ e $a_c=0,81$.^{71,76}

$$E_{XC}^{B3LYP} = (1 - a_0)E_X^{LDA}[\rho] + a_0E_X^{exato-HF}[\rho] + a_xE_X^{B88}[\rho] + (1 - a_c)E_C^{LDA}[\rho] + a_cE_C^{LYP}[\rho]$$

As variáveis são: E_X^{LDA} = Energia de Troca na LDA; E^{exato} = Energia de Troca exata obtida por Becke; E^{B88} = Energia de Troca com limite assintótico correto obtida também por Becke; E^{LYP} = Energia de Correlação obtida por Lee, Yang e Parr; E_C^{LDA} = a Energia de Correlação na LDA.^{71,76}

Esse funcional ficou conhecido como B3LYP (Becke, três termos de funcional de correlação; Lee, Yang e Parr funcional de troca), é amplamente utilizado pela química computacional por obter bons resultados quando comparados aos dados experimentais.^{32,71,76,82,83}

Becke propôs a seguinte melhoria, sendo c_x um parâmetro:

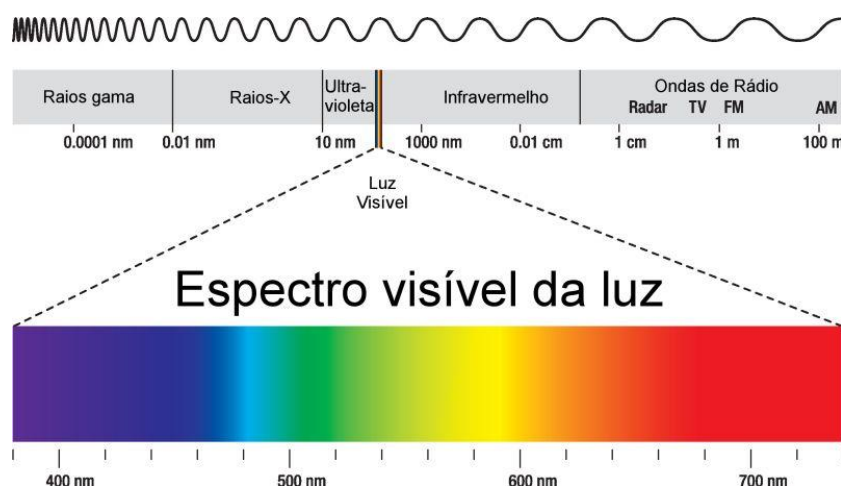
$$E_{XC} = E_{XC}^{GGA} + c_xE_X^{exato} + E_C^{GGA}$$

Com a utilização deste novo funcional foi possível obter valores de energia próximos aos dados experimentais.⁷⁶

2.1.2 Espectroscopia de infravermelho

A origem desta técnica se deu no início do século XIX por Frederick William Herschel, durante um experimento com um prisma e um termômetro ele estudou os efeitos térmicos nas regiões do espectro, observando que acima da cor vermelha a região espectral possuía uma alta potencialidade calorífica, descobrindo assim a região infravermelha. Até os anos 70 era somente utilizada qualitativamente, mas no início daquela década utilização de espectrofotômetros com transformada de Fourier permitiu também a avaliação quantitativa.^{84,85}

Figura 6: Espectro eletromagnético⁸⁶



A espectroscopia de IV é um tipo de espectroscopia de absorção, baseia-se no fato de que as ligações químicas possuem frequências de vibração específicas. Ela utiliza a radiação com comprimento de onda na faixa do infravermelho, obtendo assim informações sobre a composição de substâncias.^{84,87-89}

Nem todas as moléculas absorvem na região do IV, mas quando isso ocorre a molécula recebe a incidência de um feixe de luz infravermelho, a luz é absorvida se possuir a mesma energia das vibrações e a molécula passa para o estado excitado, ocorrendo a alteração do momento dipolo, gerando espectros de absorção/transmissão, podendo assim determinar sua composição. A frequência da vibração depende das massas dos átomos e das forças de ligação. A sua primeira utilização foi durante a segunda guerra mundial pela indústria petroquímica.^{84,87,88}

A absorção ou emissão da radiação é devida à variação do momento de dipolo da substância. Portanto, quando a molécula vibra ela pode sofrer alterações de dipolo. A intensidade de absorção do infravermelho é proporcional à força de dipolo, na aproximação harmônica. As vibrações podem ser: estiramento simétrico e assimétrico, tesoura, torção, balanço e rotação.^{83,88-90}

2.1.3 Espectroscopia de dicroísmo circular vibracional

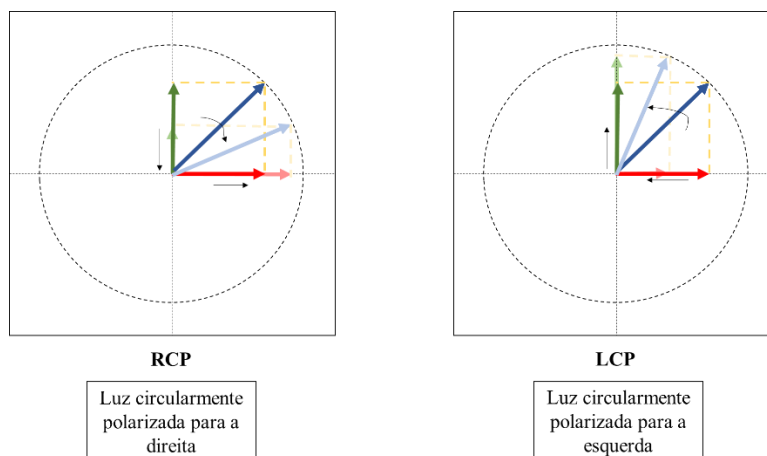
Em 1843 Louis Pasteur descobriu a atividade óptica de substâncias por meio de cristais de vinho, concluindo que eles possuíam as mesmas propriedades em solução, menos no desvio da luz plano-polarizada. Para a molécula possuir esse desvio ela deve

ser quiral, a qual possui no mínimo um carbono assimétrico, ou seja, que esteja ligado a quatro ligantes diferentes.⁹¹

O primeiro relato de DCV foi em 1974 para o (R)-(-)- e (S)-(+)-2,2,2-trifluor-1-feniletanol, o primeiro instrumento comercializado para sua análise só chegou ao mercado em 1997, sendo o *Chiral/RTM* lançado pela *Bomem/BioTools*, utilizando a espectroscopia de IV com transformada de Fourier.⁹⁰

O DCV e o RAMAN são as duas principais técnicas de atividade óptica vibracional. O DCV se baseia na absorção diferencial, da molécula quiral, da radiação IV circularmente polarizada para a esquerda e para a direita, para as regiões de infravermelho e infravermelho próximas. O dicroísmo circular vibracional é causado devido a oscilação linear e angular de cargas durante a vibração e encontra-se na faixa de infravermelho e infravermelho próximo e sua intensidade é proporcional a força de rotação.^{90,91}

Figura 7: Polarização circular da radiação eletromagnética⁹¹



Os programas calculam essas intensidades utilizando as derivadas da energia da molécula em relação ao campo elétrico ou campo magnético e o deslocamento do modo normal vibracional. O cálculo *ab-initio* é mais utilizado por utilizar somente a função de onda do estado fundamental, tendo as bandas localizadas nas mesmas frequências que as do espectro vibracional.^{83,91}

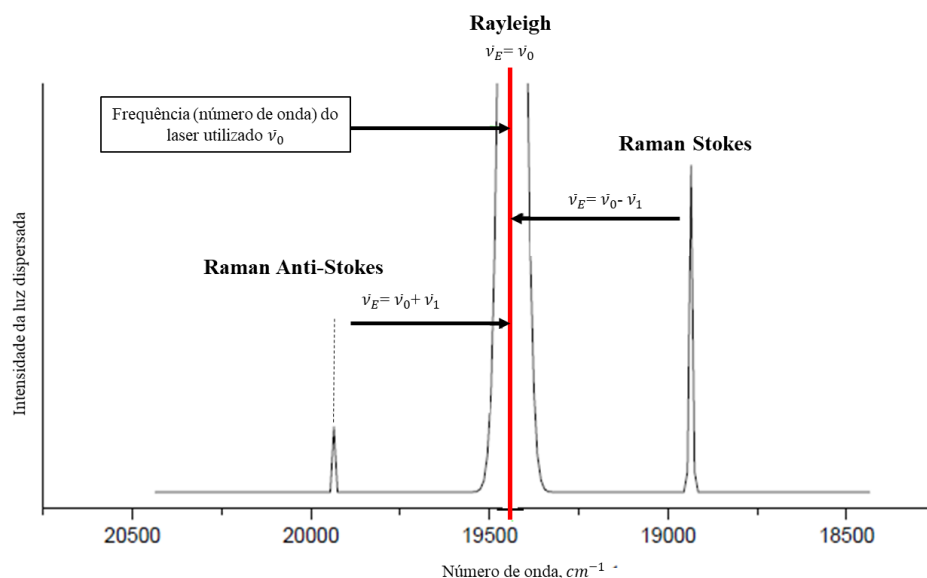
Para pequenas moléculas, estudos tem demonstrado que o DCV apresenta melhores resultados quando utilizado TZVP ao invés de 6-31G*.^{82,83}

2.1.4 Espectroscopia Raman

O efeito conhecido como Raman foi proposto por Smekal em 1923 e observado experimentalmente por Raman em 1928, quando notou o espalhamento de luz em várias direções, com frequências diferentes do feixe incidente.^{85,92,93}

É uma técnica fotônica de alta resolução de espalhamento de luz. Uma fonte monocromática de radiação é espalhada ao incidir sobre o material estudado, a maior parte da luz que é espalhada possui a mesma frequência da incidente, ocorrendo um espalhamento elástico (espalhamento Rayleigh- Figura 8), uma pequena parte é espalhada inelasticamente, com frequência diferente a incidida, podendo ser maior ou menor que a inicial (Stokes ou anti-Stokes- Figura 8), sendo esta uma característica intrínseca do material estudado.⁹²⁻⁹⁴

Figura 8: Dispersão de Rayleigh, Stokes e anti-Stokes



Percebe-se um espalhamento perpendicular em direção ao feixe principal, podendo assim concluir que a intensidade da radiação espalhada é bem menor do que o feixe principal e que ela é constituída principalmente pela mesma frequência do feixe, porém com uma pequena quantidade de outras frequências.⁹³

O espectro é gerado devido a mudança de polarizabilidade das ligações moleculares, a informação vibracional obtida é característica para as ligações químicas e simetria das moléculas, fornecendo também informações sobre modos de baixa frequência e maior compreensão sobre estrutura molecular e rede de cristais.^{92,94}

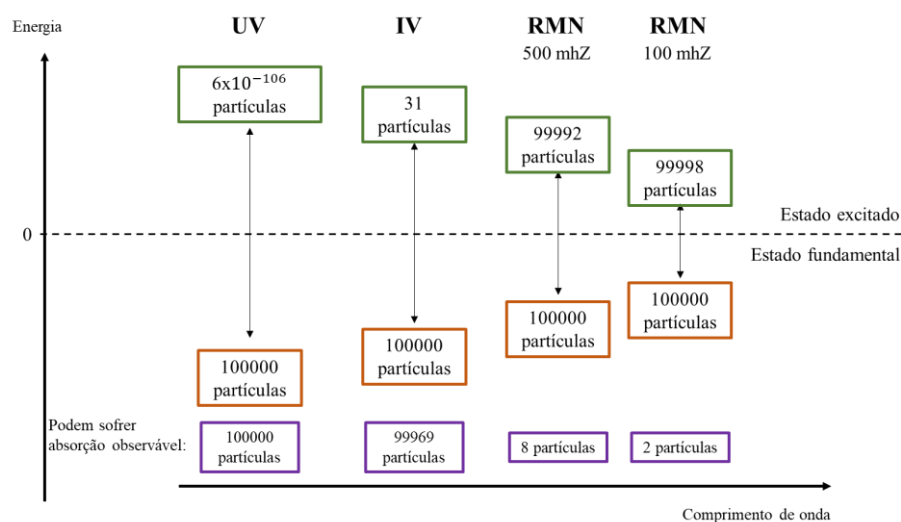
2.1.5 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear

A descoberta do RMN foi realizada em 1946 por Bloch e Purcell, tendo o primeiro espectrômetro disponível em 1950. É uma técnica utilizada para a determinação de estruturas químicas, baseia-se na aplicação de um campo magnético intenso na substância, que por causa do spin nuclear, faz com que os núcleos se alinhem nos seus eixos de rotação com uma frequência específica. Quando fornecida uma frequência exata, a energia é absorvida mudando o estado energético do spin.^{93,95}

Assim como os elétrons, os prótons e nêutrons também possuem spin, se o número de spin do núcleo se diferir de zero, o núcleo possui um momento magnético, ocorrendo assim a ressonância magnética nuclear. A ressonância magnética nuclear ocorre quando se aplica um campo aos núcleos, induzindo a absorção de energia e mudança na orientação do spin. A energia absorvida deve ser igual a diferença dos dois estados envolvidos.^{89,93}

Uma das principais diferenças da absorção de energia no RMN e IV é que mesmo com campo magnético forte, a diferença entre os estados possíveis para os núcleos é pequena, ou seja, o número de núcleos no equilíbrio é pouco maior do que os núcleos com maior energia.⁹³

Figura 9: Distribuição de Boltzmann em diferentes espectroscopias⁹³



Os núcleos de ^1H não absorvem na mesma frequência pois ocorre a blindagem, causada pelos elétrons que os envolvem. Essa proteção afeta também os núcleos vizinhos. O hidrogênio e o carbono absorvem em frequências diferentes, sendo a do hidrogênio maior do que a do carbono.⁹³

Os sinais de RMN possuem duas principais características: o deslocamento químico, alteração do campo magnético devido a densidade eletrônica em volta do núcleo e a multiplicidade dos sinais, várias bandas no espectro devido ao acoplamento spin-spin.⁹³

Nessa técnica, utiliza-se como padrão interno o TMS, pois o silício é menos eletronegativo que o carbono, possuindo os hidrogênios altamente protegidos, tendo assim o sinal definido como zero.^{89,96}

2.1.6 Análise de componentes principais

Em muitos casos é necessário saber o quanto amostras de um determinado conjunto de dados são similares. Para isso, podemos utilizar técnicas de classificação multivariada. Nesse caso, optamos por utilizar duas técnicas:

- i) aprendizagem não supervisionada: Análise de Componentes Principais (PCA, *Principal Component Analysis*)
- ii) aprendizagem supervisionada - SIMCA (*Soft Independent Modelling of Class Analogies*).

A aprendizagem não supervisionada consiste na observação da similaridade natural entre as amostras de um sistema descrito por muitas variáveis. A análise de componentes principais é uma das técnicas de aprendizagem não supervisionada mais utilizadas na atualidade. Nesse caso, o sistema multivariado tem sua dimensão reduzida a fim de fornecer ao analista uma melhor visualização dos dados. O objetivo é verificar se há possibilidade de, sem informação prévia de classe, observar agrupamentos característicos no sistema de interesse. No contexto da aprendizagem supervisionada, usaremos a técnica SIMCA, que é hábil em classificar as amostras de acordo com informação prévia. Essa técnica se baseia em uma classificação flexível, onde cada classe é individualmente modelada por uma PCA. O resultado é a obtenção de hipervolume para cada classe feito com base nas informações das amostras a ela pertencentes. Há flexibilidade na modelagem de classe a existência de amostras de comportamento anômalo. Juntas, são capazes de confirmar os eventuais grupos observados na aprendizagem não supervisionada ou verificar o alcance do erro da classificação. A ideia é observar se as similaridades ou dissimilaridades podem ser

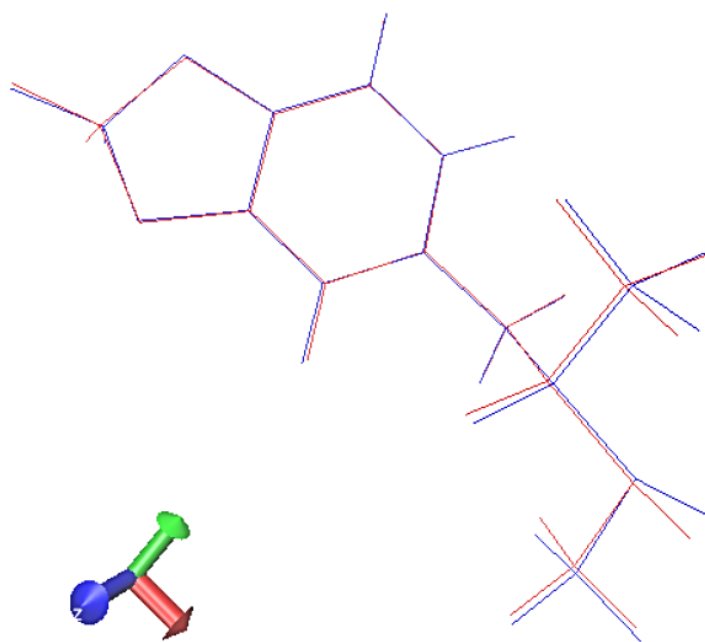
avaliadas para posterior tomada de decisão e entendimento do conjunto de dados.⁹⁷⁻⁹⁹ O *software* utilizado foi o Pirouette.^{100,101}

2.2 Procedimento computacional

A estrutura cristalográfica do n-MAPB (n= 4, 5, 6, 7) foi pesquisada em vários bancos de dados como *Cambridge Crystallographic Data Centre* (CCDC), *Crystallography Open Database* (COD), *Biological Macromolecular Structures Enabling Breakthroughs in Research and Education* (RCSB-PDB), porém em nenhum deles foi possível encontrar especificamente a estrutura dessa molécula. Para resolução deste problema, escolheu-se uma molécula estruturalmente similar a n-MAPB e a partir do COD obteve-se a estrutura cristalográfica do *3,4-Methylenedioxyamphetamine* (MDMA), também conhecido como ecstasy.¹⁰²

A estrutura cristalográfica foi aberta no *software* Avogadro®¹⁰³ e foi gerado um input para otimização, utilizando o método, a base e as correções citadas na Tabela 1. Após a obtenção do resultado, utilizou-se o programa VMD¹⁰⁴ para a realização da sobreposição da estrutura cristalizada com a estrutura otimizada (Figura 10).

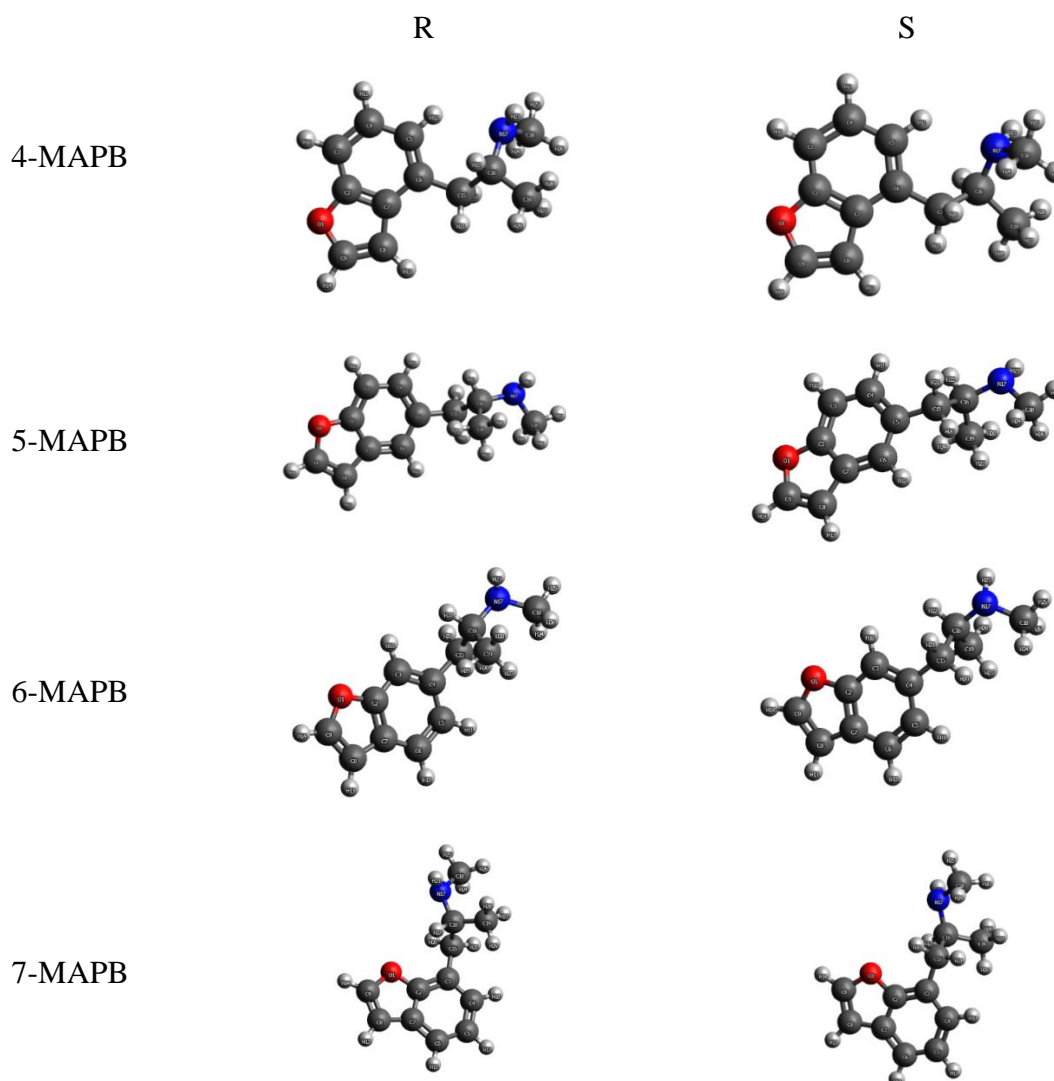
Figura 10: Sobreposição entre a estrutura do MDMA cristalizada, vermelha, e o MDMA otimizado com B3LYP/TZVP, azul



O RMSD (*Root Mean Square Deviation*), que é o valor médio do desvio médio dos átomos a uma molécula referência¹⁰⁵, foi de 0,088. Isso significa que as moléculas diferem entre si de um valor menor que 1 angstrom em sua totalidade, confirmando, portanto, a similaridade estrutural.

A estrutura cristalográfica do MDMA foi tratada no *software* Avogadro¹⁰³ para serem feitas as alterações necessárias para a obtenção dos quatro isômeros de posição, ou seja, 4-MAPB, 5-MAPB, 6-MAPB e 7-MAPB, além de suas cationas análogas. A partir de cada isômero de posição foram obtidos os isômeros ópticos R e S. Ao todo, resultaram 8 moléculas (Figuras 11) e seus átomos foram enumerados de maneira similar.

Figura 11: Isômeros de posição do n-MAPB seu isômero óptico R e S, respectivamente



A primeira otimização de todas as moléculas foi realizada usando o próprio *software* Avogadro[®] e o método MMFF94, que inclui efeitos eletrostáticos e de ligações de hidrogênio. A parametrização do núcleo é feita a partir de cálculos quânticos ao invés de dados experimentais.¹⁰⁶ Essa otimização foi feita para reduzir o tempo

computacional. Pelo mesmo programa foi feito um *input* para rodar os cálculos de otimização no Gaussian®.¹⁰⁷

Tabela 1: Palavras-chave utilizadas nos cálculos

Palavras chave	Utilidade
B3LYP	Método utilizado.
TZVP	Conjuntos de bases matemáticas utilizadas para descrição dos orbitais atômicos e moleculares.
Def2	Base auxiliar.
Opt=Tight	Otimização da estrutura molecular.
GD3BJ	Correção de dispersão de Grimme com amortecimento de Becke-Johnson. ¹⁰⁸
Freq	Comando para o cálculo de frequências vibracionais do espectro de IV.
Freq=VDC	Comando para o cálculo de frequências vibracionais do espectro de DCV.
Freq=Raman	Comando para o cálculo de frequências vibracionais do espectro Raman.
NMR	Comando para o cálculo de frequências do RMN.

As catinonas análogas aos n-MAPB foram desenhadas no *software* Avogadro® a partir das moléculas otimizadas do n-MAPB, adicionando o grupo carbonila. Foram realizados os mesmos cálculos anteriores.

A fim de comparar os dados para a n-MAPB foi realizado o cálculo do espectro de infravermelho para a molécula MDMA, cuja estrutura cristalográfica foi usada inicialmente.

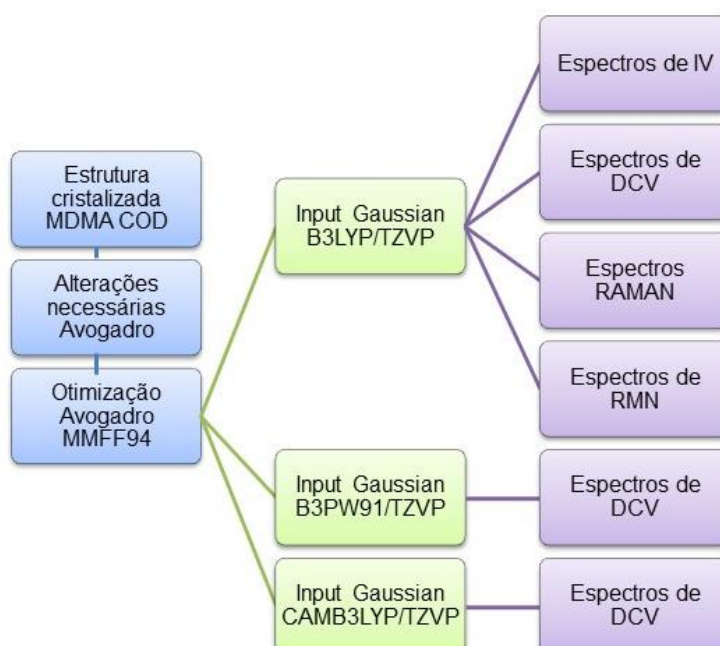
Para todos os espectros de vibração foi utilizado o fator de correção para ajustar os valores de frequência da NIST para o método B3LYP com a base TZVP, esse valor foi de 0,965.¹⁰⁹

Para o cálculo do DCV, além do método citado na Tabela 1, também foram utilizados os métodos CAMB3LYP e B3PW91, já que técnica do DCV é sensível ao método utilizado.

Para a espectroscopia de RMN foi feita a validação do método utilizando para isso grupos de teste e de prova. Primeiramente foi realizado o cálculo para o grupo teste (Anexo E), composto de 80 moléculas que possuíam os valores de deslocamento descritos na literatura e também para o TMS (tetrametilsilano), pois como dito anteriormente, ele é utilizado com padrão interno nas amostras.⁸⁹ Foram utilizados do *output* os valores de deslocamentos para os átomos de carbono e para os átomos de hidrogênio (Anexo E).

Por meio dos valores encontrados do TMS foi feita uma média de deslocamento para o carbono e para o hidrogênio, em seguida foi subtraído os valores de deslocamentos dos carbonos e hidrogênios dessa média, respectivamente. Construiu-se então gráfico entre os valores calculados subtraídos do TMS e os valores experimentais, chegando a uma equação da reta. Esta equação foi aplicada a um grupo probe (Anexo Y) para análise da correção, da mesma forma realizada anteriormente. A partir do R^2 observou-se que a correção estava adequada para aplicação no grupo de estudo. Foi realizada uma comparação dos deslocamentos químicos do carbono e do hidrogênio para as anfetaminas e catinonas.

Figura 12: Fluxograma do procedimento computacional



2.3 Resultados e discussões

2.3.1 Otimização

Após a realização dos cálculos, o parâmetro utilizado para comparar as moléculas foi a energia eletrônica final (E_f) obtida do *output*.¹¹⁰

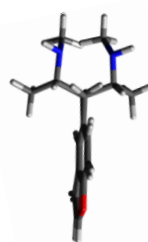
Tabela 2: Resultado das otimizações para os isômeros de posição 4, 5, 6, 7 e isômeros ópticos das anfetaminas e cationas e para o MDMA com o método B3LYP/TZVP

Posição	Isômero	$E_f/\text{kcal mol}^{-1}$	
		Anfetaminas	Cationas
4	R	-374333,3217	-420796,0677
	S	-374333,3217	-420796,0677
5	R	-374332,8207	-420794,8458
	S	-374332,8207	-420794,8458
6	R	-374332,9200	-420794,9218
	S	-374332,9200	-420794,9218
7	R	-374333,8048	-420794,3734
	S	-374333,8048	-420794,3734
MDMA	--	-397627,8982	--

Figura 13: Sobreposição dos isômeros otimizados R e S para a n-MAPB



Isômero 4



Isômero 5

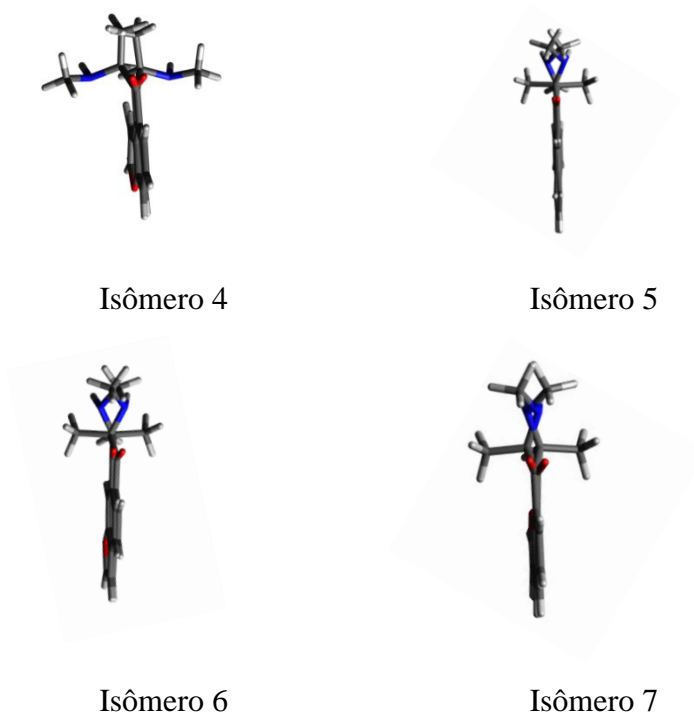


Isômero 6



Isômero 7

Figura 14: Sobreposição dos isômeros otimizados R e S para as catinonas análogas a n-MAPB



Ao analisar a Tabela 2 para as anfetaminas, nota-se que é obtida a mesma energia para todos os isômeros ópticos para cada isômero de posição. A diferença entre os isômeros de posição é de aproximadamente 1 kcal mol^{-1} , sendo uma diferença muito pequena para a determinação de qual dos isômeros é o mais estável.

Já para as catinonas, as energias obtidas entre os enantiômeros de cada isômero de posição é a mesma. O único isômero de posição que possui uma diferença maior quando comparado aos outros é a catinona correspondente a 4-MAPB. Ainda, a diferença entre os isômeros de posição é em torno de no máximo $1.6 \text{ kcal mol}^{-1}$.

Comparando as n-MAPB com as catinonas análogas, nota-se que a adição da carbonila faz com que a energia diminua em aproximadamente $5000 \text{ kcal mol}^{-1}$. Pode-se concluir que as catinonas estudadas são mais estáveis que as n-MAPB.

Em nenhum dos cálculos foram obtidas frequências negativas, o que indica que as moléculas estão em seu mínimo de energia.

2.3.2 Espectros de infravermelho

O espectro obtido por meio do cálculo para o MDMA foi comparado com o contido na literatura¹¹¹, apresentando uma grande similaridade, mostrando que o cálculo se mostrou adequado para a previsibilidade dos dados para as estruturas n-MAPB e cationas análogas. O fator de correção utilizado para ajustar os valores de frequência de todos os espectros IV para se aproximarem dos espectros experimentais, segundo a NIST para o método B3LYP com a base TZVP, foi de 0,965.¹⁰⁹ Esse fator de correção deve ser utilizado pois podem surgir desvios como efeitos anarmônicos e de temperatura.¹¹²

Figura 15: Espectro de IV em fase de vapor para MDMA a 150°C¹¹¹

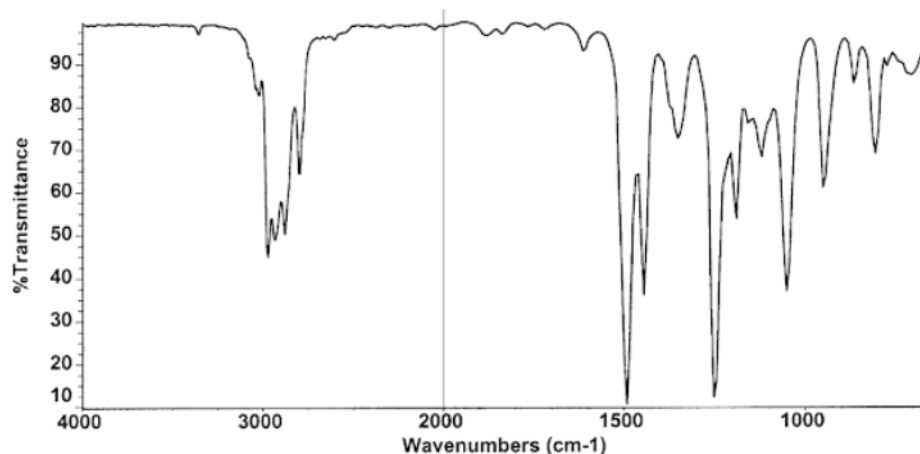
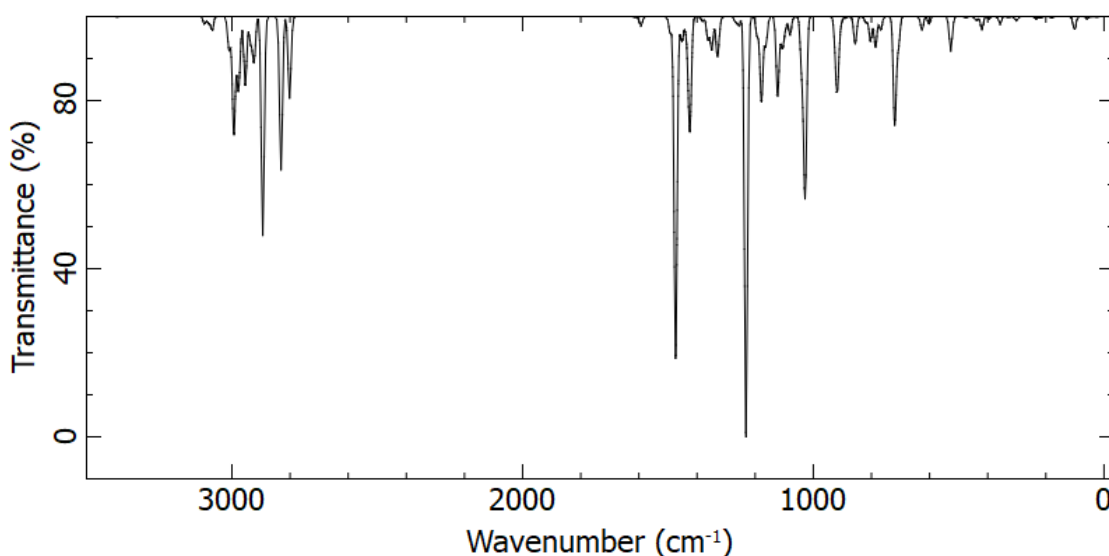


Figura 16: Espectro de IV calculado para MDMA com B3LYP/TZVP



Observando as Figuras 15 e 16, nota-se que os dois espectros são semelhantes. Em ambos, os picos mais intensos estão na faixa de 1500 cm⁻¹ referente a C=C

aromático, 1200 cm^{-1} atribuído a ligação C-N alifática, e há um conjunto de sinais próximos a 3000 cm^{-1} atribuído a ligação N-H.^{89,113} Portanto, espera-se a mesma tendência para os espectros do n-MAPB e cationas correspondentes.

As Figuras 17 e 18 mostram, respectivamente, a representação dos espectros de IR experimental e o calculado.¹¹⁴

Figura 17: Espectro de IV experimental do 5-MAPB¹¹⁴

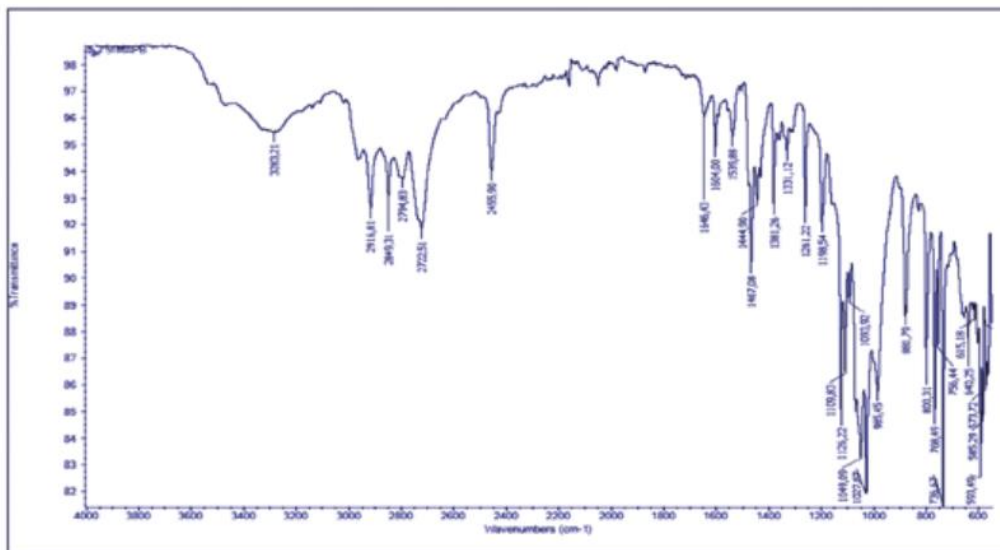
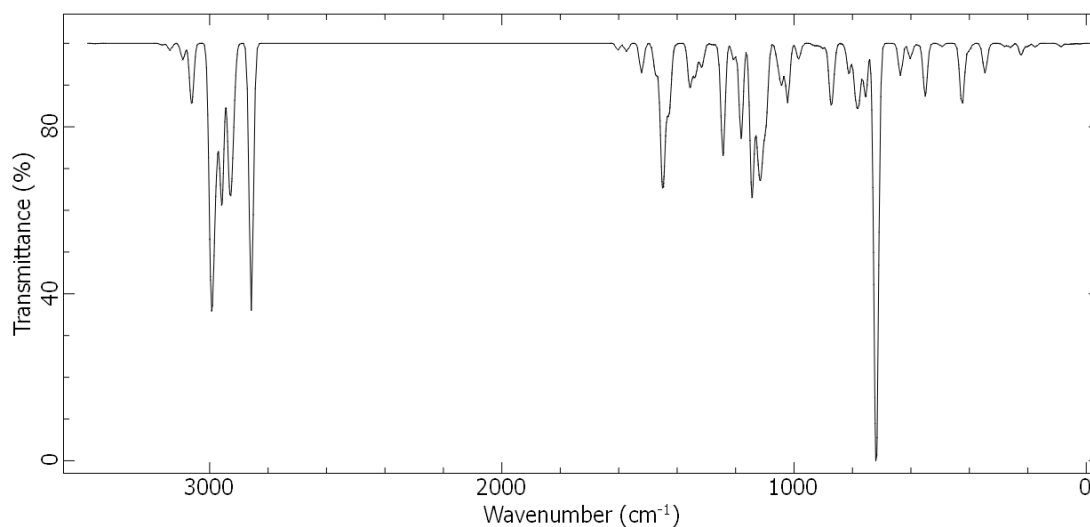


Figura 18: Espectro de IV calculado para o 5-MAPB, gerado pelo Avogadro



Observa-se que há semelhanças entre os espectros experimentais e o calculado. Os picos de maior destaque se encontram na faixa de $2800\text{-}3000\text{ cm}^{-1}$, 1400 cm^{-1} , 1200 cm^{-1} e 750 cm^{-1} . Considerando que o espectro experimental vem de uma referência policial, através de uma droga apreendida, essas diferenças podem ser decorrentes de impurezas inerentes à substância apreendida, o que é comum em casos de amostras

periciais. Ainda, pode haver sinais relativos a solventes e aos ruídos decorrentes da avaliação experimental. De qualquer forma, os picos característicos foram reproduzidos pelo espectro teórico, mostrando que esse é apto para a indicação estrutural da molécula.

Os espectros de IV dos isômeros ópticos da 4-MAPB, 5-MAPB, 6-MAPB e 7-MAPB foram gerados com os dados de frequência e intensidade de infravermelho obtidos dos outputs e utilizando a Gaussiana e do fator de correção para o método. Para uma melhor visualização e interpretação dos dados, os espectros foram sobrepostos (Figuras 19-22), os espectros individuais podem ser encontrados no Anexo B.

Figura 19: Sobreposição dos espectros de IV calculado para 4-MAPB com B3LYP/TZVP em R(azul) e S(vermelho)

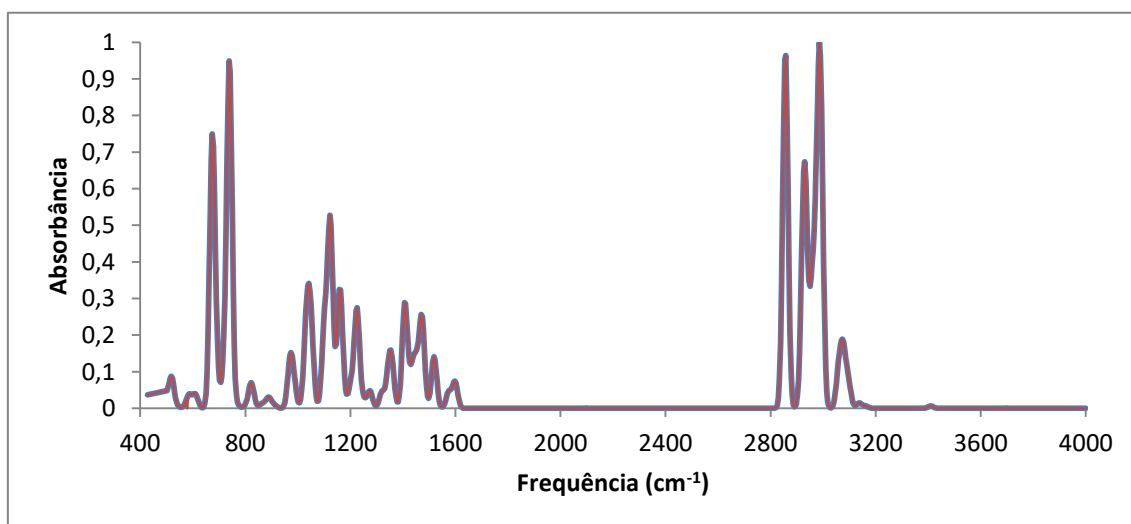


Figura 20: Sobreposição dos espectros de IV calculado para 5-MAPB com B3LYP/TZVP em R(azul) e S(vermelho)

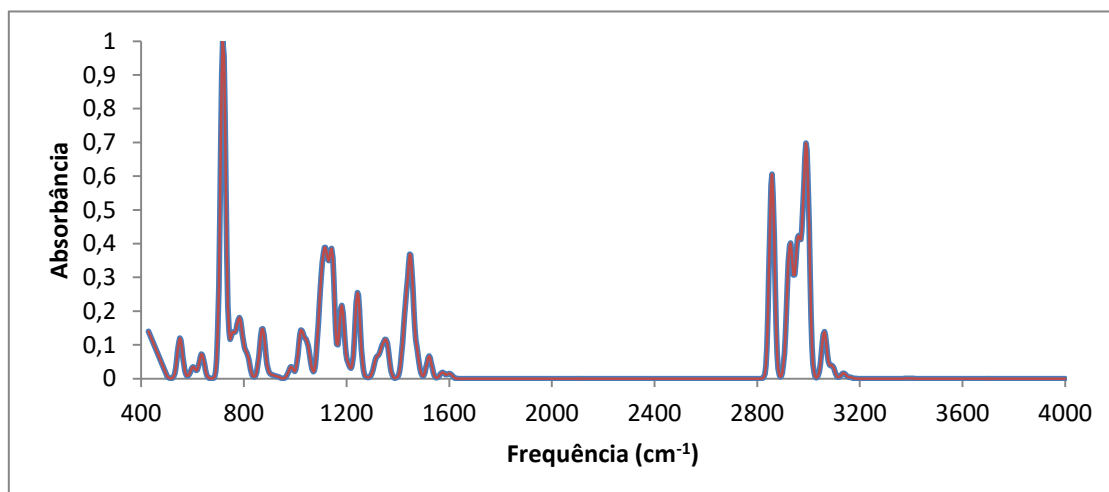


Figura 21: Sobreposição dos espectros de IV calculado para 6-MAPB com B3LYP/TZVP em R(azul) e S(vermelho)

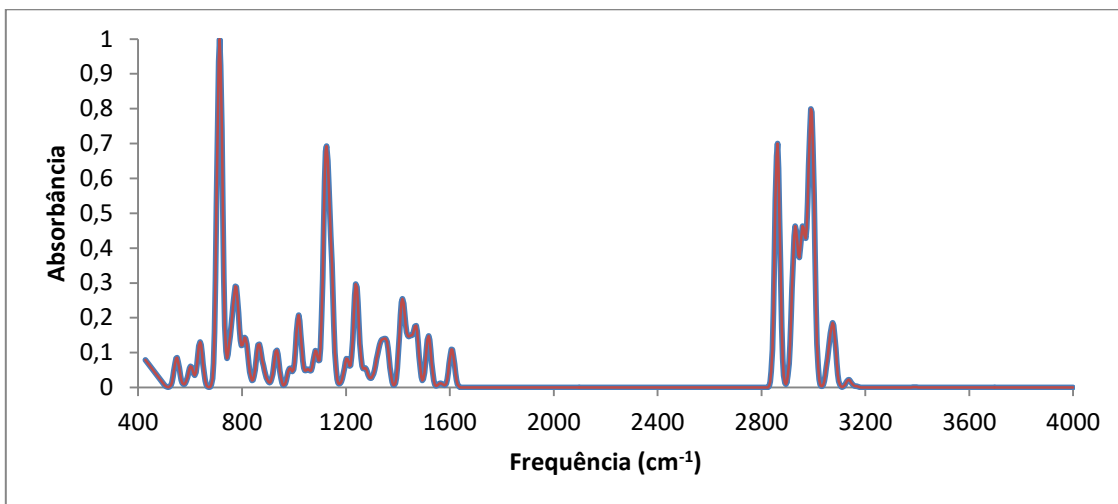
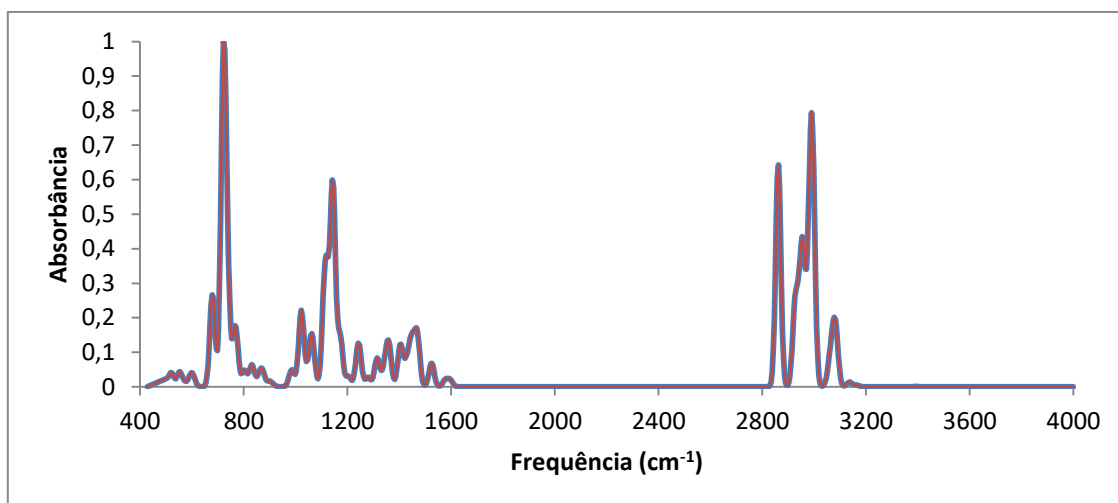
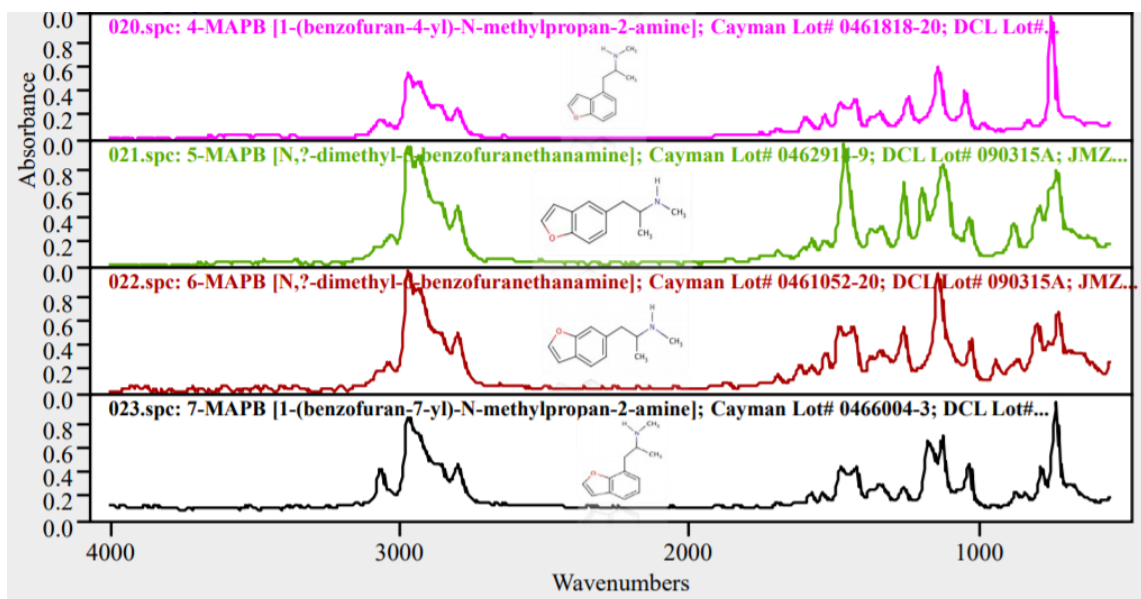


Figura 22: Sobreposição dos espectros de IV calculado para 7-MAPB com B3LYP/TZVP em R(azul) e S(vermelho)



Para qualquer um dos isômeros de posição, os espectros de R e S são idênticos, e os espectros dos isômeros 4, 5, 6, 7 são todos similares. Isso ocorre pois a espectroscopia de infravermelho se baseia nas frequências de vibrações das moléculas.¹¹⁵ Os picos mais intensos para todos os espectros estão na faixa de: 800-900 cm^{-1} referente a ligação C-O-C, 1200 cm^{-1} representado a ligação C-N alifática, 1400-1500 cm^{-1} CH_2 e CH_3 assimétricos e 2800-3200 cm^{-1} referentes a ligação N-H.^{89,113}

Figura 23: Espectros experimentais de IV para 4-MAPB, 5-MAPB, 6-MAPB e 7-MAPB¹¹⁶



Comparando os espectros calculados com os experimentais (Figura 23) nota-se uma semelhança de picos nas faixas de 800 cm^{-1} , 1120 cm^{-1} , 1500 cm^{-1} e na faixa de 3000 cm^{-1} . Estando de acordo também com o espectro experimental do 5-MAPB.

Os espectros de IV das catinonas referentes ao 4-MAPB, 5-MAPB, 6-MAPB e 7-MAPB foram gerados com os dados de frequência e intensidade de infravermelho obtidos dos outputs e utilizando a Gaussiana e do fator de correção para o método. Para uma melhor visualização e interpretação dos dados, os espectros foram sobrepostos (Figuras 24-27), os espectros individuais podem ser encontrados no Anexo B.

Figura 24: Sobreposição dos espectros de IV calculado para as catinonas análogas a 4-MAPB com B3LYP/TZVP em R(azul) e S(vermelho)

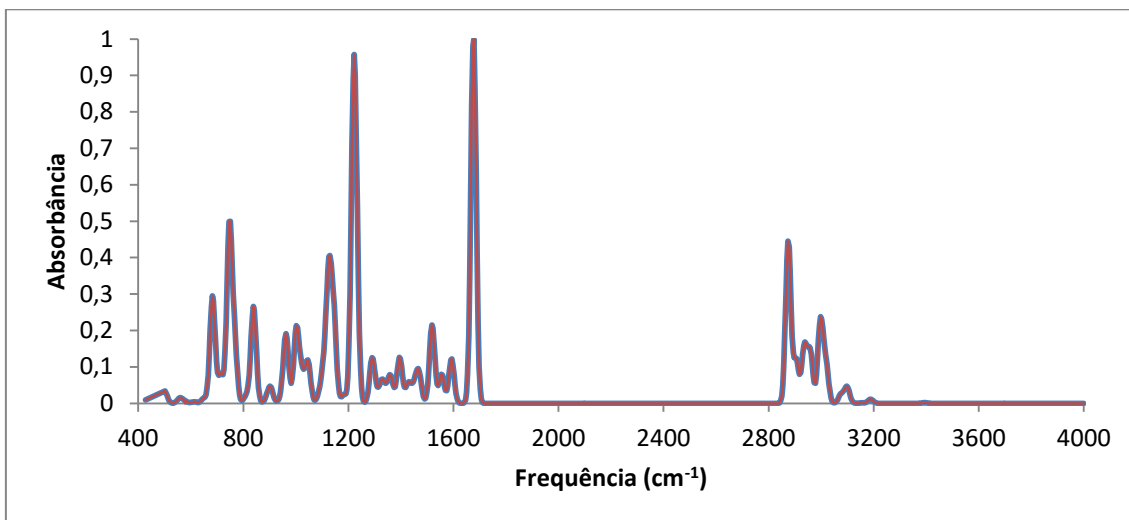


Figura 25: Sobreposição dos espectros de IV calculado para as catinonas análogas a 5-MAPB com B3LYP/TZVP em R(azul) e S(vermelho)

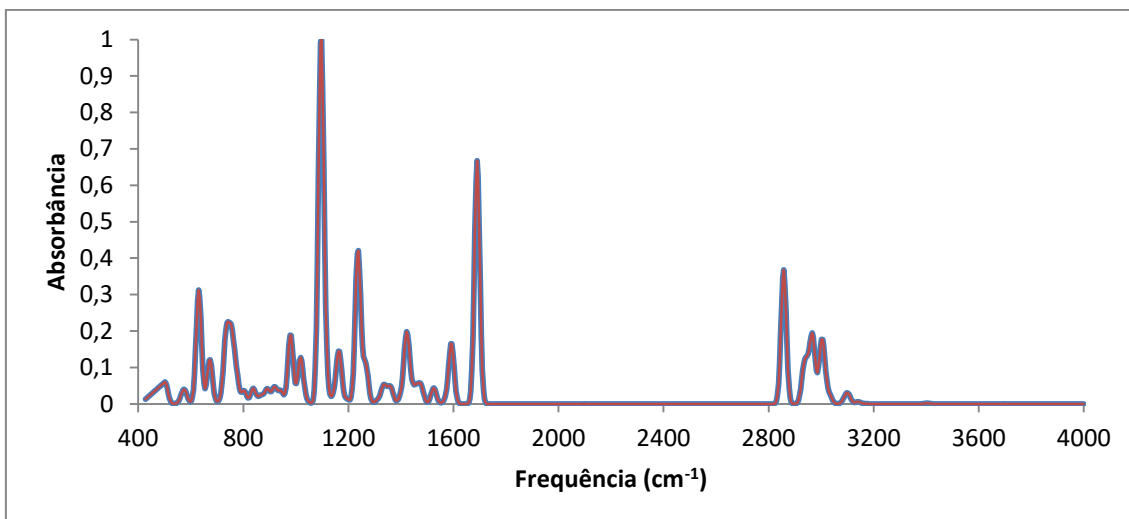


Figura 26: Sobreposição dos espectros de IV calculado para as catinonas análogas a 6-MAPB com B3LYP/TZVP em R(azul) e S(vermelho)

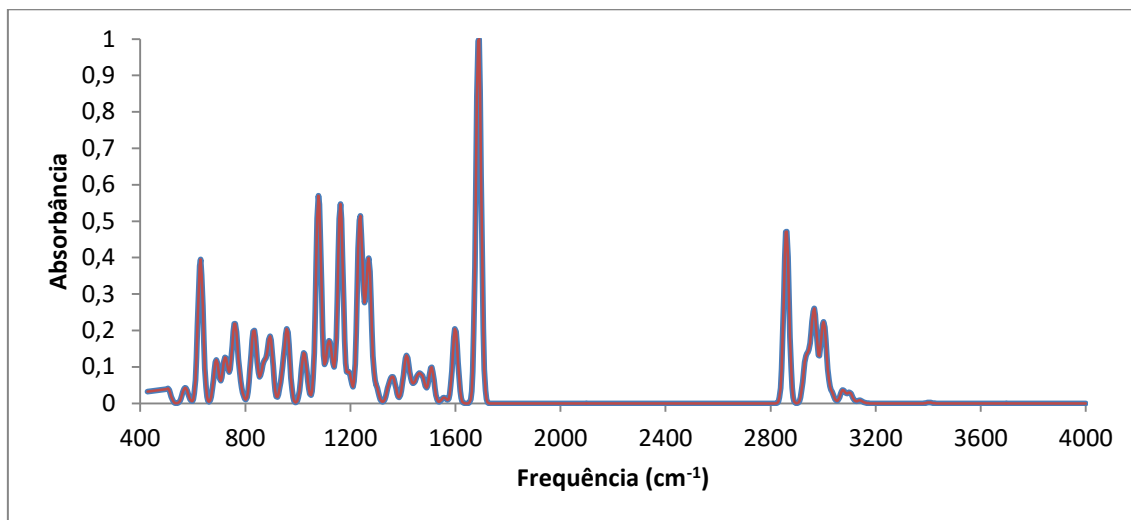
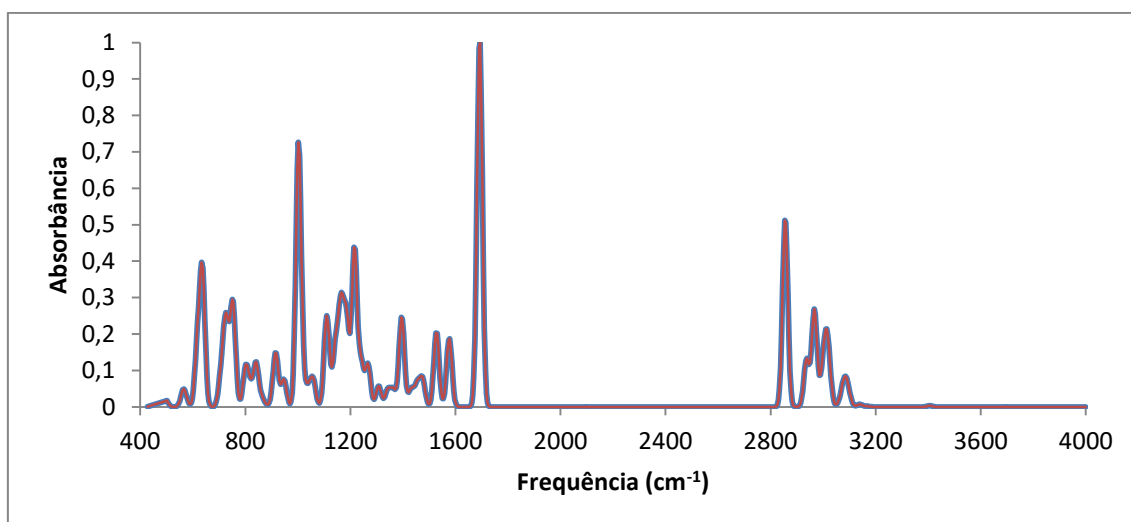


Figura 27: Sobreposição dos espectros de IV calculado para as catinonas análogas a 7-MAPB com B3LYP/TZVP em R(azul) e S(vermelho)



Em todos os casos das catinonas, os picos com maiores intensidades são os de aproximadamente: aproximadamente 800 cm^{-1} referente a ligação C-O-C, $1000\text{-}1200\text{ cm}^{-1}$ representado a ligação C-N alifática, $1400\text{-}1500\text{ cm}^{-1}$ CH_2 e CH_3 assimétricos, 1700 cm^{-1} referente a ligação C=O, $2900\text{-}3000\text{ cm}^{-1}$ referentes a ligação N-H.^{89,113}

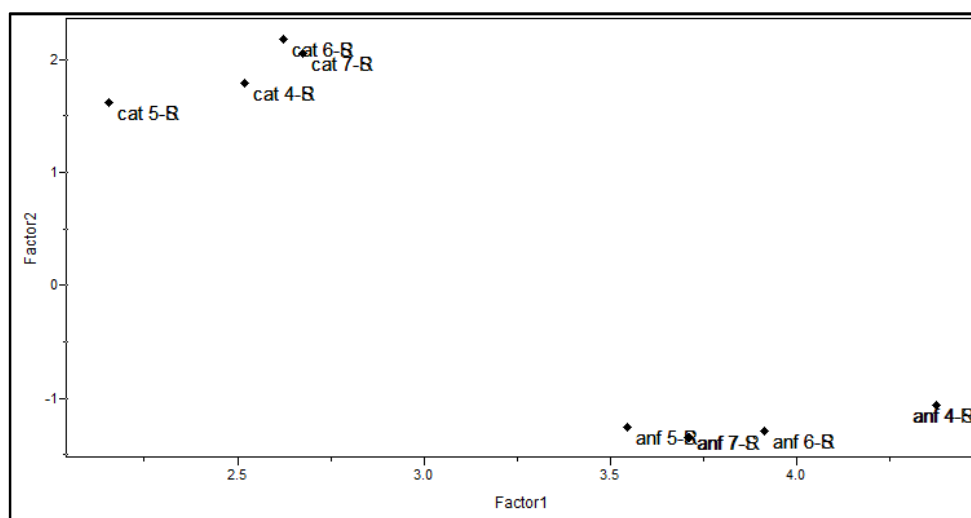
Como no caso anterior, as moléculas estudadas possuem os mesmos átomos e tipos de ligações, conseqüentemente os espectros serão similares.

Para todos os isômeros de posição e ópticos para anfetaminas e catinonas foi realizada uma PCA para a verificação não supervisionada e SIMCA para a classificação. A Figura 28 mostra que em duas PCs (Factors) é possível obter com

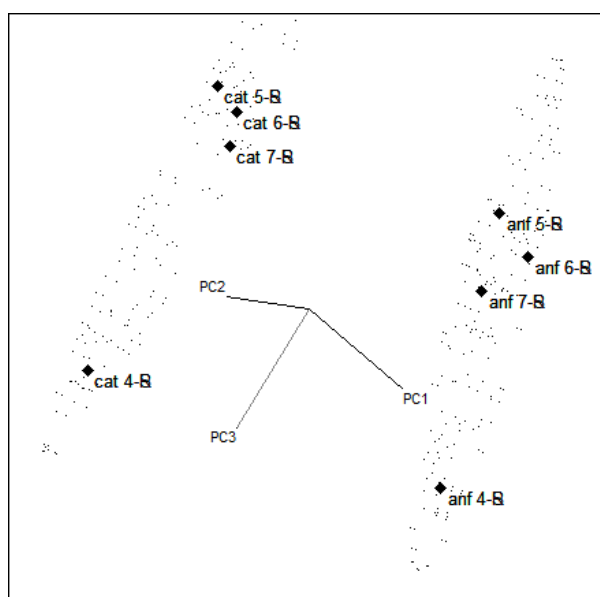
segurança a separação do grupo de anfetaminas e catinonas, bem como entre seus isômeros de posição. Os isômeros ópticos estão sobrepostos, mostrando que não há diferença nas propriedades para cada par.

A SIMCA foi eficiente em classificar cada grupo, uma vez que nenhuma classificação errada foi encontrada. Além disso, nos parâmetros de separação de classes, tem-se que o resíduo interclasses é menor de uma classe para ela mesma e a distância entre classes distintas é diferente de zero.

Figura 28: Classificação feita por (a) PCA e (b) SIMCA a partir dos dados de IV para os isômeros ópticos e de posição da n-MAPB e das catinonas análogas



(a)



(b)

Tabela 3: Resultado da análise utilizando a SIMCA para predição das amostras de infravermelho

Classificações erradas (<i>Misclassifications</i>)			
	Classe 1 (Pred.)	Classe 2 (Pred.)	Amostras não classificadas
Classe 1 (Orig.)	8	0	0
Classe 2 (Orig.)	0	8	0
Resíduo interclasses			
	Classe 1	Classe 2	
Classe 1	0.02	0.13	
Classe 2	0.11	0.00	
Distância interclasses			
	Classe 1	Classe 2	
Classe 1	0	7.50	
Classe 2	7.50	0	

2.3.3 Espectros de dicroísmo circular vibracional

O espectro de infravermelho teve um comportamento idêntico para as conformações R e S, pois como dito acima, a espectroscopia de infravermelho se baseia nas frequências de vibrações das moléculas¹¹⁵, porém o espectro de DCV deve apresentar um comportamento diferente. Isso ocorre pois os enantiômeros absorvem a luz circularmente polarizada dependendo do sentido de polarização, sendo contrárias uma a outra.⁹¹

Os espectros de DCV foram gerados com os dados de frequência e força rotacional obtidos dos *outputs*. Utilizando a Gaussiana e do fator de correção para o método eles foram plotados no Microsoft Excel.

Para uma melhor visualização e interpretação dos dados, os espectros do isômero 5 foram sobrepostos em todos os métodos calculados (Figuras 29-34).

Figura 29: Sobreposição dos espectros de DCV calculados para a 5-MAPB com B3LYP/TZVP em R(azul) e S(vermelho)

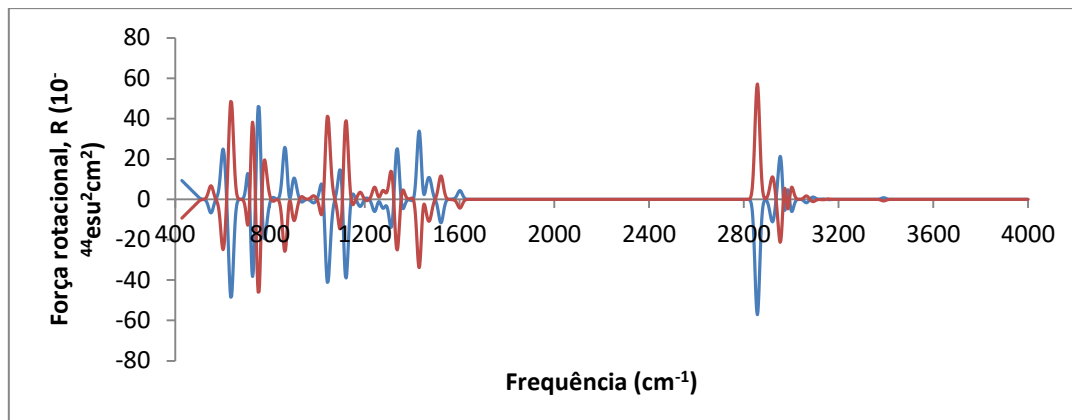


Figura 30: Sobreposição dos espectros de DCV calculados para a 5-MAPB com CAMB3LYP/TZVP em R(azul) e S(vermelho)

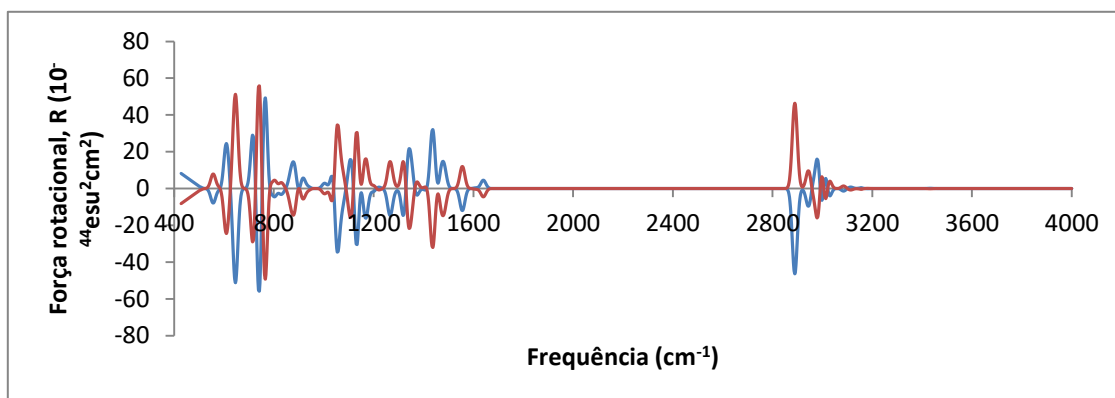


Figura 31: Sobreposição dos espectros de DCV calculados para a 5-MAPB com B3PW91/TZVP em R(azul) e S(vermelho)

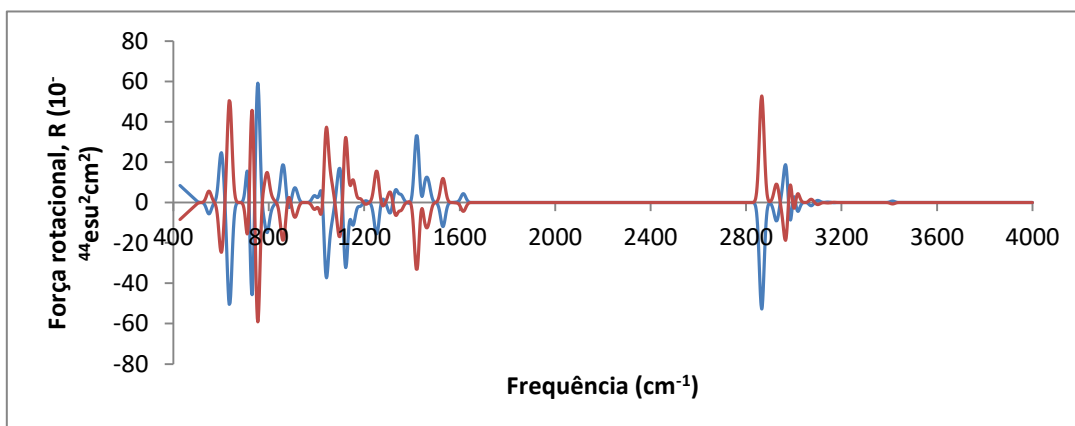


Figura 32: Sobreposição dos espectros de DCV calculados para a cationona referente a 5-MAPB com B3LYP/TZVP em R(azul) e S(vermelho)

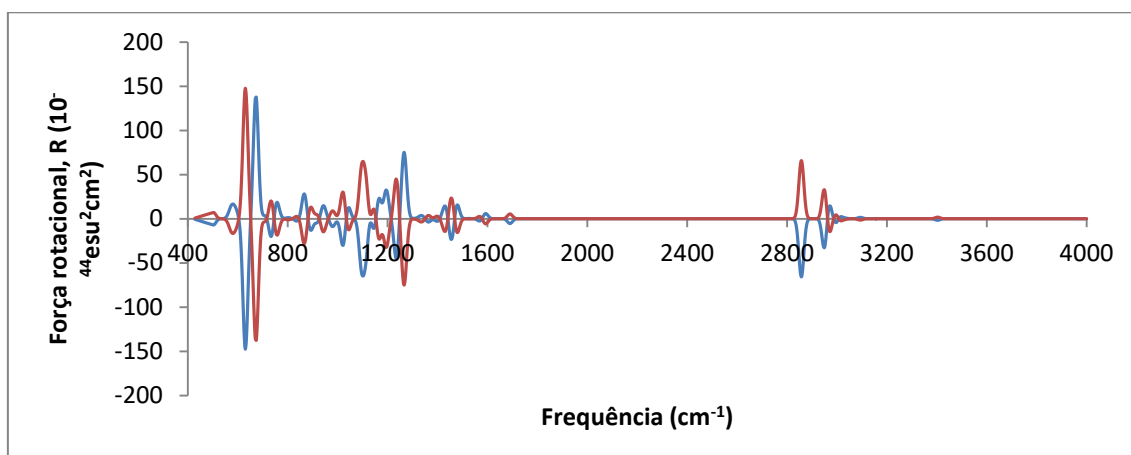


Figura 33: Sobreposição dos espectros de DCV calculados para a cationona referente a 5-MAPB com CAMB3LYP/TZVP em R(azul) e S(vermelho)

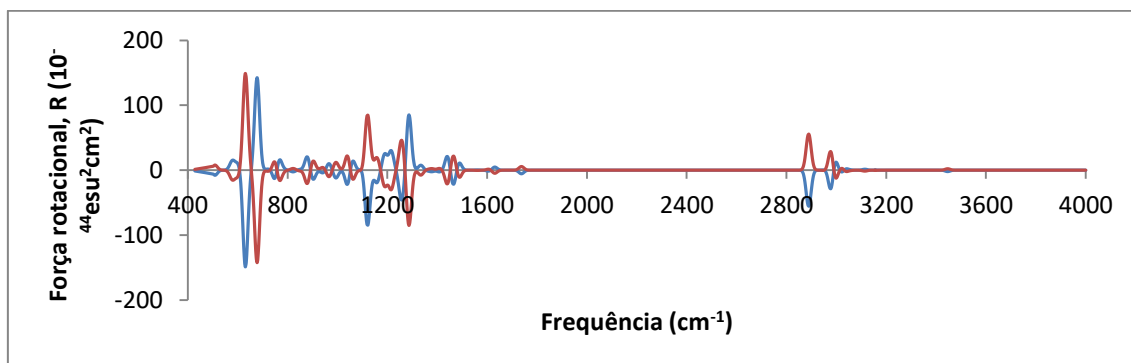
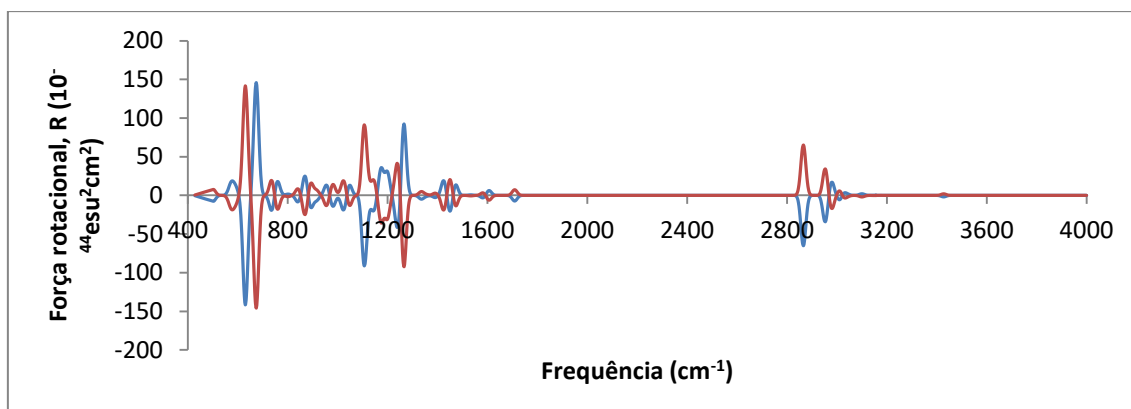


Figura 34: Sobreposição dos espectros de DCV calculados para para a cationona referente a 5-MAPB com B3PW91/TZVP em R(azul) e S(vermelho)



Os espectros de DCV foram simétricos para os enantiômeros da 4-MAPB, 5-MAPB, 6-MAPB e 7-MAPB, conseguindo assim diferenciá-los, o que não foi possível na espectroscopia de IV.

Abaixo (Figura 35-38) a representação das sobreposições dos espectros de DCV calculados em diferentes métodos com a mesma base para o isômero 5, os espectros individuais podem ser encontrados no Anexo C.

Figura 35: Sobreposição do DCV para a 5-MAPB R calculado com B3LYP, CAMB3LYP e B3PW91 com a base TZVP

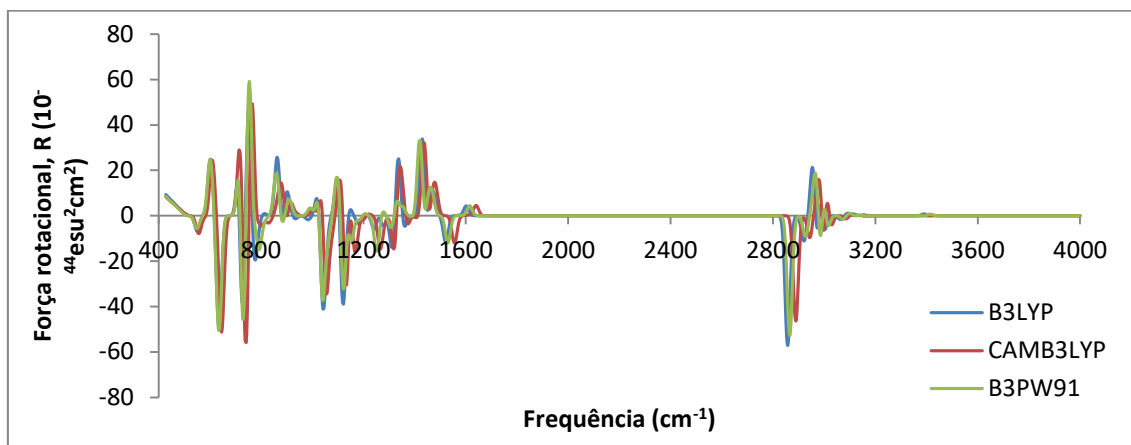


Figura 36: Sobreposição do DCV para a 5-MAPB S calculado com B3LYP, CAMB3LYP e B3PW91 com a base TZVP

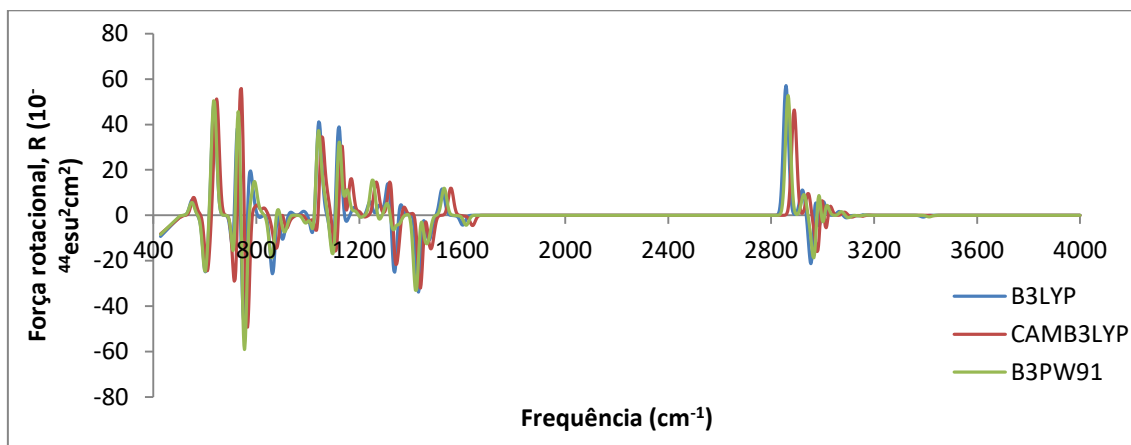


Figura 37: Sobreposição do DCV para a catinona análoga a 5-MAPB R calculado com B3LYP, CAMB3LYP e B3PW91 com a base TZVP

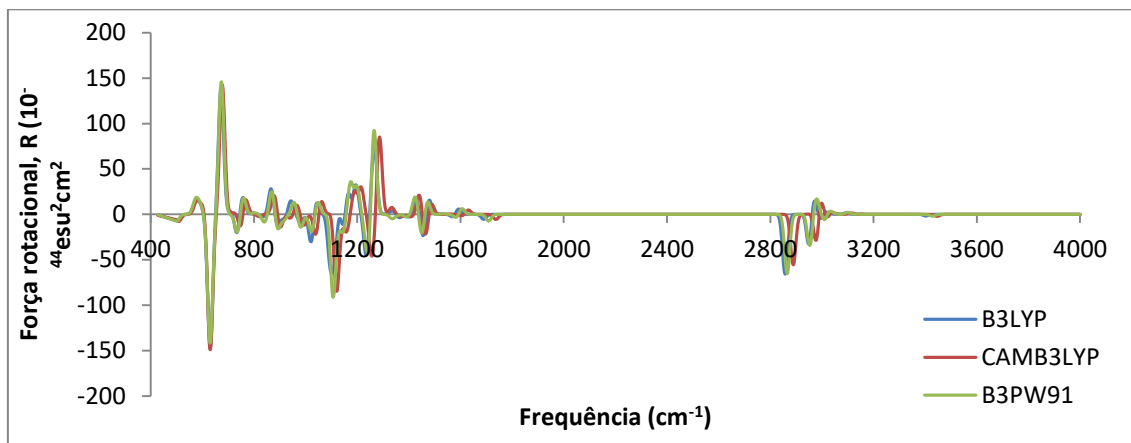
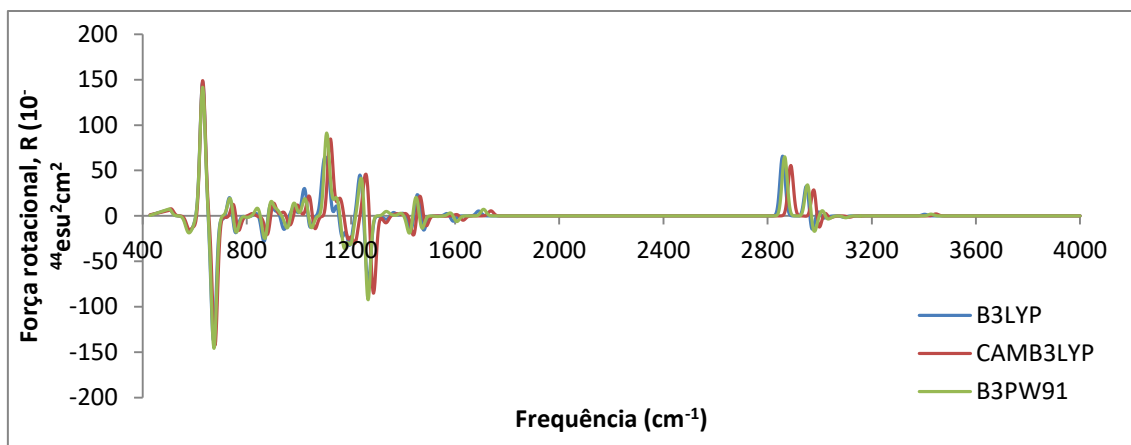
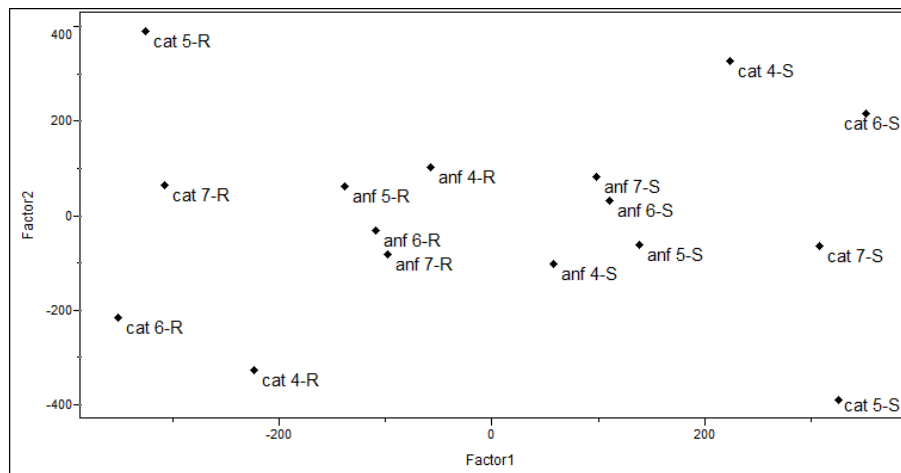


Figura 38: Sobreposição do DCV para a catinona análoga a 5-MAPB S calculado com B3LYP, CAMB3LYP e B3PW91 com a base TZVP

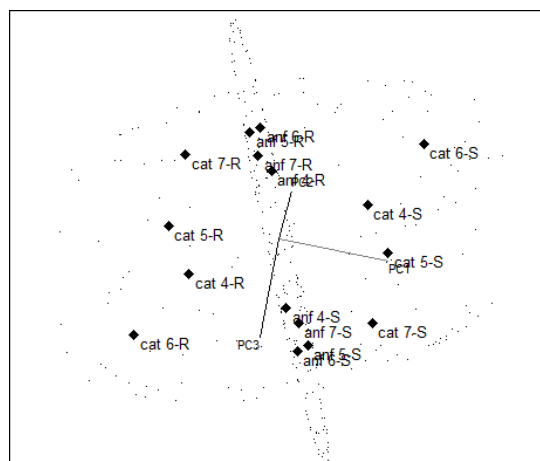


Foi realizada uma PCA com todos os dados dos espectros de dicroísmo circular vibracional, tanto da n-MAPB quanto das catinonas correspondentes. A SIMCA foi utilizada para validar a classificação dos dois grupos de substâncias. Os resultados estão separados por cada método computacional. Observa-se que nos três métodos foi possível a separação tanto dos isômeros ópticos quanto dos de posição. Pelos valores encontrados para resíduos e distâncias interclasses, observa-se, ainda, que os três procedimentos de cálculo possuíram sensibilidade semelhante para esse grupo de estudo. Dessa maneira, todos os métodos de DFT estudados são equivalentes e geram resultados semelhantes.

Figura 39: (a) PCA e (a) SIMCA calculadas a partir dos dados de DCV para os isômeros ópticos e de posição da n-MAPB e das catinonas análogas pelo B3LYP



(a)

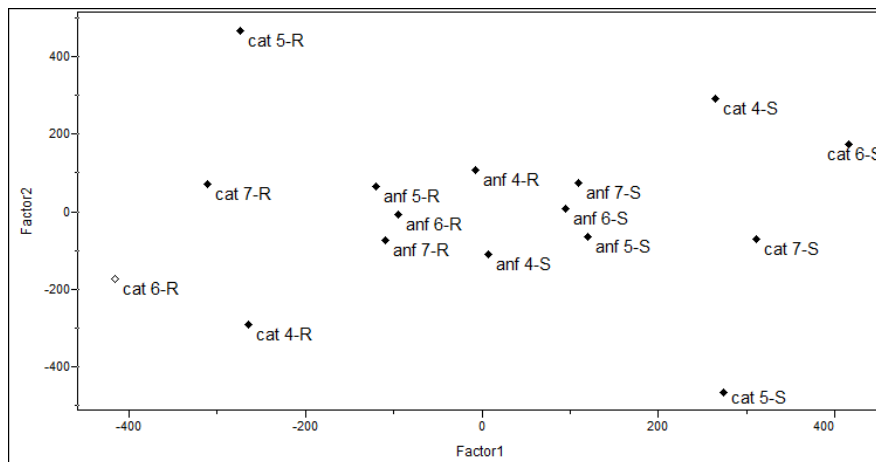


(b)

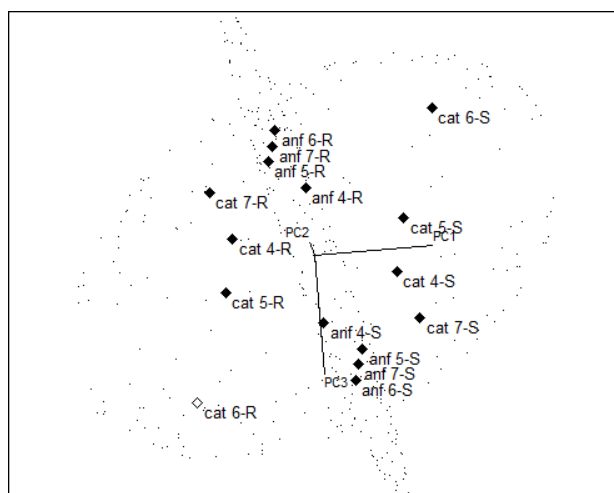
Tabela 4: Resultado da análise utilizando a SIMCA para predição das amostras de DCV calculadas com B3LYP

Classificações erradas (<i>Misclassifications</i>)			
	Classe 1 (Pred.)	Classe 2 (Pred.)	Amostras não classificadas
Classe 1 (Orig.)	8	0	0
Classe 2 (Orig.)	0	8	0
Resíduo interclasses			
	Classe 1	Classe 2	
Classe 1	3.43	8.37	
Classe 2	14.82	6.54	
Distância interclasses			
	Classe 1	Classe 2	
Classe 1	0	1.31	
Classe 2	1.31	0	

Figura 40: (a) PCA e (a) SIMCA calculadas a partir dos dados de DCV para os isômeros ópticos e de posição da n-MAPB e das cationas análogas pelo B3PW91



(a)

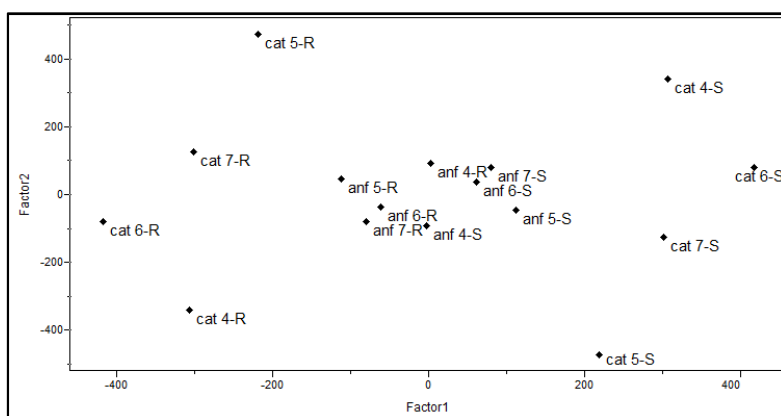


(b)

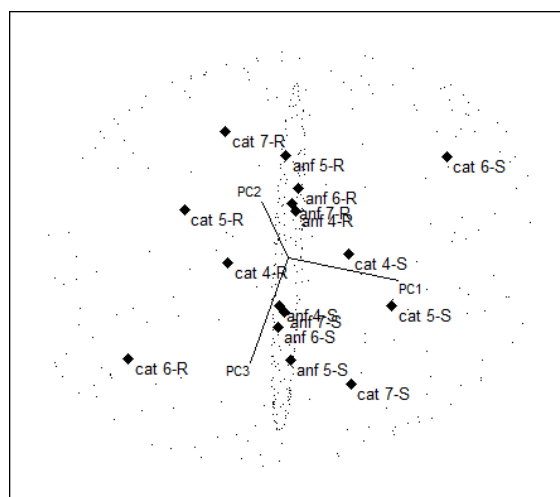
Tabela 5: Resultado da análise utilizando a SIMCA para predição das amostras de DCV calculadas com B3PW91

Classificações erradas (<i>Misclassifications</i>)			
	Classe 1 (Pred.)	Classe 2 (Pred.)	Amostras não classificadas
Classe 1 (Orig.)	8	0	0
Classe 2 (Orig.)	0	8	0
Resíduo interclasses			
	Classe 1	Classe 2	
Classe 1	3.40	8.42	
Classe 2	15.37	6.52	
Distância interclasses			
	Classe 1	Classe 2	
Classe 1	0	1.39	
Classe 2	1.39	0	

Figura 41: (a) PCA e (a) SIMCA calculadas a partir dos dados de DCV para os isômeros ópticos e de posição da n-MAPB e das catinonas análogas pelo CAM-B3LYP



(a)



(b)

Tabela 6: Resultado da análise utilizando a SIMCA para predição das amostras de DCV calculadas com CAMB3LYP

Classificações erradas (<i>Misclassifications</i>)			
	Classe 1 (Pred.)	Classe 2 (Pred.)	Amostras não classificadas
Classe 1 (Orig.)	8	0	0
Classe 2 (Orig.)	0	8	0
Resíduo interclasses			
	Classe 1	Classe 2	
Classe 1	3.87	7.93	
Classe 2	15.41	6.50	
Distância interclasses			
	Classe 1	Classe 2	
Classe 1	0	1.29	
Classe 2	1.29	0	

2.3.4 Espectros Raman

As posições de grupo encontradas para o Raman são similares as que são encontradas para o infravermelho, pois as duas técnicas se baseiam na mesma diferença do nível de energia vibracional. Porém as intensidades das bandas se diferem, já que na espectroscopia de infravermelho a absorção ocorre devido a variação do momento de dipolo e na espectroscopia de Raman o espalhamento ocorre devido a variação da polarizabilidade.^{89,117}

Os espectros Raman foram gerados com os dados de frequência e o espalhamento Raman obtidos dos outputs, utilizando a Gaussiana e o fator de correção para o método. As sobreposições dos espectros das anfetaminas apresentam-se nas Figuras 42-45, os espectros individuais podem ser encontrados no Anexo D.

Figura 42: Sobreposição dos espectros RAMAN calculados para 4-MAPB com B3LYP/TZVP em R(azul) e S(vermelho)

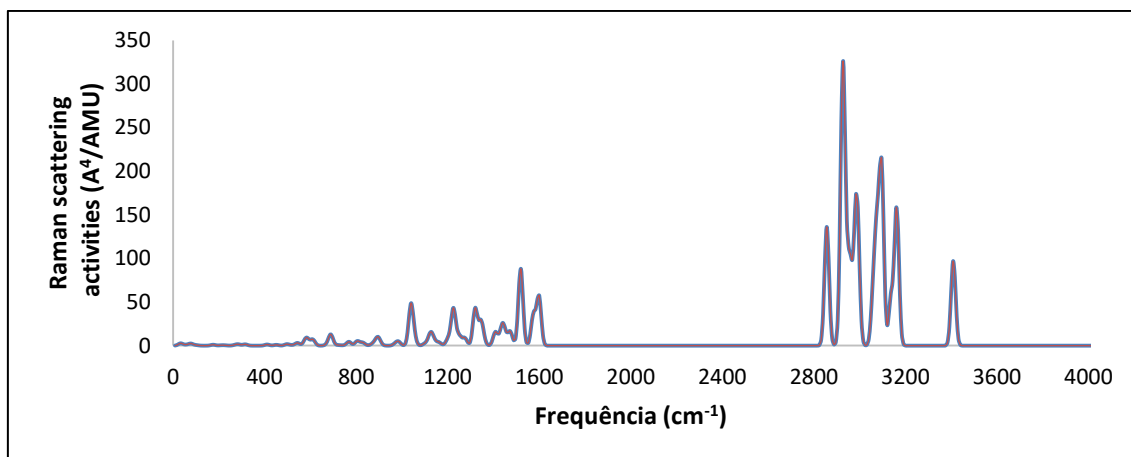


Figura 43: Sobreposição dos espectros RAMAN calculados para 5-MAPB com B3LYP/TZVP em R(azul) e S(vermelho)

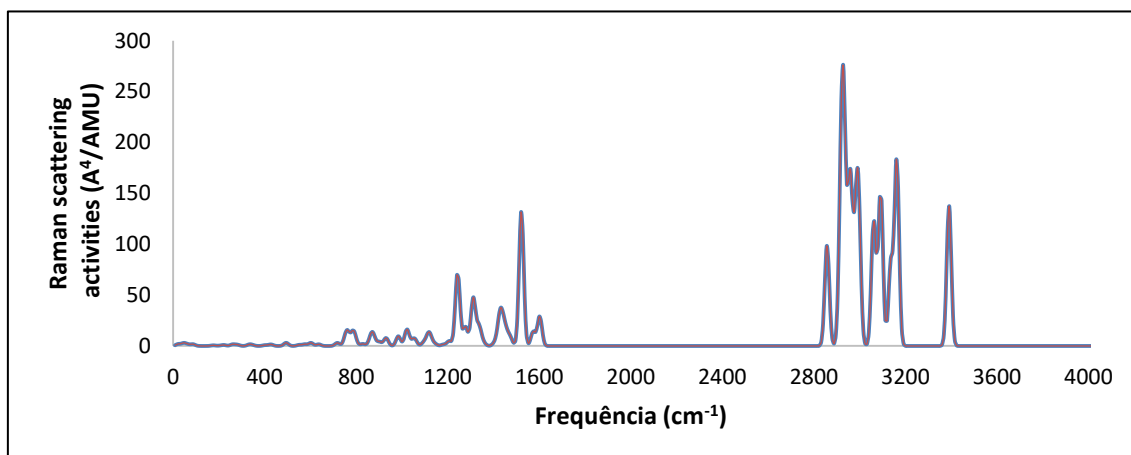


Figura 44: Sobreposição dos espectros RAMAN calculados para 6-MAPB com B3LYP/TZVP em R(azul) e S(vermelho)

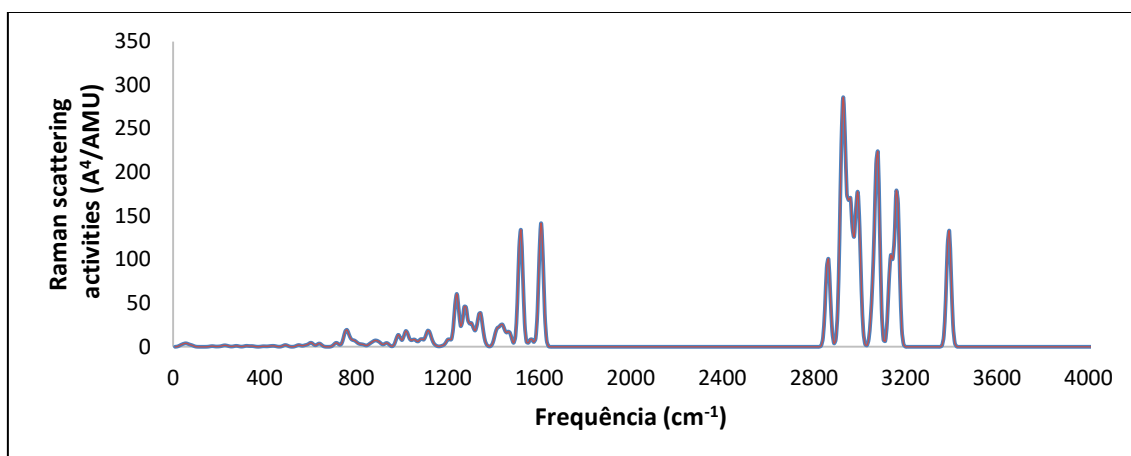
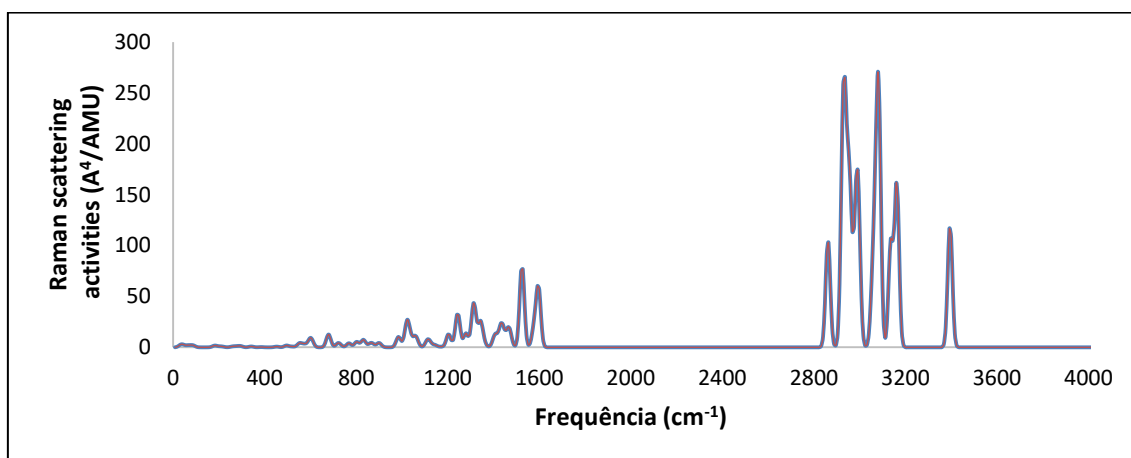


Figura 45: Sobreposição dos espectros RAMAN calculados para 7-MAPB com B3LYP/TZVP em R(azul) e S(vermelho)



Analisando os espectros obtidos percebe-se uma similaridade de frequência nas regiões com picos, sendo o espalhamento Raman diferente. Em todos os espectros os pode-se observar as seguintes regiões de espalhamento: 3400 cm^{-1} referente a ligação N-H, $2800\text{-}3200\text{ cm}^{-1}$ referente a ligação C-H, $1400\text{-}1500\text{ cm}^{-1}$ que se relaciona a CH_2 e CH_3 assimétricos, aproximadamente 1200 cm^{-1} que se refere a C-N alifático e aproximadamente 1000 cm^{-1} referente a vibração C-C do anel aromático.^{113,118}

Encontram-se abaixo as sobreposições dos espectros Raman dos isômeros ópticos para cada posição correspondentes as cationas análogas (Figuras 46-49). Os espectros individuais podem ser encontrados no Anexo D.

Figura 46: Sobreposição dos espectros RAMAN calculados para a cationa análoga a 4-MAPB com B3LYP/TZVP em R(azul) e S(vermelho)

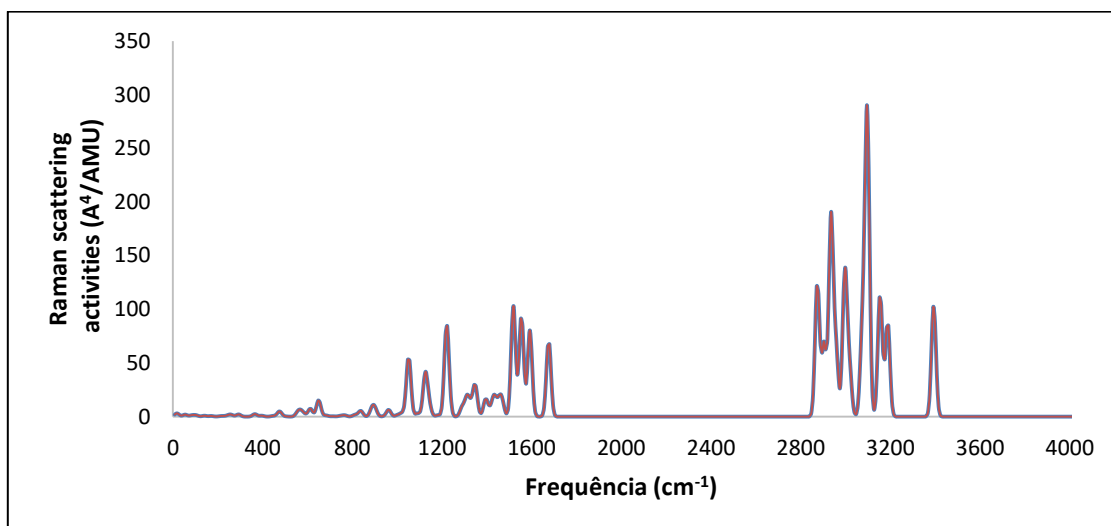


Figura 47: Sobreposição dos espectros RAMAN calculados para a cationa análoga a 5-MAPB com B3LYP/TZVP em R(azul) e S(vermelho)

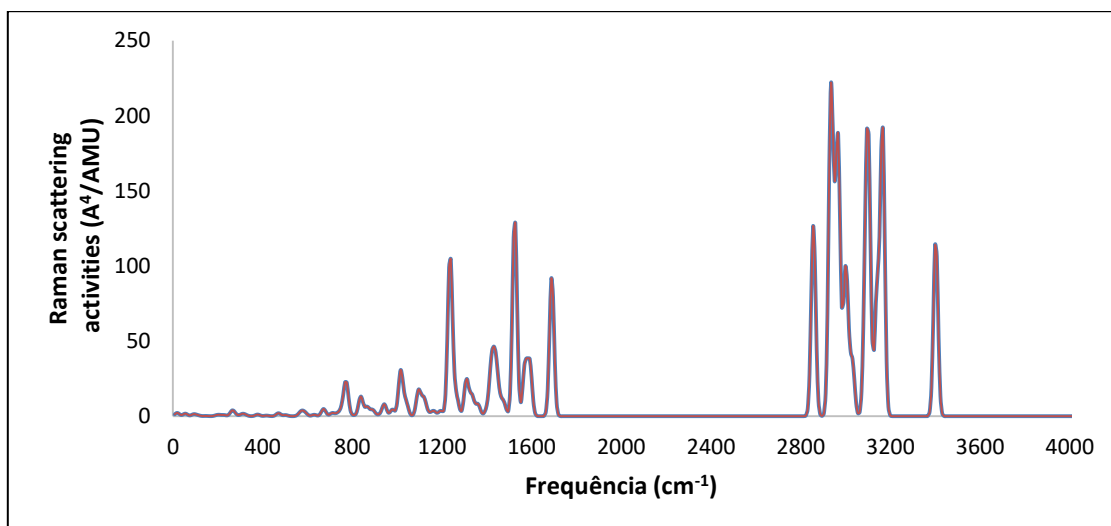


Figura 48: Sobreposição dos espectros RAMAN calculados para a catinona análoga a 6-MAPB com B3LYP/TZVP em R(azul) e S(vermelho)

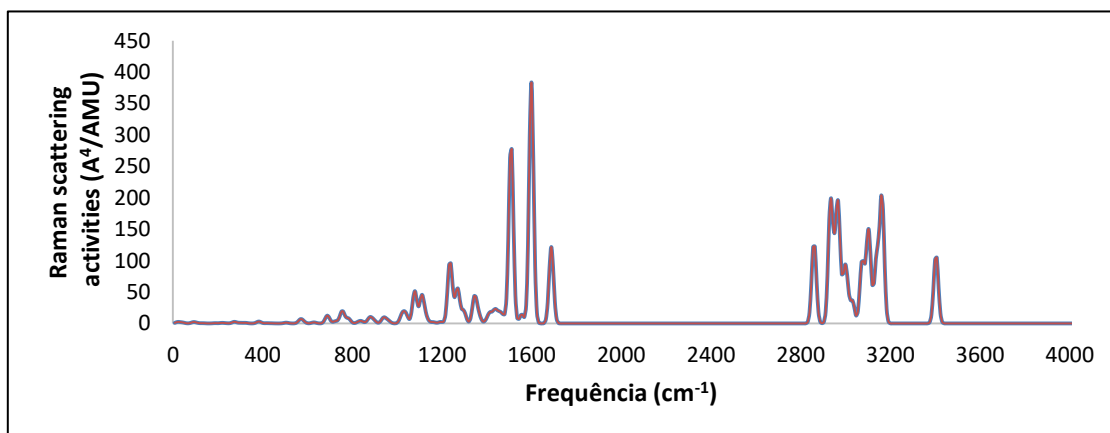
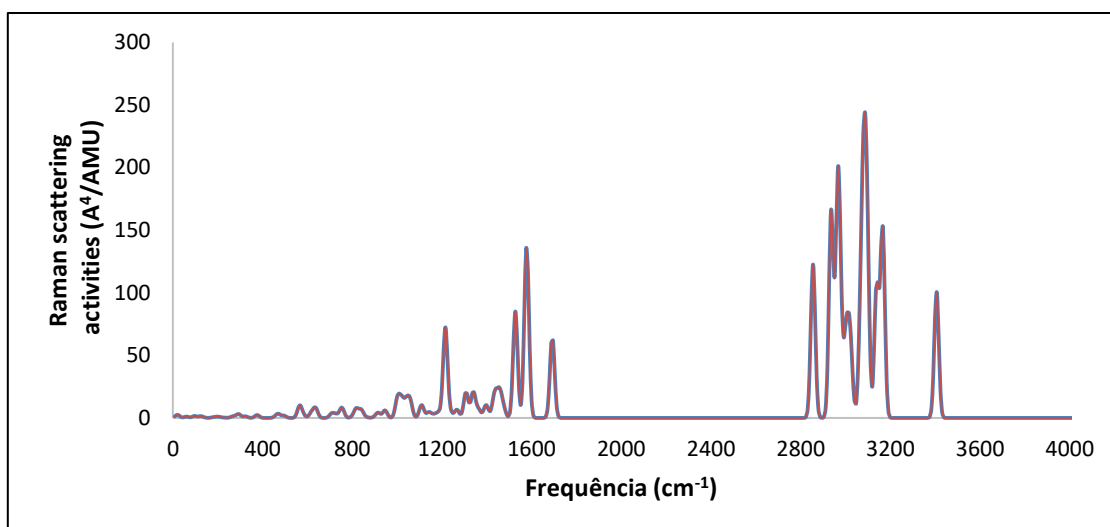


Figura 49: Sobreposição dos espectros RAMAN calculados para a catinona análoga a 7-MAPB com B3LYP/TZVP em R(azul) e S(vermelho)

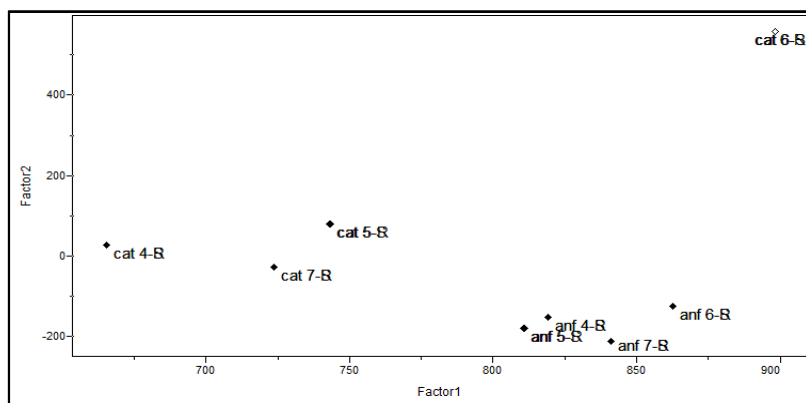


Para as catinonas análogas, os espectros obtidos também são semelhantes nas frequências das regiões de espalhamento, pode-se observar as regiões em: 3400 cm^{-1} referente a ligação N-H, $2800\text{-}3200\text{ cm}^{-1}$ referente a ligação C-H, 1700 cm^{-1} referente a ligação dupla C e O, $1400\text{-}1500\text{ cm}^{-1}$ que se relaciona a CH_2 e CH_3 assimétricos, aproximadamente 1200 cm^{-1} que se refere a C-N alifático e aproximadamente 1000 cm^{-1} referente a vibração C-C do anel aromático.^{113,118}

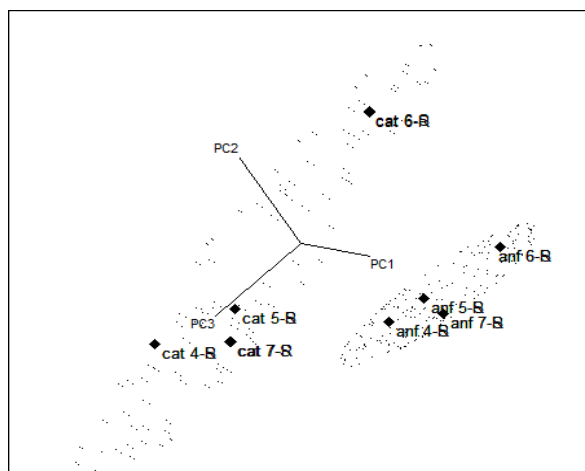
Foi realizada uma PCA com todos os dados dos espectros Raman das anfetaminas e das catinonas (Figura 50). A SIMCA foi feita para verificar a separação de classes. Nos dois casos observamos que há uma maior dispersão para as catinonas do que para as anfetaminas. A SIMCA mostra que não há classificação errônea para as

classes e os valores de resíduos e distâncias interclasses confirmam os parâmetros necessários para a diferenciação.

Figura 50: (a) PCA e (a) SIMCA calculadas a partir dos dados de RAMAN para os isômeros ópticos e de posição da n-MAPB e das catinonas análogas pelo B3LYP



(a)



(b)

Tabela 7: Resultado da análise utilizando a SIMCA para predição das amostras de RAMAN calculadas com B3LYP

Classificações erradas (<i>Misclassifications</i>)			
	Classe 1 (Pred.)	Classe 2 (Pred.)	Amostras não classificadas
Classe 1 (Orig.)	8	0	0
Classe 2 (Orig.)	0	8	0
Resíduo interclasses			
	Classe 1	Classe 2	
Classe 1	3.71	15.58	
Classe 2	17.78	6.05	
Distância interclasses			
	Classe 1	Classe 2	
Classe 1	0	2.33	
Classe 2	2.33	0	

2.3.5 RMN

A partir dos cálculos, foram obtidas as seguintes equações da reta e R^2 :

Tabela 8: Etapas do cálculo da correção do RMN

	Equação da reta	R^2
	Grupo teste	Grupo prova
Carbono	$y = 1,0358x + 6,4538$	0,9971
Hidrogênio	$y = 1,006x + 0,1608$	0,9563

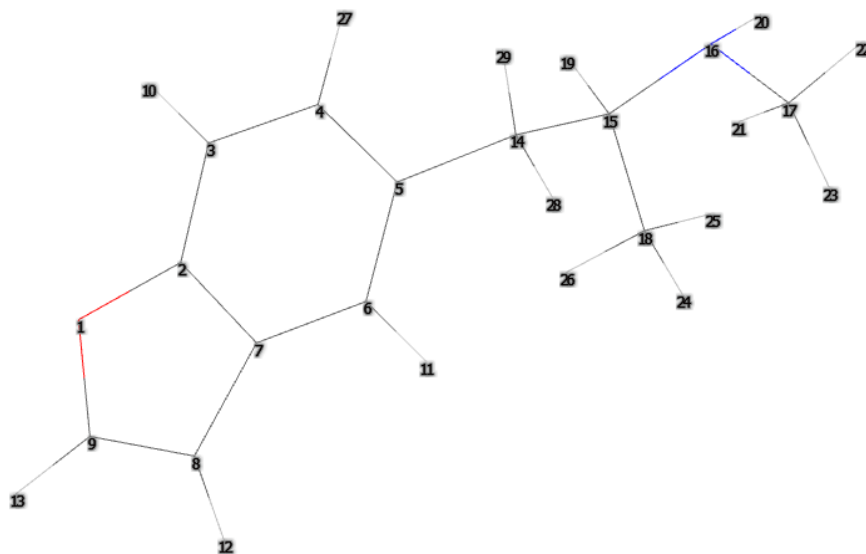
y= Valor corrigido;

x= Valor médio TMS – valor calculado.

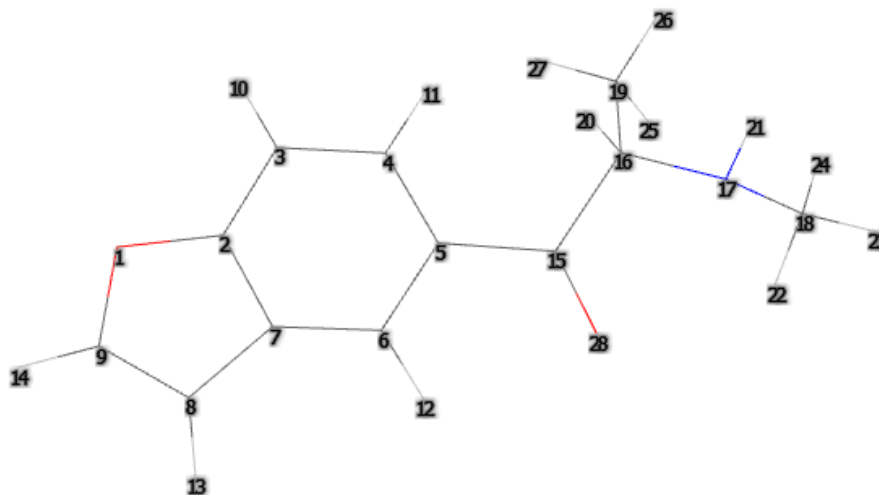
Analisando os valores obtidos para R^2 observou-se que a correção foi eficaz, sendo assim ela foi aplicada ao grupo de moléculas estudadas. Com os valores corrigidos foram gerados gráficos de deslocamento para o carbono 13 e para o hidrogênio das anfetaminas (Figuras 52 e 53) e das catinonas (Figuras 54 e 55).

As moléculas foram enumeradas como o demonstrado na Figura 51, para as catinonas os hidrogênios 28 e 29 são ausentes.

Figura 51: Demonstração da enumeração representada pela 5-MAPB R a) e catinona análoga a 5-MAPB R b)



a)



b)

Os deslocamentos obtidos para as moléculas são similares, para uma simplificação na análise dos dados, os picos referentes aos deslocamentos e os átomos atribuídos^{93,119} estão relacionados nas Tabelas 9 e 10.

Figura 52: Deslocamento químico do carbono para as anfetaminas

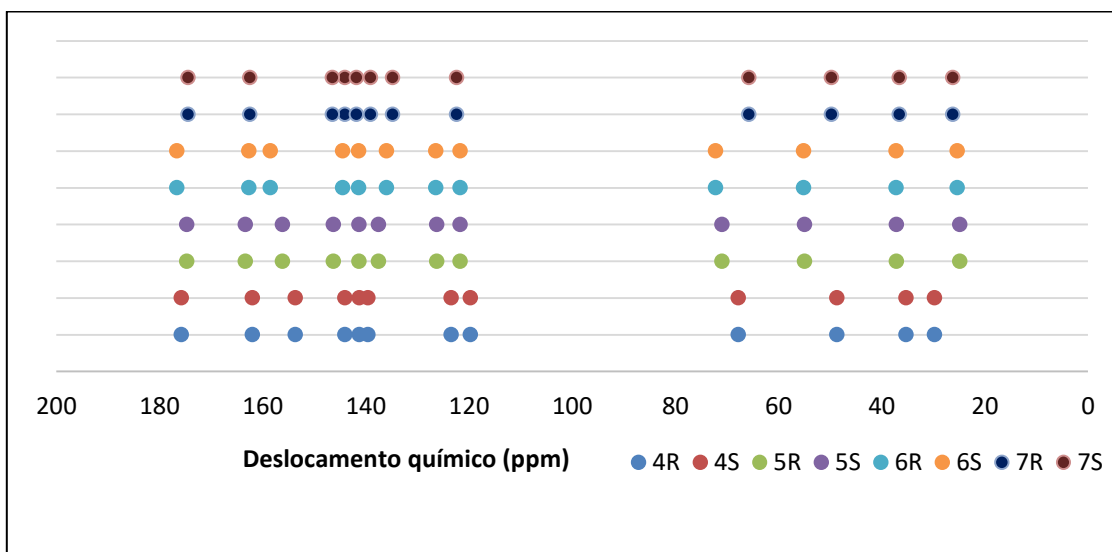


Figura 53: Deslocamento químico do hidrogênio para as anfetaminas

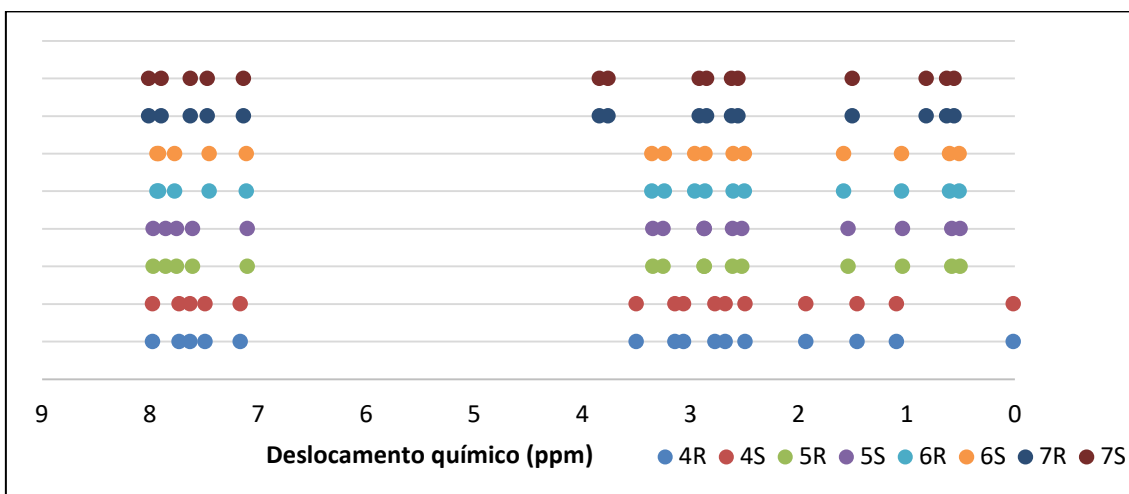


Figura 54: Deslocamento químico do carbono para as catinonas

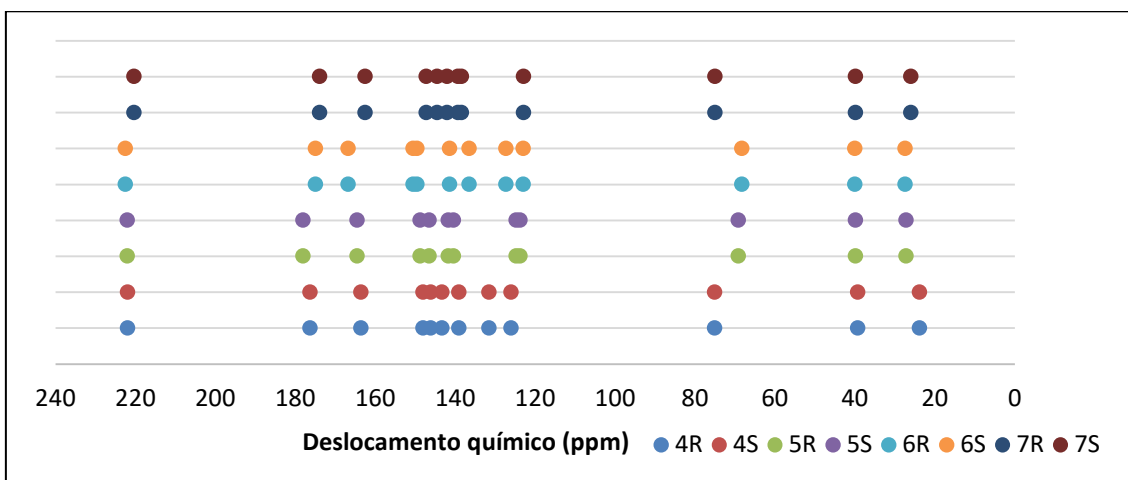


Figura 55: Deslocamento químico do hidrogênio para as catinonas

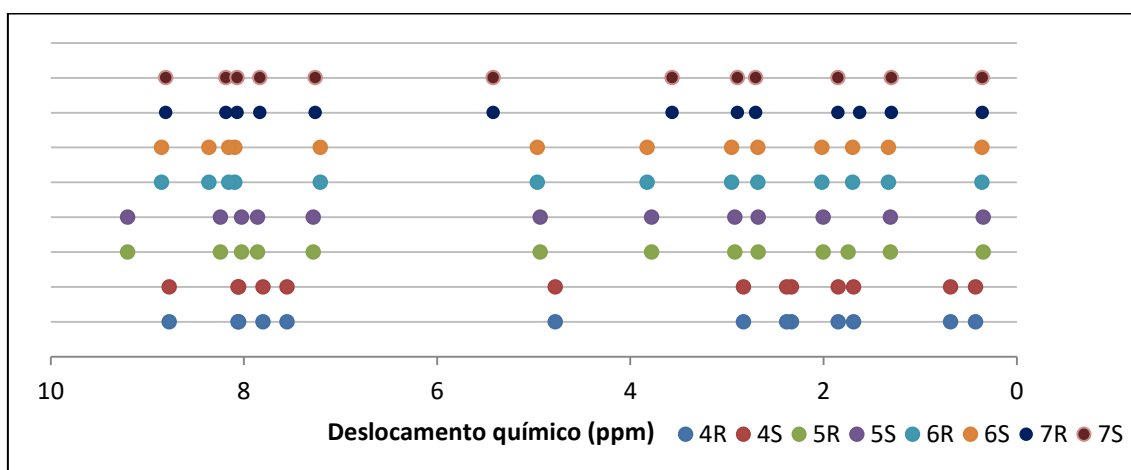


Tabela 9: Atribuições dos deslocamentos do carbono no RMN para as anfetaminas e catinonas

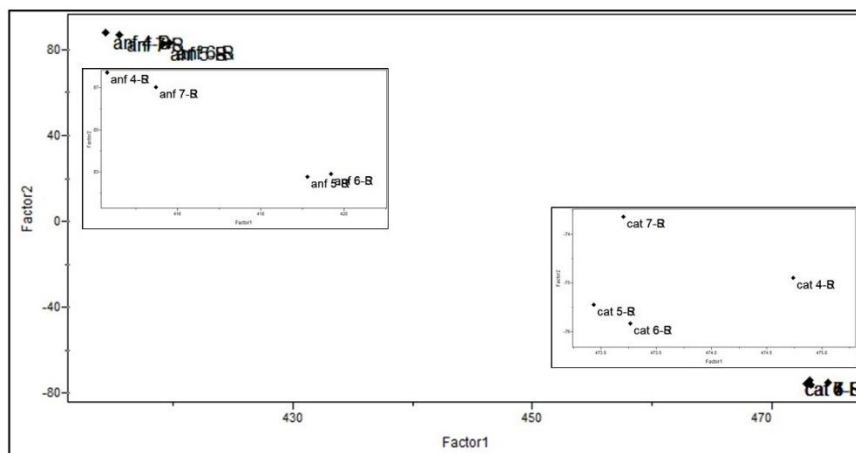
Deslocamento (ppm)	Atribuição do carbono 13	Anfetamina	Catinona
220	Carbono da carbonila	Ausente	Presente
180-120	Carbono do anel aromático	Presente	Presente
150-120	Carbono ligado duplamente a outro carbono	Presente	Presente
80-60	Carbono ligado ao oxigênio	Presente	Presente
70-30	Carbono ligado ao nitrogênio	Presente	Presente
40-20	Carbono do grupo metila	Presente	Presente

Tabela 10: Atribuições dos deslocamentos do hidrogênio no RMN para as anfetaminas e catinonas

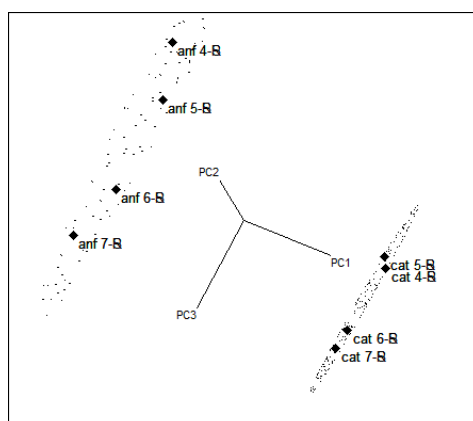
Deslocamento (ppm)	Atribuição do hidrogênio	Anfetamina	Catinona
8,0-9,0	Hidrogênio mais próximo da carbonila e ligado ao anel aromático	Ausente	Presente
8,0-7,0	Hidrogênio do anel aromático	Presente	Presente
5,5-4,5	Hidrogênio ligado ao carbono mais próximo da carbonila	Ausente	Presente
3,0-4,0	Hidrogênio ligado ao nitrogênio	Presente	Presente
2,9-2,0	Hidrogênio ligado ao mesmo carbono que está ligado ao nitrogênio	Presente	Presente
2,5-1,5	Hidrogênio ligado ao nitrogênio	Presente	Presente
1,3-0,7	Hidrogênios do grupo metila	Presente	Presente

A PCA para os carbonos mostrou a clara separação entre os grupos. Uma aproximação da imagem foi feita em cada caso, mostrando que os diferentes isômeros de posição também mostraram diferenças. A SIMCA mostrou uma maior dispersão dos dados para anfetaminas do que para catinonas. Entre os grupos não houve nenhum erro de classificação, e os parâmetros de resíduos e distâncias interclasses também foram satisfatórios. Para o RMN de hidrogênios observa-se a PCA apresentou um distanciamento de um dos isômeros ópticos das anfetaminas. A classificação, no entanto, foi confirmada pela SIMCA. Observa-se que os valores de resíduos e distâncias interclasses são menores que aqueles encontrados no caso dos carbonos, apesar de ainda serem adequados.

Figura 56: (a) PCA e (a) SIMCA calculadas a partir dos dados de RMN de carbono para os isômeros ópticos e de posição da n-MAPB e das catinonas análogas



(a)

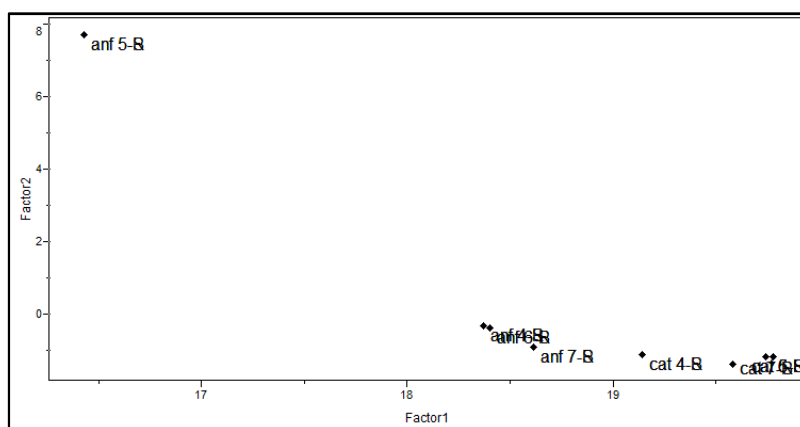


(b)

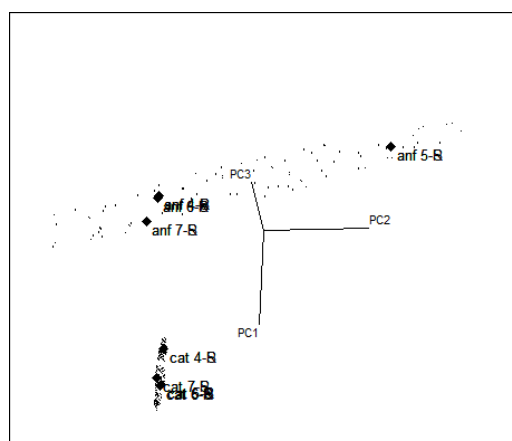
Tabela 11: Resultado da análise utilizando a SIMCA para predição das amostras de RMN de carbono

Classificações erradas (<i>Misclassifications</i>)			
	Classe 1 (Pred.)	Classe 2 (Pred.)	Amostras não classificadas
Classe 1 (Orig.)	8	0	0
Classe 2 (Orig.)	0	8	0
Resíduo interclasses			
	Classe 1	Classe 2	
Classe 1	3,25	49,62	
Classe 2	54,00	0,84	
Distância interclasses			
	Classe 1	Classe 2	
Classe 1	0	20,86	
Classe 2	20,86	0	

Figura 57: (a) PCA e (a) SIMCA calculadas a partir dos dados de RMN de hidrogênio para os isômeros ópticos e de posição da n-MAPB e das catinonas análogas



(a)



(b)

Tabela 12: Resultado da análise utilizando a SIMCA para predição das amostras de RMN de hidrogênio

Classificações erradas (<i>Misclassifications</i>)			
	Classe 1 (Pred.)	Classe 2 (Pred.)	Amostras não classificadas
Classe 1 (Orig.)	8	0	0
Classe 2 (Orig.)	0	8	0
Resíduo interclasses			
	Classe 1	Classe 2	
Classe 1	0,13	1,80	
Classe 2	1,13	0,16	
Distância interclasses			
	Classe 1	Classe 2	
Classe 1	0	9,40	
Classe 2	9,40	0	

Analisando os resultados, observa-se que o RMN foi capaz de separar as anfetaminas das catinonas, assim como foi possível a diferenciação dos isômeros de posição. Ainda, avaliamos que o RMN de carbono é mais efetivo na separação das classes que o de hidrogênio.

2.4 Conclusões parciais

O objetivo deste capítulo foi avaliar o método *in silico* utilizado para a obtenção de espectros para a n-MAPB, seus isômeros de posição, isômeros ópticos e suas catinonas análogas. Além disso, analisar os diferentes tipos de espectros quanto à diferenciação dos isômeros ópticos e de posição.

A metodologia foi considerada adequada, já que os espectros de infravermelho obtidos foram similares aos experimentais disponíveis e foi possível a identificação de bandas características. As mesmas observações podem ser feitas, para o RAMAN. Nos dois casos, utilizamos uma metodologia *in silico* e validamos para a metodologia experimental por meio de comparação com espectros disponíveis e também por meio da correção por meio da aplicação do fator de escala para o B3LYP/TZVP. Os métodos quimiométricos aplicados ao IV e RAMAN mostraram claramente a diferenciação entre os isômeros de posição bem como entre as anfetaminas e catinonas.

O DCV foi hábil em distinguir os isômeros ópticos, os de posição e também as duas classes de compostos. Nesse caso, pela ausência de dados experimentais optamos por utilizar três tipos diferentes de DFT. Os métodos quimiométricos mostraram que todos eles foram equivalentes, pois valores similares para a classificação supervisionada foi obtida em todos os casos.

No caso dos espectros de RMN a validação foi feita por meio de simulação de conjuntos de teste e de prova, que forneceram o fator de correção para a base utilizada. Tanto os espectros de carbono quanto de hidrogênio foram eficientes em diferenciar isômeros de posição bem como as anfetaminas e catinonas. A análise quimiométrica mostrou que RMN de carbono ¹³ é mais sensível para a diferenciação.

Sendo assim, o método *in silico* se mostrou eficiente na geração de dados de identificação de anfetaminas e catinonas.

3 Capítulo 3: AVALIAÇÃO DO POTENCIAL TOXICOLÓGICO DO SISTEMA DE ESTUDO POR MEIO DA TOXICIDADE *IN SILICO*

3.1 Toxicidade *in silico*

O combate eficaz às drogas requer uma série de atividades, como acesso à informação das principais características dessas substâncias bem como a avaliação dos riscos associados. Esse conteúdo pode ser utilizado em mecanismos de redução de danos, que buscam entender os efeitos das drogas ilícitas a fim de informar a população e eventuais usuários sobre seus riscos.⁴⁷⁻⁵¹

A toxicologia *in silico* é a predição e cálculo de propriedades toxicológicas por meio de aproximações computacionais baseadas na estrutura química em questão. Geralmente é utilizada com outros testes toxicológicos e pode ser aplicada em várias áreas como ecotoxicologia, química verde, análise de metabólitos etc. Pode ser utilizada quando uma substância é muito nova, não havendo dados sobre ela, ou como complemento de um experimento em laboratório. A toxicologia *in silico* é uma alternativa viável para que os testes em animais sejam reduzidos.¹²⁰⁻¹²³

A maior parte dessa tecnologia foi desenvolvida para o estudo de novas drogas descobertas pela indústria farmacêutica. Os programas disponíveis para esta análise são gratuitos ou pagos e cada um deles possui uma metodologia e aproximação diferente. A maioria deles se baseia na ideia de que compostos similares terão atividades tóxicas semelhantes.¹²⁰⁻¹²²

Para a avaliação de risco de produtos químicos é necessário inicialmente reunir e avaliar as informações existentes sobre toxicidade e danos associados. Porém em muitos casos os dados são limitados, necessitando de outra forma de análise. O uso de métodos alternativos para a análise de propriedades como toxicidade de substâncias vem crescendo, como por exemplo os métodos comparativos, métodos de tendência, relação entre estrutura-atividade (SAR- *Structure Activity Relationship*) e QSAR(*Quantitative Structure–Activity Relationship*).¹²⁴⁻¹²⁶

Os métodos comparativos e de tendência também podem ser utilizados para a predição das características físico-químicas e (eco)toxicológicas das substâncias. Existem quatro abordagens de interpretação para o método comparativo: um para um, quando somente um análogo é utilizado para predizer as propriedades de um composto

químico; muitos para um, quando dois ou mais análogos são utilizados para prever as propriedades de um composto químico; um para muitos, quando um análogo é utilizado para prever as propriedades de dois ou mais compostos químicos; muitos para muitos, quando dois ou mais análogos são utilizados para prever as propriedades de dois ou mais compostos químicos. Esse método pode ser comparativo ou qualitativo.¹²⁵

O método *in silico* comumente utilizado, QSAR, prevê a toxicidade dos compostos por meio comparativo, utilizando descritores da estrutura química. Esse método comparativo baseia-se em moléculas semelhantes, nas ‘impressões digitais’ das substâncias, assumindo que elas tenderão a ter propriedades e atividades semelhantes ao do composto em questão.^{124,125}

O QSAR aplica a quimiometria, que utiliza matemática e estatística para analisar os dados. Ela converte as estruturas químicas em representações computacionais e compara-as utilizando vários coeficientes de similaridade. Geralmente esses cálculos dependem das ‘impressões digitais’ moleculares para assim gerar as representações computacionais, essas impressões são baseadas em representações em duas dimensões das moléculas. Geralmente, as matrizes de similaridades apresentam mais concordância quando calculadas para impressões digitais diferentes para séries homólogas.^{124,125}

Além dos métodos QSAR, há também os métodos nos quais os próprios valores das toxicidades são previstos. Para uma avaliação QSAR é necessário que existam dados experimentais suficientes para que seja encontrada a relação entre a estrutura química e atividade biológica. No entanto, para muitas NPS esses dados não são conhecidos. Há muitos relatos sobre efeitos nocivos e mortes associadas à intoxicação por essas novas substâncias. No entanto, há ausência de dados sobre o comportamento dessas drogas e conseqüentemente ausência de referencial sobre caracterização e uso. Todas essas situações afetam a compreensão acerca dos riscos oferecidos, o que é um desafio no estabelecimento de políticas de proibição ou prevenção.^{14,127-133}

Apesar da grande importância dos métodos experimentais *in vivo* e *in vitro* para a caracterização da propriedade de uma substância, essas técnicas podem exigir recursos em tempo e financiamento. A opção por métodos mais rápidos pode ser uma alternativa viável para a determinação de toxicidade e estimativa de produtos não sintetizados. No entanto, no caso dos métodos *in silico* é importante ter consciência também de suas limitações. É importante entender que há muitos efeitos adversos que podem não ser

completamente entendidos por meio de previsão computacional. Devido à ausência de dados experimentais sobre as NPS, torna-se difícil a validação dos valores encontrados. As diversas metodologias utilizadas também têm de ser avaliadas quanto à precisão e compatibilidade com as propriedades químicas. Mesmo com certas limitações, os métodos computacionais podem oferecer vantagens uma vez que as NPS têm aparecido com grande rapidez e variedade, as quais podem ser adicionadas a legislação após o complemento de um estudo experimental. A informação sobre toxicidade de uma maneira mais rápida pode ajudar na orientação de seus riscos. E, por fim, métodos experimentais também podem apresentar uma grande variabilidade nos dados e nem sempre são reprodutíveis.^{14,49,134-138}

3.2 Procedimento computacional

Para a toxicologia *in silico*, primeiramente partindo das estruturas já otimizadas anteriormente com B3LYP/TZVP foram obtidas as estruturas SMILES (*Simplified Molecular-Input Line-Entry Specification*)¹³⁹, uma representação das estruturas químicas obtidas pelo *software* livre ChemSketch¹⁴⁰. Com essas estruturas foram calculadas as toxicidades a partir de alguns programas com execução *online*.

Tabela 13: Estruturas SMILES do n-MAPB

	Isômeros	MAPB
Anfetaminas	4-R	<chem>C[C@@H](NC)Cc1cccc2occc12</chem>
	4-S	<chem>C[C@H](NC)Cc1cccc2occc12</chem>
	5-R	<chem>C[C@@H](NC)Cc1cc2ccoc2cc1</chem>
	5-S	<chem>C[C@H](NC)Cc1cc2ccoc2cc1</chem>
	6-R	<chem>C[C@@H](NC)Cc1ccc2ccoc2c1</chem>
	6-S	<chem>C[C@H](NC)Cc1ccc2ccoc2c1</chem>
	7-R	<chem>C[C@@H](NC)Cc1cccc2ccoc12</chem>
	7-S	<chem>C[C@H](NC)Cc1cccc2ccoc12</chem>
Catinonas	4-R	<chem>C[C@@H](NC)C(=O)c1cccc2occc12</chem>
	4-S	<chem>C[C@H](NC)C(=O)c1cccc2occc12</chem>
	5-R	<chem>C[C@@H](NC)C(=O)c1cc2ccoc2cc1</chem>
	5-S	<chem>C[C@H](NC)C(=O)c1cc2ccoc2cc1</chem>
	6-R	<chem>C[C@@H](NC)C(=O)c1ccc2ccoc2c1</chem>
	6-S	<chem>C[C@H](NC)C(=O)c1ccc2ccoc2c1</chem>
	7-R	<chem>C[C@@H](NC)C(=O)c1cccc2ccoc12</chem>
	7-S	<chem>C[C@H](NC)C(=O)c1cccc2ccoc12</chem>

Tabela 14: Estruturas SMILES do APB

	Isômeros	APB
Anfetaminas	4-R	<chem>C[C@@H](N)Cc1cccc2occc12</chem>
	4-S	<chem>C[C@H](N)Cc1cccc2occc12</chem>
	5-R	<chem>C[C@@H](N)Cc1cc2ccoc2cc1</chem>
	5-S	<chem>C[C@H](N)Cc1cc2ccoc2cc1</chem>
	6-R	<chem>C[C@@H](N)Cc1ccc2ccoc2c1</chem>
	6-S	<chem>C[C@H](N)Cc1ccc2ccoc2c1</chem>
	7-R	<chem>C[C@@H](N)Cc1cccc2ccoc12</chem>
	7-S	<chem>C[C@H](N)Cc1cccc2ccoc12</chem>
Catinonas	4-R	<chem>C[C@@H](N)C(=O)c1cccc2occc12</chem>
	4-S	<chem>C[C@H](N)C(=O)c1cccc2occc12</chem>
	5-R	<chem>C[C@@H](N)C(=O)c1cc2ccoc2cc1</chem>
	5-S	<chem>C[C@H](N)C(=O)c1cc2ccoc2cc1</chem>
	6-R	<chem>C[C@@H](N)C(=O)c1ccc2ccoc2c1</chem>
	6-S	<chem>C[C@H](N)C(=O)c1ccc2ccoc2c1</chem>
	7-R	<chem>C[C@@H](N)C(=O)c1cccc2ccoc12</chem>
	7-S	<chem>C[C@H](N)C(=O)c1cccc2ccoc12</chem>

Os cálculos foram realizados em diferentes plataformas para observar se haveria similaridade entre os resultados, ou seja, se é possível que os métodos tenham concordância em indicar valores de toxicidade para os compostos em questão. Para o pkCSM¹⁴¹ e Protox II¹⁴² foi utilizado como parâmetro a LD₅₀, que é a Dose Letal Mediana, ou seja, dose necessária para matar 50% de uma população teste animal, em todos foram utilizados roedores. Para Lazar Toxicity Predictions¹⁴³ foi utilizado como parâmetro a dose máxima diária recomendada para humanos, ou seja, a dose diária máxima que uma pessoa pode ingerir sem que haja efeitos maléficis.

Já para o SwissADME o parâmetro utilizado foi LOGP, logaritmo do coeficiente de partição, que é a concentração do soluto em solvente orgânico n-octanol dividido pela concentração do soluto. Quanto maior o seu valor, maior a afinidade com a fase orgânica, ou seja, mais lipofílico.¹⁴⁴ Esse parâmetro foi calculado pelo *software* de várias maneiras: iLOGP que é baseado nas energias livres de solvatação da água e do n-octanol; XLOGP3 que é um método atomístico com fatores de correção inclusos; WLOGP modelo puramente atomístico; MLOGP modelo topológico e SILICOS-IT modelo híbrido.³⁰

- Lazar Toxicity Predictions- Utiliza algoritmos de mineração de dados para gerar previsões, também faz uso de modelos QSAR locais, identifica os compostos semelhantes no seu banco de dados, cria um modelo de previsão local e utiliza-o para as previsões do composto em questão;¹⁴³
- pkCSM- Utiliza o conceito de assinaturas estruturais baseadas em gráficos para prever as propriedades de absorção, distribuição, metabolismo e excreção e toxicidade (ADMET) das substâncias;¹⁴¹
- ProTox II- Utiliza modelos computacionais baseados em testes *in vitro* ou *in vivo* para fazer a predição de toxicidade das estruturas, tem como base a similaridade molecular do composto em questão com o banco de dados;¹⁴²
- SwissADME- Utiliza algoritmos abertos e também e também modelos próprios para gerar várias predições do mesmo parâmetro, com ADME (absorção, distribuição, metabolismo e excreção), farmacocinética e LOGP.¹⁴⁴

3.3 Resultados e discussões

O cálculo de LD₅₀ foi realizado nos programas pkCSM e Protox II, os resultados estão apresentados na Tabela 15.

Tabela 15: Cálculo de LD₅₀

Isômero	Anfetaminas				Catinonas			
	LD ₅₀ (mol kg ⁻¹) pkCSM		LD ₅₀ (mg kg ⁻¹) Protox II		LD ₅₀ (mol kg ⁻¹) pkCSM		LD ₅₀ (mg kg ⁻¹) Protox II	
	MAPB	APB	MAPB	APB	MAPB ^{cat}	APB ^{cat}	MAPB ^{cat}	APB ^{cat}
4-R	2,688	2,713	57,00	2700	2,589	2,526	1283	1283
4-S	2,688	2,713	57,00	2700	2,589	2,526	1283	1283
5-R	2,671	2,684	57,00	1283	2,552	2,487	1283	1283
5-S	2,671	2,684	57,00	1283	2,552	2,487	1283	1283
6-R	2,708	2,727	57,00	2700	2,603	2,538	1283	1283
6-S	2,708	2,727	57,00	2700	2,603	2,538	1283	1283
7-R	2,688	2,713	1400	1400	2,684	2,526	1230	1283
7-S	2,688	2,713	1400	1400	2,684	2,526	1230	1283

Em todos os casos da Tabela 15, os programas não conseguiram diferenciar os isômeros ópticos R e S.

Analisando somente os resultados do pkCSM, temos que para as anfetaminas, tanto para o MAPB quanto para o APB, a ordem crescente da LD₅₀ para os isômeros de posição foi de: 5, 4 e 7, 6. Para os dois casos, o isômero 5 foi o que possuiu uma menor LD₅₀. Assim, a posição do substituinte no anel aromático provavelmente afeta a toxicidade desses compostos.

Comparando esses dois grupos de anfetaminas, o MAPB apresentou uma menor LD₅₀, ou seja, é necessária uma menor dose dessa molécula quando comparada a APB para matar 50% de uma população teste animal. Assim, provavelmente o grupamento metila tem uma função na toxicidade dessas substâncias.

Para as catinonas, observa-se que para o MAPB^{cat} a ordem crescente de LD₅₀ foi: 5, 4, 6 e 7. Já para as APB^{cat} a ordem crescente foi: 5, 4 e 7, 6. Em ambos

os casos temos que o isômero 5 possuiu a menor LD₅₀. Novamente temos a influência do substituinte no anel aromático.

Comparando os dois grupos de catinonas, temos que os APB^{cat} possuem uma menor LD₅₀ quando comparados aos MAPB^{cat}. Nesse caso, podemos dizer que o grupo metila ligado ao N é provavelmente o fator que influencia nesse comportamento, pois é a única diferença nessas moléculas. No entanto, a tendência de adição da metila inverte o comportamento tóxico quando há a presença de carbonila nessas moléculas.

Por meio dos resultados pode-se notar também que as MAPB^{cat} possuem menores valores de LD₅₀ quando comparadas às anfetaminas análogas. A mesma tendência pode ser observada para as APB^{cat}. Nos dois casos, temos que a inserção da carbonila fez que com esses valores baixassem, tornando as moléculas mais tóxicas.

Tabela 16: Cálculo no Lazar

Dose máxima diária recomendada para humano (mg kg ⁻¹ de massa corporal dia ⁻¹)					
		Anfetaminas		Catinonas	
Isômeros	MAPB	APB	MAPB ^{cat}	APB ^{cat}	
4-R	1,65	1,28	2,85	2,41	
4-S	1,71	1,38	2,85	2,41	
5-R	1,61	1,82	2,85	2,41	
5-S	1,60	1,83	2,85	2,41	
6-R	1,56	1,46	1,62	1,33	
6-S	1,47	1,33	1,61	1,36	
7-R	2,01	1,38	1,67	1,39	
7-S	2,14	1,44	1,83	1,35	

O Lazar foi capaz de diferenciar tanto os isômeros de posição quando os isômeros ópticos, porém não foi reproduzível nos resultados.

Analisando os resultados das anfetaminas, observa-se que para o MAPB os isômeros de posição 6 são os possuem uma menor dose máxima recomendada. Já para o

APB esse resultado é obtido para os isômeros 4R e 6S. Comparando essas duas anfetaminas, exceto para o par 5, todas as APBs tiveram uma menor dose máxima.

Para as catinonas, na MAPB^{cat} os mesmos resultados foram encontrados para os pares de isômeros ópticos do 4 e 5 e o par 6 possui a menor dose máxima, reproduzindo a tendência também observada para o MAPB. Analisando as APB^{cat}, os mesmos resultados foram encontrados para os pares de isômeros ópticos do 4 e 5 e os isômeros 6R e 7S possuem a menor dose máxima. Comparando ambas as catinonas, conclui-se que os APBs possuem uma menor dose máxima, tendo estes uma tendência a serem mais tóxicos.

A partir dos resultados, nota-se que todos para o MAPB^{cat} possuem uma maior dose máxima, exceto o par 7, quando comparados com a MAPB. Observa-se também que para o APB os pares 4 e 5 possuem uma maior dose máxima, enquanto para APB^{cat} os pares 6 e 7 possuem uma menor dose máxima.

Tabela 17: Cálculo do logP no *software* SwissADME para n-MAPB

	Isômeros	MAPB					
		ilogP	XlogP3	WlogP	MlogP	SILICOS	
						IT	Consenso
Anfetaminas	4-R	2,74	2,59	2,58	1,84	2,90	2,53
	4-S	2,70	2,59	2,58	1,84	2,90	2,52
	5-R	2,76	2,59	2,58	1,84	2,90	2,54
	5-S	2,65	2,59	2,58	1,84	2,90	2,51
	6-R	2,79	2,59	2,58	1,84	2,90	2,54
	6-S	2,62	2,59	2,58	1,84	2,90	2,51
	7-R	2,73	2,59	2,58	1,84	2,90	2,53
	7-S	2,75	2,59	2,58	1,84	2,90	2,53
Catinonas	4-R	2,36	2,01	2,22	0,87	2,44	1,98
	4-S	2,39	2,01	2,22	0,87	2,44	1,99
	5-R	2,39	2,01	2,22	0,87	2,44	1,99
	5-S	2,40	2,01	2,22	0,87	2,44	1,99
	6-R	2,37	2,01	2,22	0,87	2,44	1,98
	6-S	2,42	2,01	2,22	0,87	2,44	1,99
	7-R	2,22	2,01	2,22	0,87	2,44	1,95
	7-S	2,24	2,01	2,22	0,87	2,44	1,96

Tabela 18: Cálculo do logP no *software* SwissADME para APB

	Isômeros	APB				SILICOS	
		ilogP	XlogP3	WlogP	MlogP	IT	Consenso
Anfetaminas	4-R	2,21	2,08	2,32	1,55	2,49	2,13
	4-S	2,13	2,08	2,32	1,55	2,49	2,12
	5-R	2,40	2,08	2,32	1,55	2,49	2,17
	5-S	2,19	2,08	2,32	1,55	2,49	2,13
	6-R	2,43	2,08	2,32	1,55	2,49	2,18
	6-S	2,31	2,08	2,32	1,55	2,49	2,15
	7-R	2,28	2,08	2,32	1,55	2,49	2,14
	7-S	2,26	2,08	2,32	1,55	2,49	2,14
Catinonas	4-R	1,58	1,50	1,96	0,59	2,01	1,53
	4-S	1,57	1,50	1,936	0,59	2,01	1,53
	5-R	2,00	1,50	1,96	0,59	2,01	1,61
	5-S	1,57	1,50	1,96	0,59	2,01	1,53
	6-R	1,67	1,50	1,96	0,59	2,01	1,55
	6-S	1,72	1,50	1,96	0,59	2,01	1,56
	7-R	2,03	1,50	1,96	0,59	2,01	1,62
	7-S	1,38	1,50	1,96	0,59	2,01	1,49

A lipofilicidade é muito importante para a absorção, distribuição no organismo, metabolização etc. de uma substância. Observando o consenso, os valores de LOGP em todos os casos foram maiores que 1, isso significa que todas as drogas calculadas possuem uma maior afinidade com a fase orgânica.

O algoritmo do ilog foi o responsável por distinguir entre isômeros de posição e óptico.

Analisando os resultados, temos que para as anfetaminas, em todos os casos do MAPB, exceto para o par 7, o isômero S teve um menor log de P. Esse par, no consenso, teve o mesmo valor para R e S devido à aproximação de casas decimais. Já para o APB, o isômero S possuiu menor log de P. Comparando esses dois grupos de anfetaminas, o MAPB apresentou um maior logP.

Agora para as catinonas, observa-se que para o MAPB^{cat} todos os isômeros S possuíram um maior logP. Já para as APB^{cat}, exceto o par 4, todos os isômeros R possuíram um maior logP. Comparando os dois grupos de catinonas, temos que todos os MAPB^{cat} tiveram um maior logP.

Pela avaliação dos resultados pode-se notar também que MAPB possuem maiores valores de logP quando comparados as catinonas análogas. A mesma comparação pode ser realizada para APB.

Os valores obtidos para as catinonas no geral foram mais baixos do que para as anfetaminas, mostrando que elas são menos lipofílicas. Isso se deve à carbonila presente nessas moléculas.

A Tabela 19 sumariza os resultados para os cálculos de toxicidade *in silico*. Os valores em negrito mostram os grupos com menores valores na tendência geral.

Tabela 19: Resumo dos resultados de toxicologia *in silico*

LD ₅₀	Dose diária	Log P
APB > MPAB	MAPB > APB	MAPB > APB
MAPB ^{cat} > APB^{cat}	MAPBca t > APBcat	MPAB ^{cat} > APB^{cat}
MAPB > MAPB^{cat}	MAPBcat > MAPB	MAPB > MAPB^{cat}
APB > APB^{cat}	APBcat ?? APB	APB > APB^{cat}
- A função do CH ₃ é inconclusiva, não há reprodutibilidade de tendência quando ele está presente.	- A presença da metila diminui a toxidade relacionada à dose diária.	- A presença da metila aumenta a lipofilicidade.
- A introdução da carbonila aumenta o LD ₅₀	- A presença de carbonila não é conclusiva	- A ausência da carbonila aumenta a lipofilicidade.

3.4 Conclusões parciais

O objetivo do capítulo foi estudar o comportamento toxicológico dessas drogas pela abordagem computacional de diferentes parâmetros. Nesse caso, além do grupo relacionado ao n-MAPB e suas catinonas análogas também fizemos a comparação com moléculas relacionadas ao n-APB e suas catinonas análogas.

O pkCSM e Lazar, forneceram resultados similares para as catinonas do n-APB e do n-MAPB, sendo que o valor de toxicidade foi maior para as do n-APB. Nesses mesmos programas, quando comparados os isômeros de posição das anfetaminas de n-MAPB, o isômero 6 teve um resultado mais tóxico. Assim, nesses dois casos, apesar de certa similaridade encontrada entre as catinonas não houve reprodutibilidade de resultados entre as anfetaminas. Em relação ao logP, temos que todas as catinonas foram mais hidrofílicas que as anfetaminas correspondentes. Comparando as classes de anfetaminas e catinonas do n-APB e n-MAPB, temos que a adição de um grupo metila aumenta a lipofilicidade. Dessa maneira, o cálculo para o coeficiente de partição foi hábil em identificar as tendências esperadas para lipofilicidade e hidrofilicidade.

Todas as ferramentas foram capazes de identificar os diferentes isômeros de posição, porém somente algumas delas foram capazes de realizar a identificação dos isômeros ópticos. Essa identificação é de extrema importância para o estudo de substâncias quirais. Os valores de LD50 e dose diária não foram reprodutíveis em comportamento para moléculas da mesma natureza (anfetaminas e catinonas).

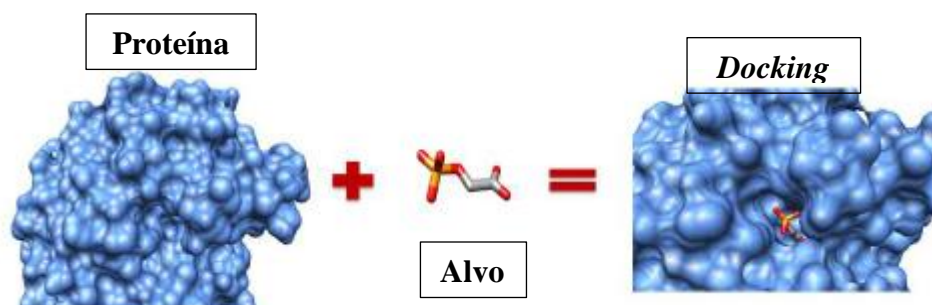
De uma maneira geral, os programas utilizados foram hábeis em determinar tendências do comportamento dessas substâncias e podem auxiliar no mecanismo preventivo em relação ao uso.

4 Capítulo 4: ESTUDO DE AFINIDADE RECEPTOR-LIGANTE

4.1 Docking

Utilizado desde o início dos anos 1980, o *docking*, também conhecido como ancoragem molecular, se tornou uma metodologia de extrema importância para a indústria farmacêutica.¹⁴⁵ É uma ferramenta utilizada para prever a melhor posição do ligante em uma proteína (Figura 58), permitindo assim caracterizar o comportamento da molécula em sítios ativos de proteínas alvo, elucidando interações e caracterizando os comportamentos.¹⁴⁵⁻¹⁴⁸

Figura 58: Exemplificação da ocorrência do *docking*¹⁴⁹



A investigação de estruturas químicas e as possíveis orientações envolvem fatores entálpicos e entrópicos, levando em consideração a flexibilidade das moléculas, distribuição de cargas etc. No geral, programas de computador que realizam *docking* utilizam dois passos principais: um algoritmo de busca e função de escore. O algoritmo busca as possíveis combinações, explorando os graus de liberdade. Já a função escore escolhe os melhores modos de ligação com base em uma função de pontuação. Os algoritmos devem conseguir reproduzir os resultados experimentais.^{145,146,149,150}

Várias forças estão envolvidas nas interações intermoleculares. Modelar essas interações no complexo ligante-proteína é difícil já que há vários graus de liberdade.¹⁴⁹ A ancoragem molecular estima a energia livre de ligação entre proteína e ligante, podendo assim identificar qual interação é a mais provável.¹⁵¹

O procedimento pode ser dividido em três tipos: *docking* rígido, trata o ligante e o receptor como rígidos e só utiliza seis graus de liberdades translacional e rotacional; *docking* flexível, leva em conta a flexibilidade da proteína em um receptor rígido e o *docking* que considera a molécula e proteína flexíveis.^{145,149}

Essa técnica, quando combinada com outros métodos computacionais e experimentais é de grande importância na análise da metabolização de drogas,¹⁴⁵ por ser um método computacional reduz a quantidade dos testes *in vivo*, tempo de testes e de custos.

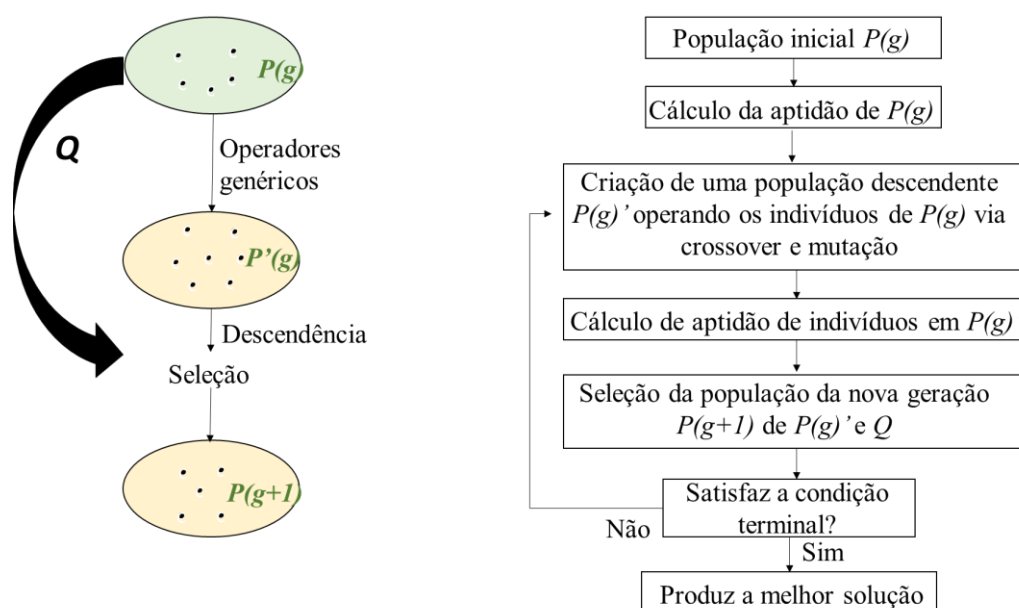
Um estudo *docking* realizado com a 5-MAPB demonstrou que ela se liga no transportador de dopamina e ocupa um lugar bem no interior do transportador da estrutura proteica.⁴⁴

4.2 Procedimento computacional

Para a realização desta etapa, foram utilizados os seguintes programas gratuitos:

iGEMDOCK 2.1- é um ambiente gráfico utilizado para o reconhecimento de interações farmacológicas e de encaixe, triagem virtual e pós triagem. Este programa identifica as interações baseando-se em perfis de interação proteína-ligante e utiliza um algoritmo genérico evolutivo, métodos estocásticos que derivam da teoria de evolução de Darwin (Figura 59). Neste programa os graus de liberdade do ligante são codificados em um sistema binário chamado ‘genes’ que fazem parte de um ‘cromossomo’, representando assim a pose do ligante. Ocorrem então dois tipos de operadores genéticos: as mutações que alteram aleatoriamente os genes e o crossover que gera a troca de gene entre dois cromossomos. Se esses operadores afetam o gene, surgem então novas estruturas de ligante que serão avaliadas pela função de pontuação e poderão ser utilizadas na nova geração.¹⁵²⁻¹⁵⁴

Figura 59: Processo evolutivo de Darwin¹⁵⁵



PyRx- *software* de triagem virtual para descoberta computacional de drogas que utiliza AutoDock 4, onde o autodock realiza o encaixe do ligante em um sistema de grade que descreve a proteína de interesse e há um pré-cálculo das grades, ele modela a flexibilidade do receptor, permitindo assim que as cadeias laterais se movam e AutoDock Vina, uma versão mais recente de *docking* molecular que calcula as grades

internamente para os tipos de átomos necessários. Ambos tratam o *docking* como otimização global estocástica de função de pontuação, fazendo um pré-cálculo de mapas de grade, as diferenças entre os dois estão no código fonte, funções de pontuação e algoritmos utilizados.^{153,154,156,157}

As moléculas já otimizadas descritas no Capítulo 2 item 2.3.1 foram adicionadas ao iGEMDOCK, assim como o receptor 4XP1, estrutura cristalográfica do transportador de dopamina da *Drosophila melanogaster*, a ancoragem foi realizada com população de 300, 80 gerações e 10 soluções possíveis. Restringiu-se o sítio de ligação para a região “A”, no qual a literatura indica a ancoragem no n-MAPB com o receptor.⁴⁴ O *software* utilizado restringiu as melhores posições de ancoragem entre proteína-receptor como aquelas que possuíram menor energia total, ou seja, um melhor encaixe.

Para o segundo *software*, PyRx, as estruturas otimizadas foram adicionadas, restringiu-se o sítio ativo levando em consideração o ligante ancorado a proteína do receptor 4XP1. Posteriormente as estruturas ancoradas foram observadas pelo *software* Pymol¹⁵⁸ e as interações entre proteína-ligante pelo *software* Discovery Studio¹⁵⁹.

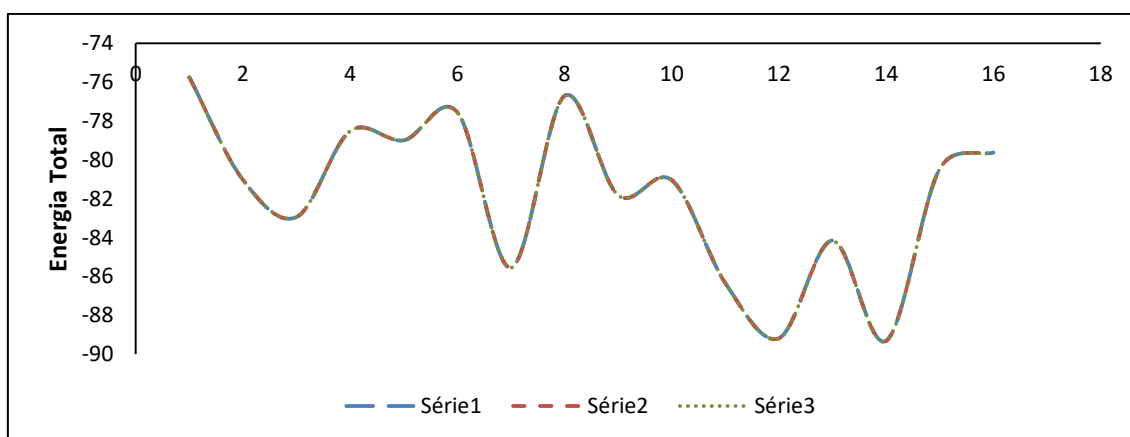
Os cálculos foram realizados em triplicata para que fosse possível uma comparação entre a reprodutibilidade dos resultados.

4.3 Resultados e discussões

Tabela 20: Resultado em triplicata do *docking* no iGEMDOCK

Ligante	APB			MAPB			
	Energia			Energia			
	1	2	3	1	2	3	
Anfetaminas	4-R	-75,7591	-75,7542	-75,7651	-73,7053	-73,7385	-73,7385
	4-S	-81,0385	-81,0313	-81,0328	-84,4188	-84,4084	-84,421
	5-R	-82,9429	-82,9463	-82,935	-89,3402	-89,3475	-89,3475
	5-S	-78,5168	-78,5214	-78,5214	-79,2858	-79,2783	-79,2862
	6-R	-78,9964	-78,9976	-78,9976	-81,5127	-81,5014	-81,5039
	6-S	-77,552	-77,5581	-77,5581	-84,4151	-84,4113	-84,4226
	7-R	-85,5572	-85,5478	-85,5509	-88,5914	-88,5818	-88,5987
	7-S	-76,7116	-76,7083	-76,7099	-81,6397	-81,6378	-81,6422
Catinonas	4-R	-81,8241	-81,8266	-81,8334	-79,4043	-79,4119	-79,4119
	4-S	-81,0478	-81,037	-81,0521	-80,9903	-80,9959	-81,0047
	5-R	-86,3501	-86,3511	-86,3552	-88,2665	-88,2515	-88,2515
	5-S	-89,1695	-89,1832	-89,1808	-92,0788	-92,0765	-92,0765
	6-R	-84,1509	-84,1683	-84,1683	-85,0736	-85,0763	-85,0763
	6-S	-89,3035	-89,3173	-89,3173	-94,3406	-94,34	-94,34
	7-R	-80,4435	-80,4525	-80,4543	-80,1758	-80,1486	-80,1694
	7-S	-79,6246	-79,6136	-79,6213	-80,6591	-80,6789	-80,6789

Figura 60: Reprodutibilidade do iGEMDOCK para as moléculas estudadas



Para o APB, o isômero 7R foi o que apresentou menor energia para a interação com o receptor. Para o n-MAPB, o isômero 5R foi o que obteve a interação mais estável.

No caso das catinonas análogas, tanto para o APB^{cat} quanto para o MAPB^{cat} os menores valores de interação foram para as conformações 5S e 6S.

No geral, as moléculas de n-MAPB possuem uma maior tendência de interação com o receptor do que as moléculas de APB.

No caso das catinonas análogas também temos que o MAPB^{cat} tem uma interação com energia menor que o APB^{cat}.

A Tabela 21 sumariza os resultados para a ancoragem realizada pelo iGEMDOCK. Os valores em negrito mostram os grupos com menores valores na tendência geral.

Tabela 21: Resumo dos resultados de docking iGEMDOCK

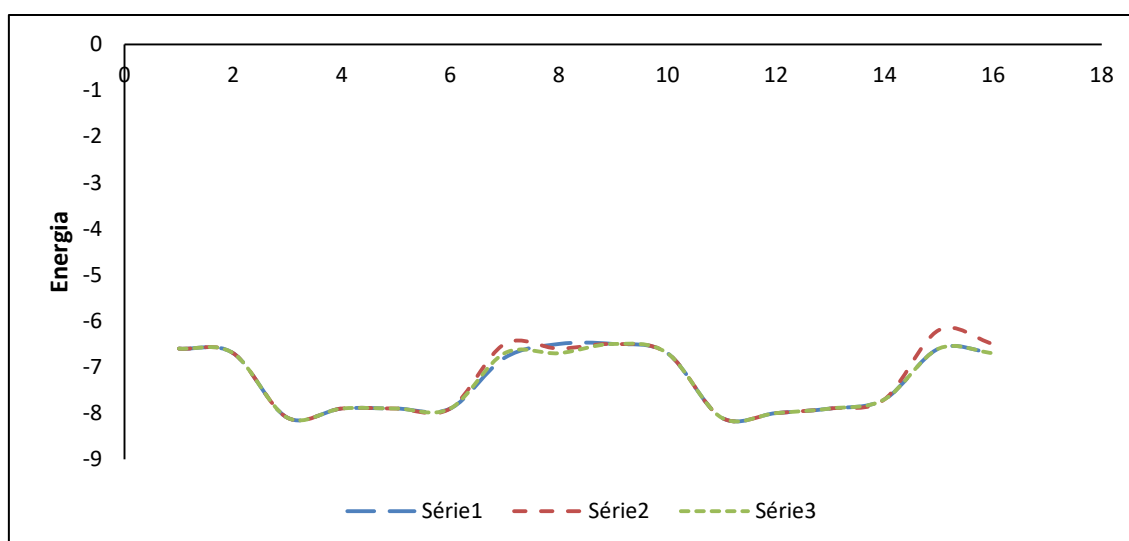
Energia
APB> MAPB
APB ^{cat} > MAPB^{cat}
MAPB ??? MAPB^{cat}
APB> APB^{cat}
- A presença da metila aumenta a interação (menor energia)
- A presença da carbonila aumenta a interação para APB, para MAPB é inconclusivo

Comparando o APB e MAPB: o isômero R tem menor energia para todas as posições, exceto para o isômero 4. A adição da metila não mudou a tendência energética dos enantiômeros. Já para APB^{cat} e MAPB^{cat}, o S tem menor energia para os isômeros 5 e 6. Não é uma variação significativa para os isômeros 4 e 7. Novamente, a adição da metila manteve o comportamento para os isômeros óticos em todas as posições.

Pode-se dizer que no caso dos isômeros 5 e 6 houve uma inversão de tendência no caso da adição da carbonila.

Tabela 22: Resultado em triplicata do *docking* no PyRx

Ligante	APB			MAPB			
	Energia/Kcal mol ⁻¹			Energia/Kcal mol ⁻¹			
	1	2	3	1	2	3	
Anfetaminas	4-R	-6,6	-6,6	-6,6	-7,1	-7,1	-7,1
	4-S	-6,7	-6,7	-6,7	-6,9	-6,9	-6,9
	5-R	-8,1	-8,1	-8,1	-8,2	-8,1	-8,0
	5-S	-7,9	-7,9	-7,9	-8,0	-8,0	-8,0
	6-R	-7,9	-7,9	-7,9	-8,1	-7,9	-8,1
	6-S	-7,9	-7,9	-7,9	-8	-6,9	-6,9
	7-R	-6,8	-6,5	-6,7	-7	-7	-7
	7-S	-6,5	-6,6	-6,7	-6,7	-6,7	-6,7
Catinonas	4-R	-6,5	-6,5	-6,5	-6,9	-6,8	-6,8
	4-S	-6,7	-6,7	-6,7	-7,1	-7,1	-7,1
	5-R	-8,1	-8,1	-8,1	-8,1	-8,2	-8,2
	5-S	-8	-8	-8	-8	-8,1	-8,1
	6-R	-7,9	-7,9	-7,9	-7,9	-7,9	-7,9
	6-S	-7,7	-7,7	-7,7	-7,7	-7,9	-7,9
	7-R	-6,6	-6,2	-6,6	-6,7	-6,7	-6,7
	7-S	-6,7	-6,5	-6,7	-6,9	-6,9	-6,9

Figura 61: Reprodutibilidade do PyRx para as moléculas estudadas

Nota-se que os resultados foram reprodutíveis entre si, como pode ser observado na tabela 22. No entanto, a diferença entre os valores de energia obtidos é muito baixa, o que não fornece uma tendência para diferenciar os enantiômeros e nem as estruturas análogas.

Após a realização do *docking* no PyRx, os resultados obtidos foram visualizados no Pymol a fim de selecionar e salvar as interações. Em seguida, essas interações foram visualizadas no *software* Discovery Studio a fim de se obter o resultado gráfico. Observa-se a estrutura otimizada e suas interações com o receptor 4XP1 com 5R-MAPB na Figura 62, a catinona correspondente (5R -MAPB^{cat}) na Figura 63, o 5R-APB na Figura 64 e a catinona correspondente (5R-APB^{cat}) na Figura 65. As figuras das outras moléculas estão contidas no Anexo F.

Figura 62: Interação dos aminoácidos do docking do receptor com a 5-MAPB R

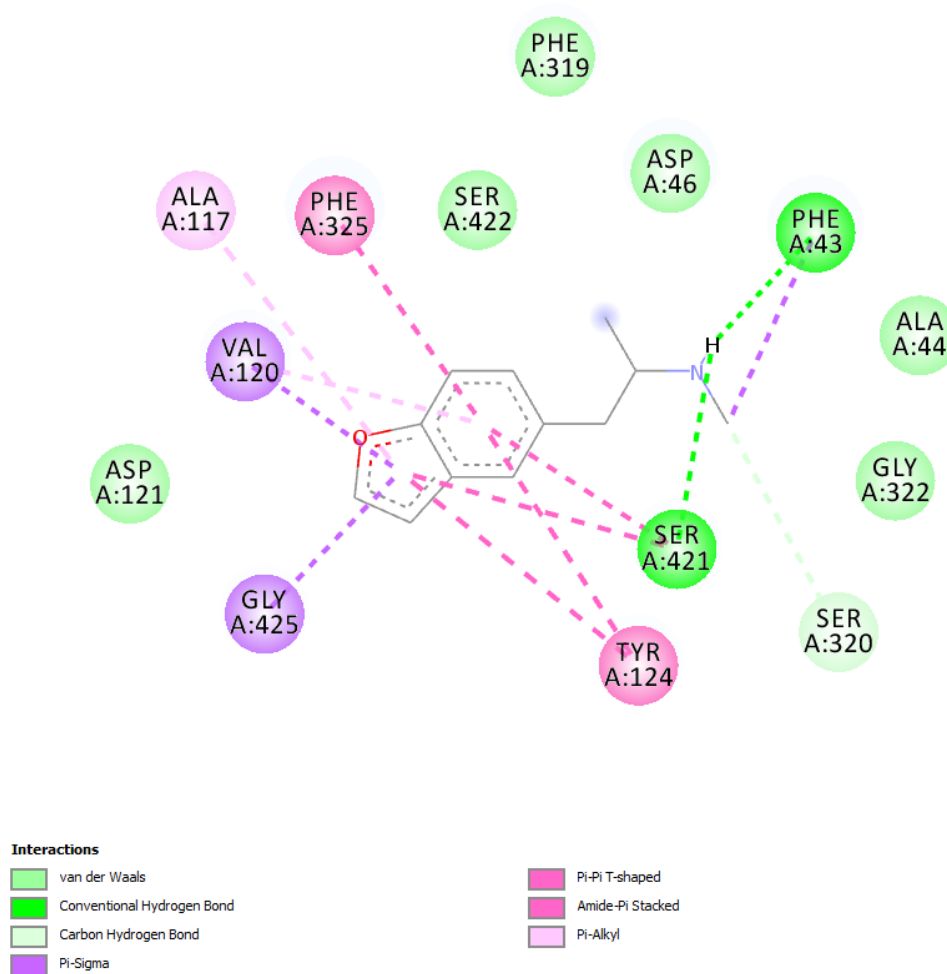


Figura 63: Interação dos aminoácidos do docking do receptor com a catinona correspondente ao 5-MAPB R

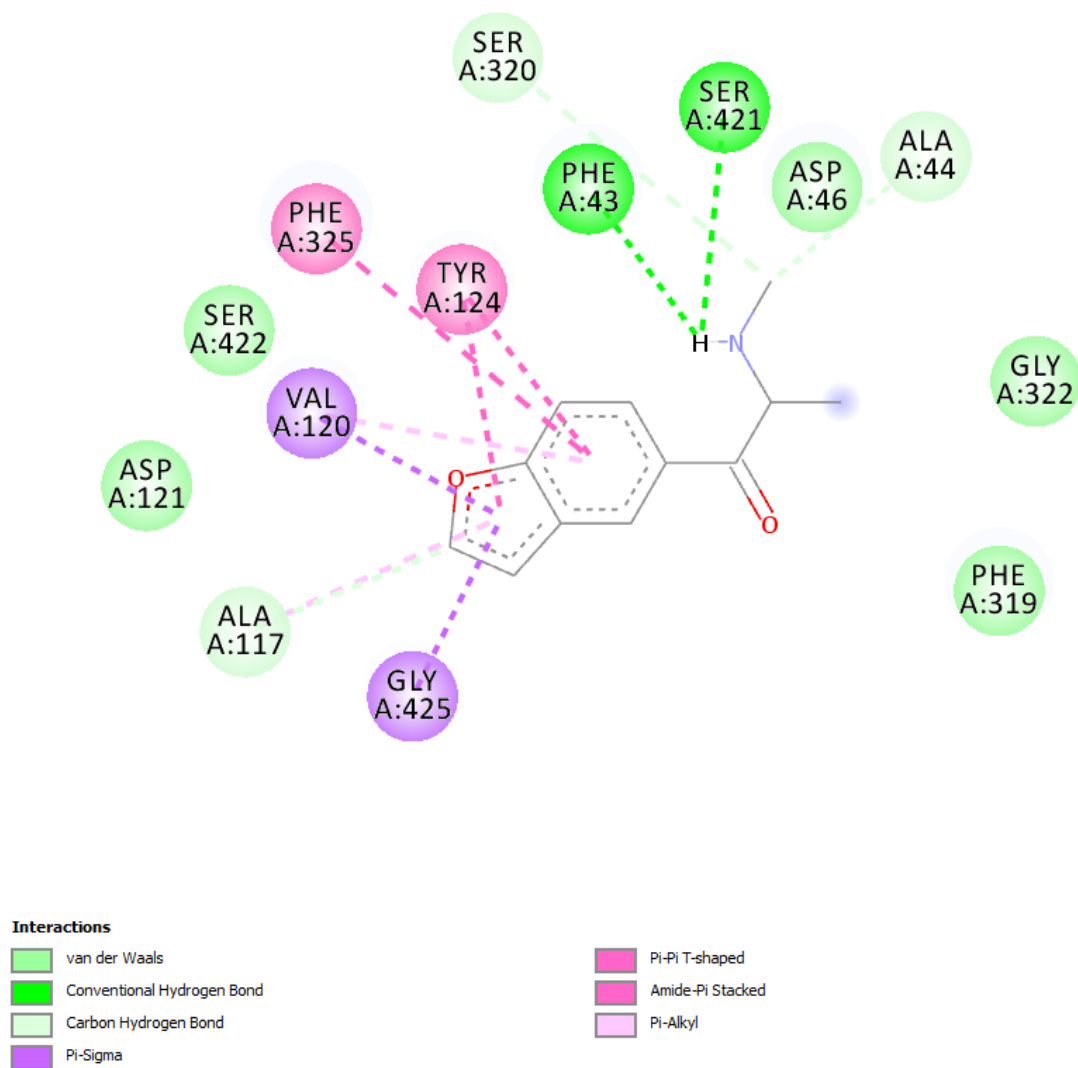


Figura 64: Interação dos aminoácidos do docking do receptor com a 5-APB R

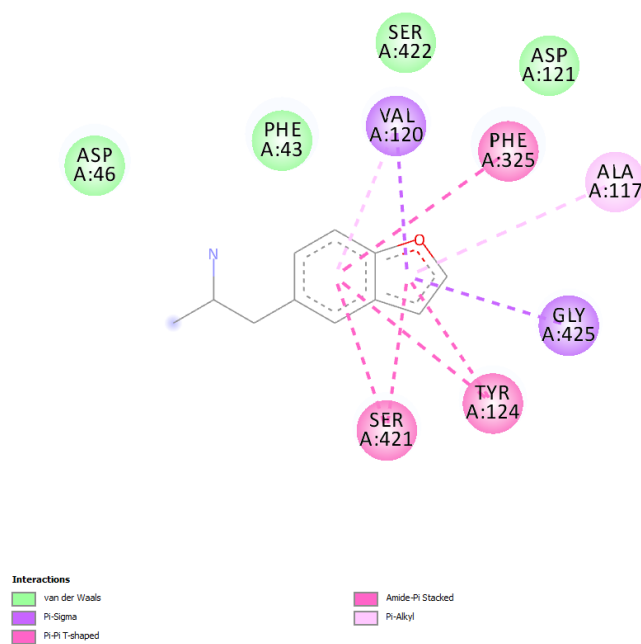


Figura 65: Interação dos aminoácidos do docking do receptor com a catinona correspondente ao 5-APB R

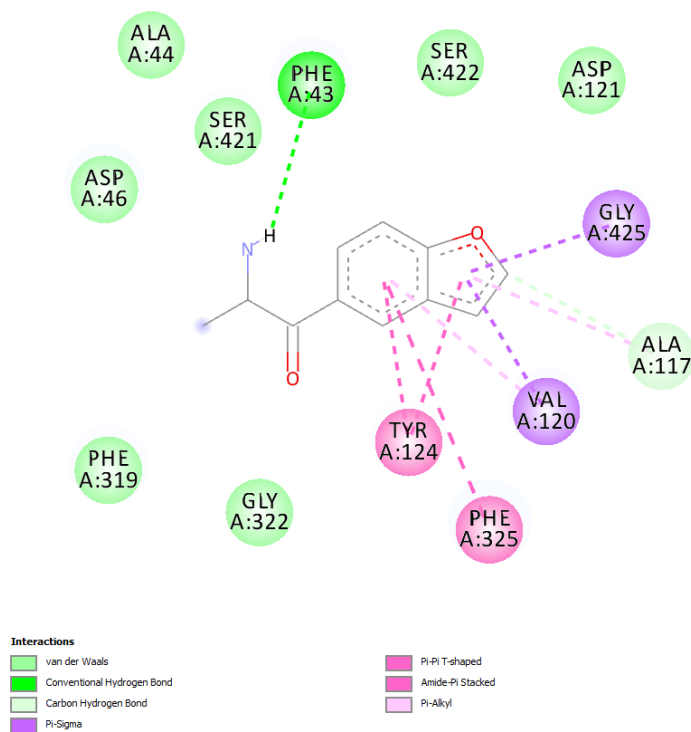
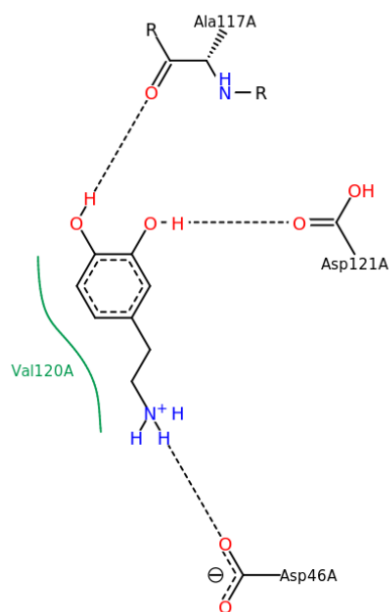


Figura 66: Interação proteína-ligante da estrutura cristalizada com a dopamina

Todas as moléculas ancoraram no mesmo sítio quando comparadas à dopamina contida no transportador e a maioria dos resíduos de aminoácidos que interagem com ela (Figura 66) também interagem com as n-MAPB e suas catinonas correspondentes e as n-APB e suas catinonas correspondentes (vide anexo F Figuras).

4.4 Conclusões parciais

Com os resultados obtidos foi possível observar uma tendência de comportamento comparando as anfetaminas com as catinonas nas duas classes de drogas estudadas, confirmando que as catinonas possuem uma maior interação com o receptor dopaminérgico do que as anfetaminas.

Por meio da comparação dos resultados com a estrutura cristalizada da dopamina, pode-se afirmar que o *docking* reproduziu o sítio de ancoragem entre ligante-receptor, já que os resíduos de aminoácidos que interagem com essa estrutura interagem em sua maioria com as moléculas estudadas. Além disso, os programas utilizados apresentaram uma boa reprodutibilidade, já que os dados obtidos para as triplicatas foram muito parecidos, mas sem exibir uma tendência.

A metodologia *in silico* é uma ferramenta alternativa muito importante para o estudo das diversas drogas que surgem rapidamente no mercado, pois são métodos eficazes, rápidos, com menor custo, que podem demonstrar uma tendência de resultados antes dos dados laboratoriais.

5 CONCLUSÕES GERAIS

Por meio dos cálculos de otimização, todas as moléculas estudadas (4-MAPB, 5-MAPB, 6-MAPB e 7-MAPB) apresentaram uma tendência nos resultados.

Os valores de energias obtidos para os isômeros da n-MAPB (n= 4, 5, 6 e 7) diferem entre si por aproximadamente 1kcal, não sendo uma diferença significativa para a determinação do isômero de posição mais estável. Para as cationas correspondentes essa diferença é um pouco maior, porém não significativa, também não podendo se determinar o isômero de posição mais estável.

Inicialmente, os dados *in silico* foram validados para o MDMA, por ser esta a molécula com estrutura mais próxima das moléculas em questão e que contém dados experimentais disponíveis.

Ao calcular os espectros de IV, Raman e RMN pôde-se perceber que estes métodos não são efetivos para a diferenciação dos isômeros ópticos das n-MAPB (n= 4, 5, 6 e 7) e das cationas análogas, já que os espectros são similares e apresentam picos com valores próximos. Porém foi possível obter uma satisfatória diferenciação nos isômeros de posição. As técnicas quimiométricas foram adequadas em evidenciar a separação dos isômeros de posição e dos grupos de anfetaminas e cationas.

O dicróismo circular vibracional foi a técnica utilizada na caracterização dos enantiômeros. Os espectros obtidos foram simétricos para o R e S em todas as posições tanto para as n-MAPB (n= 4, 5, 6 e 7) quanto para as cationas referentes. Estes métodos (CAMB3LYP/TZVP, B3LYP/TZVP, B3PW91/TZVP) mostram-se de extrema importância para a diferenciação de estruturas quirais.

Para os testes da toxicologia *in silico*, todos programas utilizados foram eficientes em identificar as diferenças relacionadas as posições dos isômeros. Para os isômeros ópticos uma parte dos programas também foi eficiente na identificação dos isômeros ópticos, mostrando uma potencialidade na utilização para compostos quirais. Além disso, o pkCSM e Lazar obtiveram resultados similares para alguns dos casos.

O docking se mostrou reprodutível nas duas ferramentas utilizadas, PyRx e iGEMDOCK. Foram obtidos resultados similares nas triplicatas. Porém, houve diferença para a determinação da melhor interação molécula-receptor, estando de acordo somente para o n-MAPB, sendo o isômero melhor 5R.

Por fim, os métodos *in silico* foram eficientes para o estudo das anfetaminas n-MAPB (n= 4, 5, 6 e 7) e compostos análogos, fornecendo informações sobre o comportamento de identificação, toxicologia e interação com o organismo. Estes métodos podem ser utilizados para direcionar a tomada de decisão, auxiliando na lei de drogas, saúde pública e obtenção de padrões de identificação.

6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bulcão, R. *et al.* DESIGNER DRUGS: ASPECTOS ANALÍTICOS E BIOLÓGICOS. *Quim. Nova* **35**, 149–158 (2012).
2. Lopes, M. A. Drogas: 5 mil anos de viagem | Superinteressante. (2006).
3. Carneiro, H. As drogas: objeto da Nova História. *Revista USP* 84–91 (2012).
4. The Dangerous Drugs Act | Ministry of Justice - Government of Jamaica.
5. Regina, A., Miranda, C., Sérgio, P. & Regina, A. Fragmentos da história da atenção à saúde para usuários de álcool e outras drogas no Brasil : da Justiça à Saúde Pública Fragments of the Health. *História, Ciências, Saúde- Manguinhos* **14**, 801–821 (2007).
6. Senado Federal. Da guerra ao tratamento: uma história de como o Brasil enfrenta as drogas. *Em Discussão! Rev. Audiências Públicas do Senado Fed.* **Ano 2**, 58 (2011).
7. Costa, P. H. A. da & Mendes, K. T. The War on Drugs ideology in Brazil. *Argumentum* **11**, 93–106 (2019).
8. Rodrigues, V., Truzzi, S. & Gerais, M. Perícia criminal : uma abordagem de serviços. *Gestão & Produção* **17**, 843–857 (2010).
9. Júnior, A. S. R. & Castro, M. de A. Das provas periciais no processo penal brasileiro. *Diálogos & Saberes* **9**, 181–196 (2013).
10. Marcelo, M. C. A., Mariotti, K. C., Ortiz, R. S., Ferrão, M. F. & Anzanello, M. J. Scott test evaluation by multivariate image analysis in cocaine samples. *Microchem. J.* **127**, 87–93 (2016).
11. ANVISA, A. N. de V. S. *RESOLUÇÃO DA DIRETORIA COLEGIADA - RDC N° 277, DE 16 DE ABRIL DE 2019.* 191–200 (2019).
12. ANVISA. Portaria n° 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).
13. Cardoso, H. O Uso Abusivo de Anfetaminas por Estudantes Universitários . *Rev. Científica Multidiscip. Núcleo do Conhecimento* **01**, 05–14 (2017).
14. United Nations Office on Drugs and Crime. *World Drug Report 2013.* (United Nations publication, Sales No. E.13.XI.6, 2013).
15. Elliott, S. & Evans, J. A 3-year review of new psychoactive substances in casework. *Forensic Sci. Int.* **243**, 55–60 (2014).
16. Soh, Y. N. A. & Elliott, S. An investigation of the stability of emerging new psychoactive substances. *Drug Test. Anal.* **6**, 696–704 (2014).
17. JENNIFER A. WEIß, STEFAN MOHR, M. G. S. Indirect Chiral Separation of

- New Recreational Drugs by Gas Chromatography-Mass Spectrometry Using Trifluoroacetyl-L-Prolyl Chloride as Chiral Derivatization Reagent. *Chirality* **27**, 211–215 (2015).
18. Favretto, D., Pascali, J. P. & Tagliaro, F. New challenges and innovation in forensic toxicology: Focus on the 'New Psychoactive Substances'. *J. Chromatogr. A* **1287**, 84–95 (2013).
 19. United Nations Office on Drugs and Crime - UNODC. Executive Summary. in *World Drug Report* (United Nations publication, Sales No. E.19.XI.8, 2019). doi:10.1089/blr.1993.12.195
 20. Zeitoune, R. C. G., Ferreira, V. D. S., Silveira, H. S. da, Domingos, A. M. & Maia, A. C. O conhecimento de adolescentes sobre drogas lícitas e ilícitas: uma contribuição para a enfermagem comunitária. *Esc. Anna Nery Rev. Enferm.* **16**, 57–63 (2012).
 21. Fraile Divucq, C. G., Riquelme Pereira, N. & Pimienta Carvalho, A. M. Consumo De Drogas Licitas E Illicitas En Escolares Y Factores De Protección Y Riesgo. *Rev. Lat. Am. Enfermagem* **12**, 345–351 (2004).
 22. United Nations Office on Drugs and Crime - UNODC. Global Overview of Drug Demand and Supply. in *World Drug Report* (United Nations publication, Sales No. E.19.XI.8, 2019).
 23. United Nations Office on Drugs and Crime - UNODC. Cannabis and hallucinogens. in *World Drug Report* (2019). doi:10.18356/5b5a0f55-en
 24. United Nations Office on Drugs and Crime - UNODC. Depressants. in *World Drug Report* (United Nations publication, Sales No. E.19.XI.8, 2019).
 25. United Nations Office on Drugs and Crime - UNODC. *Current NPS Threats*. (2019).
 26. Welter, J., Brandt, S. D., Kavanagh, P., Meyer, M. R. & Maurer, H. H. Metabolic fate, mass spectral fragmentation, detectability, and differentiation in urine of the benzofuran designer drugs 6-APB and 6-MAPB in comparison to their 5-isomers using GC-MS and LC-(HR)-MS(n) techniques. *Anal. Bioanal. Chem.* **407**, 3457–3470 (2015).
 27. Welter-Lüdeke, J. Amphetamine-Derived New Psychoactive Substances : Metabolic Fate and Toxicological Detectability of in Urine and Human Liver Preparations. 39 (2015).
 28. United Nations. World Drug Report. ANALYSIS OF DRUG MARKETS. in *World Drug Report 2018* 76 (2018). doi:978-92-1-060623-3
 29. Nakagawa, Y., Suzuki, T., Tada, Y. & Inomata, A. Cytotoxic effects of psychotropic benzofuran derivatives, N-methyl-5-(2-aminopropyl)benzofuran and its N-demethylated derivative, on isolated rat hepatocytes. *J. Appl. Toxicol.* **37**, 243–252 (2017).
 30. Rodrigues, C. H. P. & Bruni, A. T. In silico toxicity as a tool for harm reduction: A study of new psychoactive amphetamines and cathinones in the context of

- criminal science. *Sci. Justice* (2018). doi:10.1016/J.SCIJUS.2018.11.006
31. Pirona, A. *et al.* New psychoactive substances: Current health-related practices and challenges in responding to use and harms in Europe. *Int. J. Drug Policy* **40**, 84–92 (2017).
 32. Rodrigues, C. H. P. Estudos in silico do comportamento de catinonas sintéticas com interesse forense. (Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto - Universidade de São Paulo, 2018).
 33. 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).
 34. Arroio, A., Honório, K. M., Weber, K. C., Homem-de-Mello, P. & Silva, A. B. F. O ensino de química quântica e o computador na perspectiva de projetos. *Quim. Nova* **28**, 360–363 (2005).
 35. Ortolan, A. O. Apostila de práticas de química computacional. (2014).
 36. FERNANDES, F. M. S. S. PERSPECTIVAS DA QUÍMICA COMPUTACIONAL. 1–10 (2011).
 37. 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.* **9**, 21–34 (2018).
 38. Zapata-Torres, G. *et al.* Quantum-chemical, NMR and X-ray diffraction studies on (\pm)-1-[3,4-(methylenedioxy)phenyl]-2-methylaminopropane. *J. Mol. Graph. Model.* **26**, 1296–1305 (2008).
 39. Hakey, P. M., Allis, D. G., Hudson, M. R. & Korter, T. M. Density Functional Dependence in the Theoretical Analysis of the Terahertz Spectrum of the Illicit Drug MDMA (Ecstasy). *IEEE Sens. J.* **10**, 478–484 (2010).
 40. Riahi, S., Eynollahi, S. & Ganjali, M. R. Computational studies on effects of MDMA as an anticancer drug on DNA. *Chem. Biol. Drug Des.* **76**, 425–432 (2010).
 41. Singh, V. B. Ab initio and DFT studies of the vibrational spectra of benzofuran and some of its derivatives. *Spectrochim. Acta - Part A Mol. Biomol. Spectrosc.* **65**, 1125–1130 (2006).
 42. Arjunan, V., Thirunarayanan, S. & Mohan, S. Energy profile analysis, spectroscopic investigations (FT–IR, FT–Raman and FT–NMR), electronic properties, structure–activity aspects and DFT studies of (1,3–benzodioxol–5–yl)acetic acid. *Chem. Data Collect.* **17–18**, 75–94 (2018).
 43. Far, J. S. Computational investigation of methamphetamine and its halogenated derivatives as the main source of pain and skin itching. *Orient. J. Chem.* **30**, 1737–1746 (2014).
 44. Sahai, M. A. *et al.* Combined in vitro and in silico approaches to the assessment

- of stimulant properties of novel psychoactive substances – The case of the benzofuran 5-MAPB. *Prog. Neuro-Psychopharmacology Biol. Psychiatry* **75**, 1–9 (2017).
45. Klaassen, C. D. & Watkins III, J. B. Fundamentos em Toxicologia de Casarett e Doull (Lange) - Google Livros.
 46. Leite, E. M. A. & Amorim, L. C. A. Toxicologia Geral.
 47. Hawk, M. *et al.* Harm reduction principles for healthcare settings. *Harm Reduct. J.* **14**, 70 (2017).
 48. SINGLE, E. Defining harm reduction. *Drug Alcohol Rev.* **14**, 287–290 (1995).
 49. 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).
 50. Harper, L., Powell, J. & Pijl, E. M. An overview of forensic drug testing methods and their suitability for harm reduction point-of-care services. *Harm Reduct. J.* **14**, (2017).
 51. Kloosterman, A. *et al.* The interface between forensic science and technology: how technology could cause a paradigm shift in the role of forensic institutes in the criminal justice system. *Philos. Trans. R. Soc. B Biol. Sci.* **370**, 20140264 (2015).
 52. Alves, B. E. P. & Carneiro, E. D. O. Drogas psicoestimulantes : uma abordagem toxicológica sobre cocaína e metanfetamina Psychostimulant drugs : a pharmacological approach to cocaine and methamphetamine A Secretaria Nacional Anti-Drogas – SENAD e o Centro Brasileiro de Informações sobre. 0–20
 53. Muakad, I. B. Anfetamias e drogas derivadas. *R. Fac. Direito, Univ. São Paulo* **108**, 545–572 (2013).
 54. Shevyrin, V. & Shafran, Y. Distinguishing of 2-MAPB and 6-MAPB: Solution of the problem. *J. Mass Spectrom.* **52**, 633–637 (2017).
 55. Welter, J., Kavanagh, P., Meyer, M. R. & Maurer, H. H. Benzofuran analogues of amphetamine and methamphetamine: Studies on the metabolism and toxicological analysis of 5-APB and 5-MAPB in urine and plasma using GC-MS and LC-(HR)-MSⁿ techniques. *Anal. Bioanal. Chem.* **407**, 1371–1388 (2015).
 56. Welter-Luedeke, J. & Maurer, H. H. New Psychoactive Substances: Chemistry, Pharmacology, Metabolism, and Detectability of Amphetamine Derivatives with Modified Ring Systems. *Ther. Drug Monit.* **38**, 4–11 (2016).
 57. Fuwa, T. *et al.* Novel psychoactive benzofurans strongly increase extracellular serotonin level in mouse corpus striatum. *J. Toxicol. Sci.* **41**, 329–337 (2016).
 58. William Henry Perkin | Science History Institute.
 59. Chand, K. *et al.* A review on antioxidant potential of bioactive heterocycle

- benzofuran: Natural and synthetic derivatives. *Pharmacol. Reports* **69**, 281–295 (2017).
60. Faber, K. *et al.* Acute Toxicity Associated With the Recreational Use of the Novel Psychoactive Benzofuran N -methyl-5-(2 aminopropyl)benzofuran. *Ann. Emerg. Med.* **69**, 79–82 (2016).
 61. Stanczuk, A., Morris, N., Gardner, E. A. & Kavanagh, P. Identification of (2-aminopropyl)benzofuran (APB) phenyl ring positional isomers in Internet purchased products. *Drug Test. Anal.* **5**, 270–276 (2013).
 62. Rickli, A., Kopf, S., Hoener, M. C. & Liechti, M. E. Pharmacological profile of novel psychoactive benzofurans. *Br. J. Pharmacol.* **172**, 3412–3425 (2015).
 63. Cha, H. J. *et al.* 5-(2-Aminopropyl)benzofuran and phenazepam demonstrate the possibility of dependence by increasing dopamine levels in the brain. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **149**, 17–22 (2016).
 64. Ribeiro, E., Magalhães, T. & Dinis-oliveira, R. J. Mefedrona , a Nova Droga de Abuso : Farmacocinética , Farmacodinâmica e Implicações Clínicas e Forenses. *Rev. Científica da Ordem dos Médicos* **25**, 111–117 (2012).
 65. Pail, P. B. Comparação dos efeitos dos derivados da catinona, metedrona e mefedrona em camundongos: determinação dos efeitos comportamentais e bioquímicos. (Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, 2014).
 66. Sant’Anna, C. M. R. Métodos de Modelagem Molecular para Estudo e Planejamento de Compostos Bioativos: Uma Introdução. *Rev. Virtual Química* **1**, 49–57 (2009).
 67. Carvalho, I., Pupo, M. T., Borges, Á. D. L. & Bernardes, L. S. C. INTRODUÇÃO A MODELAGEM MOLECULAR DE FÁRMACOS NO CURSO EXPERIMENTAL DE QUÍMICA FARMACÊUTICA. *Quim. Nova* **26**, 428–438 (2003).
 68. Coelho, L. W., Junqueira, G. M. A., Machuca Herrera, J. O., Machado, S. D. P. & Machado, B. D. C. Aplicação de mecânica molecular em química inorgânica. *Quim. Nova* **22**, 396–404 (1999).
 69. Koch, W. & Holthausen, M. C. *A Chemist ’s Guide to Density Functional Theory*. (Wiley-VCH, 2001).
 70. Cramer, C. J. *Essentials of Computational Chemistry Theories and Models. Essentials of Computational Chemistry* **42**, (2004).
 71. Pedroza, A. C. Teoria do Funcional da Densidade: Uma Possível Solução para o Problema de Muitos Elétrons da Mecânica Quântica. *Phys. Organum* **2**, 14 (2016).
 72. Laschuk, E. F. Novo Formalismo Semi-Empírico para Cálculos Químico-Quânticos. 143 (2005).
 73. Stewart, J. J. P. Optimization of parameters for semiempirical methods V: Modification of NDDO approximations and application to 70 elements. *J. Mol.*

- Model.* **13**, 1173–1213 (2007).
74. 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
 75. Silva, C. P. da. *Computação de Alto Desempenho com Placas Gráficas para Acelerar o Processamento da Teoria do Funcional da Densidade*. Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro (2010). doi:10.5935/0100-4042.20140081
 76. Abreu, H. A. De. ESTUDO DE SISTEMAS QUÍMICOS APLICANDO-SE A TEORIA DO FUNCIONAL DE DENSIDADE. (Universidade Federal de Minas Gerais, 2004).
 77. Becke, A. D. Perspective: Fifty years of density-functional theory in chemical physics. *J. Chem. Phys.* **140**, (2014).
 78. Marques, M. A. L. & Botti, S. O que é e para serve a teoria dos funcionais da densidade? *Gaz. da Física* **29**, 10–15 (2007).
 79. Arruda, P. M. Algumas considerações sobre conjuntos de bases para cálculos de propriedades elétricas. 119 (2009).
 80. Xu, X. & Truhlar, D. G. Accuracy of effective core potentials and basis sets for density functional calculations, including relativistic effects, as illustrated by calculations on arsenic compounds. *J. Chem. Theory Comput.* **7**, 2766–2779 (2011).
 81. Zheng, J., Xu, X. & Truhlar, D. G. Minimally augmented Karlsruhe basis sets. *Theor. Chem. Acc.* **128**, 295–305 (2011).
 82. Batista, A. N. L., dos Santos, F. M., Batista, J. M. & Cass, Q. B. Enantiomeric mixtures in natural product chemistry: Separation and absolute configuration assignment. *Molecules* **23**, 1–18 (2018).
 83. Freedman, T. B., Cao, X., Dukor, R. & Nafie, L. A. Absolute Configuration Determination of Chiral Molecules in the Solution State Using Vibrational Circular Dichroism. *Chirality* **15**, 743–758 (2003).
 84. Valderrama, P. Avaliação de figuras de mérito em calibração multivariada na determinação de parâmetros de controle de qualidade em indústria alcooleira por espectroscopia no infravermelho próximo. *Campinas: UNICAMP* 135 (2005).
 85. Donoso, J. P. Datas e personagens na História da Espectroscopia. *Universidade de São Paulo, Instituto de Física de São Carlos*
 86. Espectro Eletromagnético - InfoEscola.
 87. Leite, D. de O. & Prado, R. J. Espectroscopia no infravermelho: uma apresentação para o Ensino Médio. *Rev. Bras. Ensino Física* **34**, (2012).
 88. Siqueira, M. R. S. Espectrometrias Teóricas UV, DOS, Raman, IR e Dicroísmo Circular das moléculas Diamorfina e 6-monoacetilmorfina. (Universidade

- Federal do Pará, 2013).
89. Pavia, D. L., Lampman, G. M., Kriz, G. S. & Vyvyan, J. R. *Introduction to Spectroscopy*. Cengage Learning (2015). doi:10.1119/1.1935107
 90. Junior, J. M. B. Dicroísmo circular vibracional e eletrônico na determinação da configuração absoluta de benzopiranos de. (Universidade Estadual Paulista, 2012).
 91. Esteves, L. F. & Costa, L. A. S. Investigação computacional sobre a espectroscopia de dicroísmo circular vibracional (VCD) dos aminoácidos R-alanina e s-alanina. *Rev. Virtual Quim.* **6**, 924–936 (2014).
 92. Espectroscopia Raman | Instrumentação, Introdução e Princípios.
 93. Constantino, M. G. *Química Orgânica*. (2006).
 94. Faria, D. L. A., Afonso, M. C. & Edwards, H. G. M. 'Espectroscopia Raman : Uma Nova Luz'. *Mus. Arqueol. e Etnol.* **12**, 249–267 (2002).
 95. Araújo de Souza, A. & Laverde, A. Aplicação da espectroscopia de ressonância magnética nuclear para estudos de difusão molecular em líquidos: A técnica dosy. *Quim. Nova* **25**, 1022–1026 (2002).
 96. Lordello, A. Ressonância Magnética Nuclear . (2017).
 97. Beebe, K. R., Pell, R. J. & Seasholtz, M. B. *Chemometrics: A Practical Guide*. (Wiley-Interscience, 1998).
 98. Malinowski, E. R. *Factor Analysis in Chemistry*. *Technometrics* **45**, (Wiley, 2003).
 99. Walmsley, A. D. Statistical Evaluation of Data. in *Practical Guide to Chemometrics* (ed. Gemperline, P.) 7–40 (CRC Press, Taylor & Francis Group, 2006).
 100. Chemometrics Technical Note. Description of Pirouette Algorithms. *Infometrix, Inc.* (1993).
 101. Infometrix, I. Pirouette Multivariate Data Analysis Software V4.5. (2014).
 102. Morimoto, B. H., Lovell, S. & Kahr, B. Information card MDMA- COD. *Acta Crystallographica Section C: Crystal Structure Communications* **54**, 229–231 (1998).
 103. Hanwell, M. D. *et al.* Avogadro: An advanced semantic chemical editor, visualization, and analysis platform. *J. Cheminform.* **4**, 1–17 (2012).
 104. Humphrey, W., Dalke, A. & Schulten, K. VMD: visual molecular dynamics. *J. Mol. Graph.* **14**, 33–8, 27–8 (1996).
 105. Alinhamento de estruturas e cálculo de RMSd no Chimera - FCIências.
 106. Halgren, T. A. MMFF VI. MMFF94s option for energy minimization studies. *J. Comput. Chem.* **20**, 720–729 (1999).

107. Frisch, M. J. *et al.* Gaussian 09. (2013).
108. Schröder, H., Creon, A. & Schwabe, T. Reformulation of the D3(Becke-Johnson) Dispersion Correction without Resorting to Higher than C6 Dispersion Coefficients. *J. Chem. Theory Comput.* **11**, 3163–3170 (2015).
109. NIST, N. I. of S. and T. Precomputed vibrational scaling factors. (2018).
110. Ochterski, J. W. & Ph, D. Thermochemistry in Gaussian. (2000).
111. Smith, F. P. & Athanaselis, S. A. *Handbook of forensic drug analysis*. (Elsevier Academic Press, 2005).
112. Carmichael, D. *et al.* Improved Infrared Spectra Prediction by DFT from a New Experimental Database. *Chem. - A Eur. J.* **23**, 8414–8423 (2017).
113. Horiba Jobin Yvon. Raman Data And Analysis. *Horiba* 2–3
114. Serpelloni, G., Macchie, T., Locatelli, C., Rimondo, C. & Seri, C. New Drugs- Nuove Sostanze Psicoattive. *Dipartimento Politiche Antidroga-Sistema Nazionale di Allerta Precoce* 925–936 (2013).
115. De Souza, A. M. & Poppi, R. J. Experimento didático de quimiometria para análise exploratória de óleos vegetais comestíveis por espectroscopia no infravermelho médio e análise de componentes principais: UM tutorial, parte I. *Quim. Nova* **35**, 223–229 (2012).
116. Aleman, J. Identification of Regioisomers via Gas Chromatography Coupled with Vapor-Phase Infrared Detection. 1–36 (2016).
117. Rodrigues, A. D. G. & Galzerani, J. C. Espectroscopias de infravermelho, Raman e de fotoluminescência: Potencialidades e complementaridades. *Rev. Bras. Ensino Fis.* **34**, (2012).
118. Adar, F. Introduction to Interpretation of Raman Spectra Using Database Searching and Functional Group Detection and Identification. *Spectroscopy* **31**, 16–23 (2016).
119. Pavia, D. L. Espectroscopia.
120. Myatt, G. J. *et al.* In silico toxicology protocols. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* **96**, 1–17 (2018).
121. Raunio, H. In silico toxicology non-testing methods. *Front. Pharmacol.* **JUN**, 1–8 (2011).
122. Ford, K. A. Refinement, reduction, and replacement of animal toxicity tests by computational methods. *ILAR J.* **57**, 226–233 (2016).
123. Halle, W., GORES, E. & Göres, E. Vorhersage von LD50-Werten mit der Zellkultur (Prediction of LD50 values by cell cultures). *Pharmazie* **42**, 245–248 (1988).
124. Mellor, C. L. *et al.* Molecular fingerprint-derived similarity measures for toxicological read-across: Recommendations for optimal use. *Regul. Toxicol.*

- Pharmacol.* **101**, 121–134 (2019).
125. Stanton, K. & Kruszewski, F. H. Quantifying the benefits of using read-across and in silico techniques to fulfill hazard data requirements for chemical categories. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* **81**, 250–259 (2016).
 126. Lester, C., Reis, A., Laufersweiler, M., Wu, S. & Blackburn, K. Structure activity relationship (SAR) toxicological assessments: The role of expert judgment. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* **92**, 390–406 (2018).
 127. Baumann, M. H., Partilla, J. S. & Lehner, K. R. Psychoactive ‘bath salts’: not so soothing. *Eur. J. Pharmacol.* **698**, 1–5 (2013).
 128. Gerona, R. R. & Wu, A. H. B. Bath salts. *Clin. Lab. Med.* **32**, 415–27 (2012).
 129. EWA - UNODC Early Warning Advisory. What are NPS? *UNODC Early Warning Advisory on New Psychoactive Substances* (2017).
 130. UNODC. *Executive Summary: Conclusions and policy Implications. World Drug Report 2018 (United Nations publication, Sales No. E.18.XI.9)*. (2018).
 131. UNODC. *World Drug Report: Global Overview of drug demand and supply. World Drug Report 2018 (United Nations publication, Sales No. E.18.XI.9)*. No (2018). doi:10.18356/bdc264f4-en
 132. INTERNATIONAL NARCOTICS CONTROL BOARD. Report of the International Narcotics Control Board for 2017. *United Nations publication* (2018).
 133. Hohmann, N., Mikus, G. & Czock, D. Wirkungen und risiken neuartiger psychoaktiver substanzen: Fehldeklaration und verkauf als ‘badesalze’, ‘spice’ und ‘forschungschemikalien’. *Dtsch. Arztebl. Int.* **111**, 139–147 (2014).
 134. Sutherland, R. *et al.* Motivations for new psychoactive substances use among regular psychostimulant users in Australia. *Int. J. Drug Policy* **43**, 23–32 (2017).
 135. Raies, A. B. & Bajic, V. B. In silico toxicology: computational methods for the prediction of chemical toxicity. *Wiley Interdiscip. Rev. Comput. Mol. Sci.* **6**, 147–172 (2016).
 136. Kavakiotis, I. *et al.* Machine Learning and Data Mining Methods in Diabetes Research. *Comput. Struct. Biotechnol. J.* **15**, 104–116 (2017).
 137. Ravi, D. *et al.* Deep Learning for Health Informatics. *IEEE J. Biomed. Heal. Informatics* **21**, 4–21 (2017).
 138. Cockbain, E. & Laycock, G. Crime Science. *OXFORD RESEARCH ENCYCLOPEDIA, CRIMINOLOGY AND CRIMINAL JUSTICE* 1–35 (2017). doi:10.4324/9781843925842
 139. Alves, V., Braga, R., Muratov, E. & Andrade, C. Quimioinformática: Uma Introdução. *Quim. Nova* **41**, 202–212 (2017).
 140. Advanced Chemistry Development, I. ChemSketch. (2019).

141. Pires, D. E. V., Blundell, T. L. & Ascher, D. B. pkCSM: Predicting small-molecule pharmacokinetic and toxicity properties using graph-based signatures. *J. Med. Chem.* **58**, 4066–4072 (2015).
142. ProTox-II - Prediction of TOXicity of chemicals.
143. Maunz, A. *et al.* lazar: a modular predictive toxicology framework. *Front. Pharmacol.* **4**, (2013).
144. Daina, A., Michielin, O. & Zoete, V. *SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules.* *Nature* **19**, (Nature Publishing Group, 2017).
145. Morris, G. M. & Lim-Wilby, M. Molecular docking. *Methods Mol. Biol.* **443**, 365–382 (2008).
146. Barros, M. E. de S. B. Estudos de Docking Molecular, Síntese e Atividade Biológica de Análogos da (-)-Massoialactona e da Combretastatina A-4. (Universidade Federal de Pernambuco, 2015).
147. Brito, G. de S. L. Corroboração Computacional Por ‘Docking’ Molecular Da Hipótese Auto-Imune Da Esquizofrenia. (Universidade Federal do Rio de Janeiro, 2007).
148. Souza, R. L. de. Aplicação Da Técnica De Ancoragem Molecular Na Otimização Do Fármaco Hipoglicemiante Metformina. (Centro Universitário Luterano de Palmas (CEULP/ULBRA)., 2015).
149. Hernández-Santoyo, A., Tenorio-Barajas, A. Y. V. A., Vivanco-Cid, H. & Mendoza-Barrera, C. Protein-Protein and Protein-Ligand Docking Chapter. in *Intech* 63–81 (2016). doi:<http://dx.doi.org/10.5772/57353>
150. Flávio Diniz Silva. Docking molecular para determinação de fármacos com maior afinidade aos alvos candidatos para o tratamento de adenocarcinoma gástrico. (Faculdade Promove, 2018).
151. Sethi, A., Joshi, K., Sasikala, K. & Alvala, M. Molecular Docking in Modern Drug Discovery: Principles and Recent Applications Aaftaab. in *Intech* **i**, 1–21 (2016).
152. Drug Design and Systems Biology Laboratory of National Chiao Tung University. iGEMDOCK. 69pgs. (2008).
153. 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**, 146–157 (2012).
154. Castro, J. S. de. Inteligência forense aplicada a lei de drogas e ao estudo de novas substâncias psicoativas. (Universidade de São Paulo, 2019).
155. iGEMDOCK.generic algorithm.
156. AutoDock — AutoDock.
157. AutoDock Vina - molecular docking and virtual screening program.

158. The PyMOL Molecular Graphics System.
159. Dassault Systèmes BIOVIA. Discovery Studio Modeling Environment. (2016).

3 ANEXOS

4 Anexo A- Coordenadas cartesianas do output

Anfetaminas

Tabela 23: Coordenadas cartesianas da 4-MAPB otimizada com B3LYP/TZVP

	Isômero R			Isômero S		
O1	-3,293007	-0,690513	0,493051	3,293007	-0,690513	0,493051
C2	-2,344903	0,238807	0,157978	2,344903	0,238807	0,157978
C3	-2,50118	1,612784	0,190272	2,50118	1,612784	0,190272
C4	-1,399301	2,3594	-0,203269	1,399301	2,3594	-0,203269
C5	-0,205961	1,745028	-0,603981	0,205961	1,745028	-0,603981
C6	-0,054829	0,365367	-0,631453	0,054829	0,365367	-0,631453
C7	-1,16252	-0,400496	-0,239046	1,16252	-0,400496	-0,239046
C8	-1,436666	-1,812854	-0,128921	1,436666	-1,812854	-0,128921
C9	-2,710518	-1,917473	0,307706	2,710518	-1,917473	0,307706
H10	-3,428988	2,071116	0,502227	3,428988	2,071116	0,502226
H11	-1,461493	3,439727	-0,198243	1,461493	3,439727	-0,198243
H12	0,629346	2,368679	-0,896135	-0,629346	2,368679	-0,896135
H13	-0,776069	-2,634496	-0,3473	0,776069	-2,634496	-0,347299
H14	-3,336887	-2,763343	0,531166	3,336887	-2,763344	0,531166
C15	1,234976	-0,292479	-1,025472	-1,234976	-0,292479	-1,025472
C16	2,06162	-0,792891	0,175692	-2,06162	-0,792891	0,175692
N17	2,428502	0,320808	1,050862	-2,428502	0,320808	1,050862
C18	3,45129	1,23495	0,569999	-3,45129	1,23495	0,569999
C19	3,237378	-1,65361	-0,303197	-3,237378	-1,65361	-0,303197
H20	1,838917	0,398685	-1,617152	-1,838917	0,398686	-1,617152
H21	1,029832	-1,149488	-1,672504	-1,029832	-1,149488	-1,672504
H22	1,403296	-1,425069	0,777782	-1,403296	-1,425069	0,777782
H23	2,677787	-0,031532	1,964898	-2,677787	-0,031532	1,964898
H24	3,108948	1,738108	-0,335523	-3,108947	1,738108	-0,335523
H25	3,614114	2,006237	1,323477	-3,614114	2,006238	1,323477
H26	4,422284	0,770832	0,344902	-4,422283	0,770833	0,344902
H27	3,884933	-1,104315	-0,989231	-3,884933	-1,104315	-0,989231
H28	3,844758	-1,985259	0,541853	-3,844757	-1,985259	0,541854
H29	2,87745	-2,540641	-0,828504	-2,87745	-2,540642	-0,828504

Tabela 24: Coordenadas cartesianas da 5-MAPB otimizada com B3LYP/TZVP

	Isômero R			Isômero S		
O1	3,822651	-0,52261	0,325155	-3,82265	-0,52261	0,32516
C2	2,48007	-0,59993	0,071903	-2,48007	-0,59993	0,071901
C3	1,696016	-1,73848	0,115292	-1,69602	-1,73848	0,115286
C4	0,350904	-1,57658	-0,18252	-0,3509	-1,57657	-0,18253
C5	-0,20147	-0,32465	-0,51341	0,201466	-0,32465	-0,51341
C6	0,617125	0,79667	-0,55191	-0,61713	0,796672	-0,55191
C7	1,976384	0,665614	-0,25591	-1,97638	0,665615	-0,25591
C8	3,107305	1,556519	-0,19039	-3,10731	1,556519	-0,19039
C9	4,166795	0,794248	0,157825	-4,1668	0,794248	0,157829
H10	2,114651	-2,70392	0,363555	-2,11465	-2,70392	0,363549
H11	0,201022	1,763208	-0,80818	-0,20102	1,763211	-0,80818
H12	3,121465	2,616905	-0,3779	-3,12147	2,616905	-0,3779
H13	5,204979	1,023056	0,323972	-5,20498	1,023055	0,323976
C14	-1,6782	-0,21646	-0,79158	1,678197	-0,21645	-0,79159
C15	-2,5459	-0,30215	0,476753	2,545896	-0,30215	0,476746
N16	-3,95415	-0,4887	0,106224	3,954148	-0,48869	0,106219
C17	-4,61747	0,635207	-0,54136	4,617468	0,635218	-0,54135
C18	-2,28083	0,868627	1,429303	2,280825	0,86861	1,429309
H19	-2,26207	-1,22289	0,995197	2,262068	-1,22291	0,995181
H20	-4,47696	-0,75853	0,930056	4,47696	-0,75854	0,930051
H21	-4,16409	0,827291	-1,51464	4,164095	0,827315	-1,51462
H22	-5,66044	0,370412	-0,71862	5,660438	0,37043	-0,71861
H23	-4,60031	1,575434	0,02822	4,6003	1,575438	0,028243
H24	-2,48455	1,829043	0,951621	2,484528	1,829032	0,951633
H25	-2,9107	0,791504	2,318321	2,910703	0,791485	2,31832
H26	-1,23942	0,875901	1,7522	1,239414	0,875868	1,752217
H27	-0,29813	-2,44348	-0,16647	0,298133	-2,44348	-0,16648
H28	-1,8762	0,726058	-1,30678	1,995897	-1,02011	-1,45929
H29	-1,9959	-1,02012	-1,45927	1,876198	0,726068	-1,30677

Tabela 25: Coordenadas cartesianas da 6-MAPB otimizada com B3LYP/TZVP

	Isômero R			Isômero S		
O1	2,999673	-1,52402	0,051127	-2,99967	-1,52402	0,051127
C2	2,002191	-0,606	-0,13175	-2,00219	-0,606	-0,13175
C3	0,676711	-0,88459	-0,40418	-0,67671	-0,88459	-0,40418
C4	-0,18867	0,196124	-0,56303	0,188665	0,196124	-0,56303
C5	0,310803	1,505375	-0,44775	-0,3108	1,505375	-0,44775
C6	1,643271	1,770138	-0,17441	-1,64327	1,770138	-0,17441
C7	2,516199	0,693374	-0,01009	-2,5162	0,693374	-0,01009
C8	3,921102	0,527301	0,265699	-3,9211	0,527301	0,265699
C9	4,144358	-0,80403	0,289646	-4,14436	-0,80403	0,289646
H10	0,327626	-1,90495	-0,49513	-0,32763	-1,90495	-0,49513
H11	-0,37658	2,331952	-0,57801	0,376576	2,331952	-0,57801
H12	1,996602	2,790046	-0,0946	-1,9966	2,790046	-0,0946
H13	4,656626	1,298049	0,422881	-4,65663	1,298049	0,422881
H14	5,03008	-1,39151	0,45687	-5,03008	-1,39151	0,45687
C15	-1,65182	-0,04856	-0,82269	1,651822	-0,04856	-0,82269
C16	-2,43017	-0,4771	0,43498	2,430167	-0,4771	0,43498
N17	-3,7613	-0,96535	0,054255	3,761299	-0,96535	0,054255
C18	-4,70698	0,027175	-0,43946	4,706977	0,027175	-0,43946
C19	-2,42948	0,615525	1,509474	2,429476	0,615525	1,509474
H20	-2,09762	0,858054	-1,2375	2,097621	0,858054	-1,2375
H21	-1,77636	-0,83772	-1,56683	1,776362	-0,83772	-1,56683
H22	-1,91182	-1,34847	0,846146	1,911818	-1,34847	0,846146
H23	-4,16814	-1,45371	0,842219	4,16814	-1,45371	0,842219
H24	-4,35186	0,446707	-1,38163	4,351861	0,446707	-1,38163
H25	-5,65707	-0,46712	-0,64499	5,65707	-0,46712	-0,64499
H26	-4,90203	0,862652	0,247588	4,90203	0,862652	0,247588
H27	-2,87694	1,541097	1,1418	2,876939	1,541097	1,1418
H28	-2,9939	0,290956	2,386491	2,993904	0,290956	2,386491
H29	-1,41207	0,845105	1,827263	1,412069	0,845105	1,827263

Tabela 26: Coordenadas cartesianas da 7-MAPB otimizada com B3LYP/TZVP

	Isômero R			Isômero S		
O1	1,017803	-1,69341	-0,28068	-1,0178	-1,69341	-0,28068
C2	1,179143	-0,33265	-0,23901	-1,17914	-0,33264	-0,23901
C3	0,185371	0,605496	-0,49098	-0,18537	0,605493	-0,49098
C4	0,599305	1,931238	-0,39318	-0,5993	1,931234	-0,39318
C5	1,914483	2,285516	-0,06282	-1,91448	2,285515	-0,06282
C6	2,8799	1,324021	0,184787	-2,8799	1,324025	0,184783
C7	2,504281	-0,01906	0,093635	-2,50428	-0,01906	0,093632
C8	3,170779	-1,28646	0,25903	-3,17078	-1,28646	0,259026
C9	2,239712	-2,23567	0,02432	-2,23972	-2,23566	0,024326
H10	-0,12666	2,713108	-0,57922	0,126663	2,713103	-0,57922
H11	2,175698	3,334106	-0,00301	-2,17569	3,334108	-0,00302
H12	3,89369	1,60401	0,438828	-3,89368	1,604018	0,438824
H13	4,202519	-1,45724	0,516096	-4,20253	-1,45723	0,516089
H14	2,277178	-3,31098	0,030681	-2,27719	-3,31098	0,030692
C15	-1,22473	0,208001	-0,81888	1,224731	0,207992	-0,81888
C16	-1,98752	-0,39485	0,376434	1,987527	-0,39485	0,376444
N17	-3,26953	-0,93994	-0,08456	3,269523	-0,93995	-0,08454
C18	-4,29879	0,020328	-0,45835	4,298779	0,020318	-0,45838
C19	-2,08841	0,592278	1,544372	2,088412	0,592294	1,544373
H20	-1,23072	-0,53707	-1,61687	1,230721	-0,53709	-1,61686
H21	-1,75619	1,087193	-1,18809	1,756196	1,087183	-1,18809
H22	-1,41299	-1,26003	0,714849	1,412989	-1,26002	0,714872
H23	-3,63305	-1,56762	0,621108	3,633055	-1,5676	0,621145
H24	-3,97443	0,600507	-1,32344	3,97444	0,600424	-1,32352
H25	-5,19489	-0,52556	-0,75574	5,194899	-0,52557	-0,75568
H26	-4,58158	0,729046	0,332854	4,581531	0,729104	0,332791
H27	-2,58223	1,519882	1,247631	2,582222	1,519899	1,247625
H28	-2,65583	0,154919	2,368822	2,655835	0,154944	2,368832
H29	-1,09739	0,853427	1,916676	1,097395	0,85344	1,916673

Tabela 27: Coordenadas cartesianas da 4-APB otimizada com B3LYP/TZVP

	Isômero R			Isômero S		
O1	-2,88623	-1,05426	0,365146	2,896744	-1,0011	0,371031
C2	-2,08267	0,029173	0,130129	2,065505	0,056269	0,123376
C3	-2,45429	1,357947	0,228085	2,396509	1,395927	0,226801
C4	-1,46767	2,288692	-0,06622	1,387831	2,297782	-0,07983
C5	-0,1765	1,891936	-0,4374	0,113209	1,862502	-0,46904
C6	0,189977	0,556611	-0,53245	-0,21403	0,515066	-0,57038
C7	-0,79887	-0,39425	-0,23932	0,799531	-0,40602	-0,26179
C8	-0,85176	-1,836	-0,21973	0,893936	-1,84511	-0,237
C9	-2,11074	-2,16272	0,144695	2,15732	-2,13324	0,143784
H10	-3,45521	1,647254	0,515632	3,385067	1,713877	0,526447
H11	-1,69887	3,344041	-0,00549	1,58854	3,359389	-0,02086
H12	0,564168	2,652694	-0,6487	-0,64222	2,601767	-0,70535
H13	-0,06083	-2,53046	-0,4465	0,125817	-2,56223	-0,47079
H14	-2,60502	-3,10731	0,290309	2,677895	-3,06209	0,298294
C15	1,580199	0,128411	-0,90267	-1,5952	0,054199	-0,92951
C16	2,429244	-0,33289	0,294558	-2,42531	-0,38317	0,302924
N17	2,643356	0,799724	1,195597	-2,60421	0,662752	1,307234
C18	3,71947	-1,00327	-0,18335	-3,7896	-0,9046	-0,12761
H19	2,101953	0,95264	-1,39884	-2,13335	0,857922	-1,44032
H20	1,531916	-0,68924	-1,62684	-1,53644	-0,78519	-1,62883
H21	1,844004	-1,06687	0,856487	-1,88225	-1,19564	0,795628
H22	4,316888	-0,30665	-0,77862	-4,3656	-0,11368	-0,61753
H23	4,326001	-1,32444	0,666021	-4,35611	-1,24835	0,737602
H24	3,512629	-1,88102	-0,80101	-3,69116	-1,72996	-0,83473
H25	3,228911	1,499546	0,750717	-3,14492	1,43136	0,922644
H26	3,121472	0,504024	2,038509	-1,70797	1,044691	1,588411

Tabela 28: Coordenadas cartesianas da 5-APB otimizada com B3LYP/TZVP

	Isômero R			Isômero S		
O1	-3,3792	0,598477	0,460257	3,380432	0,592226	0,468545
C2	-2,04559	0,63398	0,156856	2,046623	0,633624	0,166332
C3	-1,20325	1,72509	0,266838	1,206807	1,725593	0,287015
C4	0,11891	1,527119	-0,10337	-0,11611	1,533682	-0,08399
C5	0,593113	0,285108	-0,56708	-0,59338	0,297353	-0,55899
C6	-0,28282	-0,78837	-0,66821	0,280067	-0,77688	-0,6712
C7	-1,62097	-0,61933	-0,30402	1,618842	-0,61418	-0,30608
C8	-2,79325	-1,45693	-0,26954	2,789137	-1,45489	-0,28017
C9	-3,79741	-0,67952	0,190943	3,795467	-0,68434	0,186916
H10	-1,56121	2,682458	0,619357	1,567338	2,679027	0,647527
H11	0,073335	-1,74703	-1,02461	-0,07883	-1,73062	-1,0375
H12	-2,86972	-2,49377	-0,55029	2,862766	-2,48919	-0,57092
H13	-4,83873	-0,87232	0,381385	4,836486	-0,88132	0,374684
C14	2,052846	0,128988	-0,90263	-2,05093	0,143772	-0,90419
C15	2,979939	0,062437	0,333231	-2,96957	0,044766	0,324504
N16	4,402945	0,066234	-0,01132	-4,35786	0,006987	-0,14521
C17	2,683595	-1,15393	1,199323	-2,69095	-1,20359	1,149457
H18	2,798072	0,961095	0,931504	-2,76713	0,921753	0,958398
H19	2,858139	-2,07566	0,635012	-2,85399	-2,09861	0,545281
H20	3,334786	-1,16331	2,072982	-3,35691	-1,25253	2,014262
H21	1,645746	-1,15862	1,53066	-1,66444	-1,20886	1,515218
H22	0,810848	2,357791	-0,03693	-0,80622	2,36525	-0,0103
H23	2,204612	-0,77768	-1,49583	-2,37507	0,999429	-1,50533
H24	2,377778	0,970284	-1,52245	-2,20676	-0,7472	-1,51581
H25	4,626682	0,852688	-0,61115	-4,59376	0,858964	-0,64163
H26	4,641973	-0,77526	-0,5265	-4,99796	-0,07224	0,636616

Tabela 29: Coordenadas cartesianas da 6-APB otimizada com B3LYP/TZVP

	Isômero R			Isômero S		
O1	2,580386	-1,528	0,132158	-2,58073	-1,52987	0,14216
C2	1,594804	-0,61051	-0,10675	-1,59509	-0,61311	-0,10101
C3	0,277779	-0,88984	-0,41711	-0,27801	-0,89344	-0,41037
C4	-0,57673	0,190459	-0,63016	0,576287	0,185849	-0,62792
C5	-0,07511	1,500382	-0,52838	0,074648	1,496027	-0,53218
C6	1,249005	1,765437	-0,21839	-1,24953	1,762287	-0,22285
C7	2,110806	0,689178	0,000642	-2,11109	0,686908	0,000993
C8	3,50461	0,523937	0,327917	-3,50491	0,522929	0,329311
C9	3,720151	-0,80736	0,392048	-3,72039	-0,80807	0,399169
H10	-0,07176	-1,91117	-0,49471	0,071821	-1,91492	-0,48411
H11	-0,75364	2,326742	-0,69965	0,753421	2,321028	-0,70799
H12	1,604783	2,785409	-0,15154	-1,60534	2,782511	-0,16023
H13	4,238197	1,295167	0,491544	-4,23853	1,294835	0,489605
H14	4,596482	-1,39448	0,603964	-4,5968	-1,39421	0,613531
C15	-2,03352	-0,05487	-0,91835	2,032342	-0,05509	-0,92317
C16	-2,86335	-0,45134	0,326105	2,858759	-0,43467	0,317219
N17	-4,23932	-0,83199	0,004278	4,22557	-0,73368	-0,11967
C18	-2,88775	0,655373	1,371017	2,901243	0,686076	1,346165
H19	-2,48198	0,838849	-1,3622	2,482956	0,831943	-1,37276
H20	-2,1303	-0,85745	-1,65548	2,126586	-0,86309	-1,65549
H21	-2,3878	-1,33165	0,770913	2,369486	-1,30405	0,783093
H22	-3,36742	1,552273	0,966242	3,361591	1,577189	0,914363
H23	-3,45281	0,334941	2,245925	3,490298	0,388446	2,216936
H24	-1,87958	0,928143	1,680873	1,89876	0,939837	1,68977
H25	-4,2578	-1,54979	-0,71174	4,237047	-1,52646	-0,75158
H26	-4,74843	-0,0342	-0,36289	4,810014	-0,97255	0,673153

Tabela 30: Coordenadas cartesianas da 7-APB otimizada com B3LYP/TZVP

	Isômero R			Isômero S		
O1	0,683817	-1,70402	-0,25366	-0,69541	-1,70839	-0,24219
C2	0,829362	-0,34073	-0,23081	-0,83374	-0,34414	-0,22272
C3	-0,16064	0,579631	-0,55158	0,160306	0,570739	-0,54626
C4	0,231956	1,912683	-0,46174	-0,22641	1,905664	-0,46201
C5	1,525219	2,2886	-0,07432	-1,51824	2,288906	-0,07645
C6	2,488082	1,343891	0,240525	-2,4853	1,349665	0,241421
C7	2,133015	-0,00531	0,158963	-2,13622	-0,00134	0,165013
C8	2,803848	-1,26166	0,38192	-2,81371	-1,25365	0,390585
C9	1,895675	-2,22601	0,121327	-1,91027	-2,22319	0,132856
H10	-0,4921	2,68201	-0,70011	0,501139	2,670151	-0,70464
H11	1,771986	3,341141	-0,02366	-1,76039	3,342716	-0,03025
H12	3,48486	1,641673	0,537832	-3,48118	1,652829	0,536419
H13	3,823374	-1,41562	0,692662	-3,83444	-1,40165	0,700334
H14	1,944161	-3,30045	0,152324	-1,9648	-3,29731	0,165379
C15	-1,54908	0,150257	-0,92483	1,545507	0,139429	-0,92887
C16	-2,39178	-0,36416	0,267557	2,391037	-0,34677	0,260654
N17	-3,68167	-0,92088	-0,14123	3,665268	-0,84587	-0,26678
C18	-2,62742	0,724972	1,304643	2,669709	0,767878	1,258509
H19	-1,4952	-0,65107	-1,6669	1,482674	-0,67478	-1,65672
H20	-2,07652	0,9875	-1,39096	2,073689	0,962878	-1,41321
H21	-1,83339	-1,17759	0,738857	1,817588	-1,13156	0,773974
H22	-3,19846	1,55114	0,868956	3,228624	1,574033	0,778473
H23	-3,19559	0,327536	2,145225	3,264108	0,395461	2,096223
H24	-1,68568	1,129988	1,67406	1,741979	1,174484	1,660894
H25	-3,55666	-1,64949	-0,83517	3,513371	-1,64835	-0,8678
H26	-4,2591	-0,2015	-0,56516	4,267994	-1,14991	0,489446

CATINONAS

Tabela 31: Coordenadas cartesianas da catinona correspondente a 4-MAPB otimizada com B3LYP/TZVP

	Isômero R			Isômero S		
O1	3,060469	-1,30444	0,0666	-3,06047	-1,30444	0,066599
C2	2,37551	-0,12483	-0,02519	-2,37551	-0,12483	-0,02519
C3	2,94261	1,095619	-0,33004	-2,94261	1,095621	-0,33005
C4	2,082955	2,186411	-0,36823	-2,08295	2,186412	-0,36823
C5	0,725097	2,033479	-0,09748	-0,72509	2,033478	-0,09748
C6	0,152065	0,795632	0,202773	-0,15207	0,79563	0,202773
C7	1,005979	-0,32722	0,230731	-1,00598	-0,32722	0,23073
C8	0,888675	-1,74014	0,492893	-0,88868	-1,74014	0,492894
C9	2,131147	-2,25658	0,382655	-2,13115	-2,25658	0,382657
H10	4,001742	1,186436	-0,52737	-4,00174	1,186442	-0,52737
H11	2,472685	3,167273	-0,60482	-2,47268	3,167274	-0,60483
H12	0,072462	2,894723	-0,11073	-0,07246	2,894722	-0,11073
H13	0,000214	-2,30364	0,700934	-0,00022	-2,30364	0,700933
H14	2,511426	-3,25782	0,487	-2,51143	-3,25782	0,487003
C15	-1,31082	0,798153	0,509634	1,310821	0,798149	0,50964
C16	-2,10382	-0,51536	0,490067	2,103821	-0,51537	0,490064
N17	-1,88899	-1,18879	-0,79003	1,888993	-1,18879	-0,79003
C18	-2,35447	-0,46836	-1,96889	2,354472	-0,46836	-1,96889
C19	-3,56388	-0,28752	0,87763	3,563876	-0,28752	0,877626
H20	-1,64717	-1,15052	1,257829	1,647169	-1,15053	1,257824
H21	-2,30571	-2,11053	-0,75848	2,3057	-2,11053	-0,75849
H22	-1,8012	0,467124	-2,06782	1,801203	0,467132	-2,06782
H23	-2,14074	-1,06901	-2,85302	2,140736	-1,069	-2,85302
H24	-3,42546	-0,22718	-1,96667	3,425459	-0,22718	-1,96668
H25	-4,0565	0,402802	0,195105	4,056501	0,402804	0,195103
H26	-4,098	-1,24002	0,864087	4,098	-1,24002	0,864079
H27	-3,63814	0,138471	1,877729	3,638138	0,138466	1,877727
O28	-1,87909	1,840398	0,76553	1,879088	1,840392	0,765545

Tabela 32: Coordenadas cartesianas da catinona correspondente a 5-MAPB otimizada com B3LYP/TZVP

	Isômero R			Isômero S		
O1	-3,98003	0,776007	-0,05501	-3,98003	-0,77601	-0,05501
C2	-2,6255	0,643775	-0,10964	-2,62549	-0,64377	-0,10963
C3	-1,70752	1,658462	-0,31013	-1,70752	-1,65846	-0,31013
C4	-0,37054	1,291757	-0,32798	-0,37054	-1,29176	-0,32797
C5	0,037233	-0,04573	-0,15304	0,037231	0,045735	-0,15304
C6	-0,9159	-1,04491	0,043881	-0,9159	1,044908	0,043883
C7	-2,26238	-0,70167	0,067473	-2,26238	0,701676	0,067473
C8	-3,50484	-1,41383	0,239946	-3,50485	1,413826	0,239942
C9	-4,48176	-0,48764	0,15744	-4,48176	0,487637	0,157433
H10	-2,02017	2,683857	-0,44811	-2,02018	-2,68386	-0,44811
H11	0,365469	2,06531	-0,48784	-0,58082	2,06475	0,1712
H12	-0,58082	-2,06475	0,171198	-3,63919	2,469819	0,401123
H13	-3,63918	-2,46982	0,401128	-5,55377	0,548709	0,224239
H14	-5,55377	-0,54871	0,224249	1,474838	0,470278	-0,17509
C15	1,47484	-0,47028	-0,1751	2,562246	-0,60901	-0,18628
C16	2,562247	0,609007	-0,18628	3,806781	-0,10859	-0,75628
N17	3,806787	0,108594	-0,75627	4,652423	0,736767	0,080882
C18	4,65242	-0,73677	0,080891	2,672229	-1,21231	1,230447
C19	2,672218	1,212304	1,230451	2,231853	-1,39869	-0,86331
H20	2,231857	1,398697	-0,86331	4,342617	-0,89475	-1,09886
H21	4,342627	0,894756	-1,09884	4,106598	1,635922	0,353671
H22	4,106601	-1,63594	0,353657	5,523702	1,034635	-0,50372
H23	5,523715	-1,03461	-0,5037	5,012291	0,252563	0,999854
H24	5,012268	-0,25258	0,999881	2,951004	-0,44936	1,957402
H25	2,950989	0,449351	1,957405	3,434287	-1,9936	1,243029
H26	3,434278	1,9936	1,243039	1,726839	-1,64897	1,552112
H27	1,726828	1,648964	1,552113	1,763612	1,6479	-0,13928
O28	1,763614	-1,6479	-0,1393	0,365472	-2,06531	-0,48783

Tabela 33: Coordenadas cartesianas da catinona correspondente a 6-MAPB otimizada com B3LYP/TZVP

	Isômero R			Isômero S		
O1	2,944221	-1,60814	-0,24295	-2,94422	-1,60814	-0,24295
C2	2,061348	-0,56836	-0,12911	-2,06135	-0,56836	-0,12911
C3	0,686881	-0,66	-0,19847	-0,68688	-0,66	-0,19847
C4	-0,03675	0,526857	-0,06162	0,036753	0,526857	-0,06162
C5	0,643599	1,746181	0,137961	-0,6436	1,746182	0,137958
C6	2,020084	1,816066	0,205471	-2,02009	1,816066	0,205466
C7	2,756308	0,633577	0,06894	-2,75631	0,633577	0,068937
C8	4,149191	0,276281	0,072464	-4,14919	0,27628	0,072462
C9	4,193341	-1,06192	-0,11644	-4,19334	-1,06192	-0,11644
H10	0,214973	-1,61755	-0,35769	-0,21497	-1,61755	-0,35769
H11	0,041138	2,638087	0,234494	-0,04114	2,638088	0,234491
H12	2,517394	2,764608	0,3598	-2,5174	2,764608	0,359794
H13	4,996158	0,929222	0,197625	-4,99616	0,92922	0,197621
H14	5,009691	-1,75978	-0,18421	-5,00969	-1,75978	-0,18421
C15	-1,53185	0,576346	-0,12699	1,531853	0,576345	-0,12698
C16	-2,31203	-0,74181	-0,16888	2,31203	-0,74181	-0,16888
N17	-3,59969	-0,5778	-0,83262	3,599686	-0,5778	-0,83263
C18	-4,68841	0,035973	-0,07862	4,68841	0,035973	-0,07863
C19	-2,36316	-1,32643	1,258438	2,363171	-1,32642	1,258443
H20	-1,75257	-1,43715	-0,79658	1,752562	-1,43715	-0,79657
H21	-3,89508	-1,47727	-1,1878	3,895069	-1,47727	-1,18781
H22	-4,40859	1,04773	0,202055	4,408589	1,047732	0,202042
H23	-5,56271	0,094827	-0,72808	5,562703	0,094823	-0,72809
H24	-4,97924	-0,51193	0,828954	4,979243	-0,51193	0,828942
H25	-2,86984	-0,64377	1,940589	2,869848	-0,64376	1,940588
H26	-2,90543	-2,27375	1,253795	2,905437	-2,27375	1,2538
H27	-1,3615	-1,50592	1,649586	1,361508	-1,50592	1,649597
O28	-2,10895	1,643219	-0,10243	2,10895	1,643218	-0,10242

Tabela 34: Coordenadas cartesianas da catinona correspondente a 7- otimizada com B3LYP/TZVP

	Isômero R			Isômero S		
O1	0,906531	-1,61782	-0,29573	-0,90653	-1,61782	-0,29572
C2	1,2143	-0,29559	-0,12624	-1,2143	-0,29559	-0,12623
C3	0,328401	0,78245	-0,09689	-0,3284	0,782449	-0,09689
C4	0,922504	2,036074	0,077135	-0,92251	2,036072	0,077135
C5	2,29877	2,200732	0,220644	-2,29878	2,200729	0,220636
C6	3,156724	1,110957	0,188237	-3,15673	1,110953	0,188227
C7	2,607102	-0,15715	0,008709	-2,6071	-0,15716	0,008706
C8	3,147162	-1,4898	-0,08648	-3,14716	-1,4898	-0,08648
C9	2,093685	-2,30988	-0,26684	-2,09368	-2,30989	-0,26684
H10	0,263619	2,892857	0,094272	-0,26363	2,892857	0,094276
H11	2,700117	3,195922	0,358482	-2,70013	3,195918	0,358468
H12	4,225531	1,240619	0,297525	-4,22554	1,240616	0,297506
H13	4,181703	-1,7826	-0,02903	-4,1817	-1,7826	-0,02904
H14	2,005307	-3,37487	-0,38951	-2,0053	-3,37488	-0,3895
C15	-1,16536	0,732858	-0,25427	1,165356	0,732862	-0,25426
C16	-1,87808	-0,60991	-0,10898	1,878082	-0,6099	-0,10898
N17	-3,21476	-0,57301	-0,68406	3,214749	-0,57301	-0,68407
C18	-4,27012	0,087271	0,076176	4,27012	0,087269	0,07616
C19	-1,8004	-1,05067	1,369804	1,800408	-1,05068	1,369801
H20	-1,31334	-1,33322	-0,69701	1,313327	-1,33322	-0,69701
H21	-3,49365	-1,51819	-0,90996	3,493637	-1,51818	-0,90998
H22	-4,01483	1,134961	0,214374	4,014831	1,13496	0,214359
H23	-5,19225	0,040801	-0,50455	5,19225	0,040797	-0,50456
H24	-4,47021	-0,35719	1,061772	4,470216	-0,3572	1,061755
H25	-2,29775	-0,33061	2,0199	2,297755	-0,33061	2,0199
H26	-2,29055	-2,0182	1,490125	2,290582	-2,01819	1,490113
H27	-0,76832	-1,15151	1,702499	0,768339	-1,15153	1,702499
O28	-1,77656	1,761359	-0,44509	1,776561	1,761367	-0,44506

Tabela 35: Coordenadas cartesianas da catinona correspondente a 4-APB otimizada com B3LYP/TZVP

	Isômero R			Isômero S		
O1	-2,8824	-1,31916	-0,1334	2,879062	-1,30475	-0,09565
C2	-2,21459	-0,12731	-0,10963	2,198935	-0,11973	-0,04979
C3	-2,79288	1,123385	-0,20307	2,790566	1,124977	0,016828
C4	-1,93545	2,214235	-0,11062	1,933173	2,216496	0,069492
C5	-0,56269	2,03746	0,063258	0,551865	2,038918	0,054862
C6	0,016443	0,770063	0,127568	-0,0464	0,779633	-0,01809
C7	-0,83628	-0,34674	0,050582	0,808636	-0,34537	-0,07095
C8	-0,6876	-1,7767	0,150992	0,677054	-1,78489	-0,12727
C9	-1,93103	-2,29129	0,031935	1,932112	-2,28524	-0,13964
H10	-3,85978	1,240012	-0,33347	3,866291	1,232064	0,028375
H11	-2,339	3,21571	-0,1752	2,342246	3,216393	0,121796
H12	0,089266	2,896804	0,137456	-0,10546	2,895824	0,09627
H13	0,221016	-2,31972	0,344211	-0,21594	-2,38243	-0,14655
H14	-2,30423	-3,30034	0,053939	2,306929	-3,29329	-0,17736
C15	1,493547	0,678989	0,257781	-1,54434	0,748717	-0,05429
C16	2,23353	-0,51889	-0,35805	-2,26026	-0,59531	-0,20074
N17	2,544157	-1,43072	0,749021	-2,27175	-1,29013	1,098826
C18	3,446254	-0,03425	-1,15106	-3,68232	-0,42933	-0,70608
H19	1,554944	-1,04268	-1,03317	-1,70899	-1,21573	-0,90771
H20	4,118431	0,532641	-0,50733	-4,25945	0,206373	-0,03461
H21	3,984906	-0,89012	-1,56333	-4,1602	-1,4065	-0,77216
H22	3,145871	0,60897	-1,98155	-3,69163	0,039546	-1,69003
O23	2,133119	1,548653	0,813939	-2,1826	1,774293	0,081763
H24	3,081305	-0,93623	1,454009	-2,85272	-0,77112	1,749506
H25	3,116917	-2,1997	0,418847	-1,34465	-1,33984	1,505869

Tabela 36: Coordenadas cartesianas da catinona correspondente a 5-APB otimizada com B3LYP/TZVP

	Isômero R			Isômero S		
O1	3,560035	-0,89247	-0,08779	-3,56004	-0,89247	-0,08778
C2	2,213847	-0,69203	-0,12415	-2,21385	-0,69203	-0,12415
C3	1,244793	-1,65849	-0,32404	-1,24479	-1,65849	-0,32405
C4	-0,07218	-1,22623	-0,32025	0,072177	-1,22623	-0,32025
C5	-0,40933	0,128279	-0,1246	0,409327	0,128278	-0,1246
C6	0,593338	1,078274	0,072033	-0,59334	1,078272	0,072034
C7	1,921056	0,668069	0,074092	-1,92106	0,668068	0,074092
C8	3,199824	1,314397	0,240251	-3,19982	1,314399	0,240248
C9	4,127624	0,341321	0,134486	-4,12762	0,341322	0,134487
H10	1,5051	-2,69647	-0,47564	-1,5051	-2,69647	-0,47564
H11	-0,85054	-1,95838	-0,47376	-0,31115	2,111418	0,219202
H12	0,311149	2,11142	0,219201	-3,3893	2,35991	0,413819
H13	3,389296	2,359909	0,413824	-5,20201	0,347088	0,189557
H14	5,202009	0,347086	0,189556	1,824189	0,60575	-0,11668
C15	-1,82419	0,605752	-0,11668	2,976272	-0,41139	-0,17928
C16	-2,97627	-0,41138	-0,17928	4,233919	0,171989	-0,62177
N17	-4,23392	0,171989	-0,62178	3,158801	-1,03245	1,210704
C18	-3,1588	-1,03245	1,210701	2,717273	-1,20179	-0,88643
H19	-2,71727	-1,20178	-0,88643	3,448692	-0,25916	1,925406
H20	-3,44869	-0,25917	1,925408	3,95209	-1,77785	1,171912
H21	-3,95209	-1,77785	1,171899	2,243193	-1,50002	1,572835
H22	-2,24319	-1,50002	1,572829	2,079816	1,790593	-0,02286
O23	-2,07982	1,790594	-0,02285	0,850533	-1,95839	-0,47377
H24	-4,15328	0,47406	-1,58681	4,40509	1,019243	-0,08793
H25	-4,4051	1,019244	-0,08794	4,153279	0,474062	-1,58681

Tabela 37: Coordenadas cartesianas da catinona correspondente a 6-APB otimizada com B3LYP/TZVP

	Isômero R			Isômero S		
O1	2,558875	-1,6088	-0,24083	-2,55887	-1,6088	-0,24083
C2	1,677273	-0,56838	-0,12696	-1,67727	-0,56838	-0,12696
C3	0,302901	-0,65813	-0,19423	-0,3029	-0,65813	-0,19423
C4	-0,41739	0,530905	-0,05437	0,417386	0,530906	-0,05437
C5	0,263666	1,750051	0,144844	-0,26367	1,750051	0,144842
C6	1,640343	1,817301	0,2098	-1,64034	1,817302	0,209798
C7	2,373891	0,633153	0,071121	-2,37389	0,633154	0,071121
C8	3,766059	0,274196	0,074302	-3,76606	0,274194	0,074307
C9	3,808337	-1,06423	-0,11442	-3,80834	-1,06423	-0,11443
H10	-0,1742	-1,61383	-0,34922	0,174199	-1,61383	-0,34922
H11	-0,33728	2,64255	0,246081	0,337273	2,642551	0,246078
H12	2,140141	2,764427	0,364585	-2,14014	2,764428	0,364583
H13	4,613867	0,925928	0,199891	-4,61387	0,925924	0,199897
H14	4,623819	-1,76318	-0,1817	-4,62382	-1,76318	-0,1817
C15	-1,9075	0,566782	-0,11042	1,907502	0,566783	-0,11042
C16	-2,70139	-0,74751	-0,20237	2,701391	-0,74751	-0,20237
N17	-4,04381	-0,56995	-0,73604	4,043812	-0,56996	-0,73605
C18	-2,78361	-1,36844	1,197227	2,78361	-1,36844	1,197229
H19	-2,17681	-1,43889	-0,86451	2,176804	-1,43889	-0,8645
H20	-3,33624	-0,70283	1,863785	3,33624	-0,70283	1,863788
H21	-3,31563	-2,31732	1,141734	3,315627	-2,31732	1,141739
H22	-1,79672	-1,5346	1,629305	1,796715	-1,53459	1,62931
O23	-2,50704	1,622645	-0,04876	2,507045	1,622643	-0,04876
H24	-3,99392	-0,27516	-1,70539	4,490506	0,197571	-0,24265
H25	-4,4905	0,19758	-0,24265	3,993918	-0,27516	-1,70539

Tabela 38: Coordenadas cartesianas da catinona correspondente a 7-APB otimizada com B3LYP/TZVP

	Isômero R			Isômero S		
O1	0,528487	-1,61572	-0,26294	-0,52849	-1,61572	-0,26296
C2	0,862506	-0,29897	-0,1137	-0,86251	-0,29897	-0,11371
C3	-0,0049	0,793729	-0,06766	0,0049	0,793726	-0,06767
C4	0,612148	2,039692	0,085398	-0,61214	2,03969	0,085403
C5	1,99385	2,182788	0,19128	-1,99384	2,18279	0,191303
C6	2,833367	1,078751	0,142549	-2,83336	1,078756	0,142572
C7	2,260312	-0,18182	-0,01454	-2,26031	-0,18182	-0,01454
C8	2,775657	-1,52416	-0,1111	-2,77566	-1,52415	-0,11111
C9	1,704219	-2,32782	-0,25714	-1,70423	-2,32782	-0,25716
H10	-0,03293	2,906413	0,119426	0,032944	2,90641	0,119429
H11	2,414892	3,171891	0,313034	-2,41488	3,171894	0,313071
H12	3,906495	1,192469	0,223752	-3,90649	1,192476	0,223787
H13	3,806164	-1,83411	-0,07586	-3,80617	-1,8341	-0,07586
H14	1,594203	-3,39223	-0,36646	-1,59422	-3,39223	-0,36649
C15	-1,49778	0,753994	-0,17531	1,497785	0,753986	-0,17534
C16	-2,24075	-0,58672	-0,10822	2,240745	-0,58673	-0,1082
N17	-3,61371	-0,50912	-0,58119	3,613717	-0,50914	-0,58115
C18	-2,22116	-1,08499	1,341904	2,221135	-1,08496	1,34194
H19	-1,7086	-1,30879	-0,7276	1,708604	-1,30881	-0,72756
H20	-2,77132	-0,39048	1,981008	2,771273	-0,39042	1,981041
H21	-2,70784	-2,05784	1,393078	2,707827	-2,0578	1,393147
H22	-1,20664	-1,17593	1,727637	1,206617	-1,17591	1,727657
O23	-2,12289	1,790312	-0,27696	2,122893	1,790297	-0,27704
H24	-3,62581	-0,27237	-1,5674	4,082294	0,261148	-0,11383
H25	-4,08229	0,261168	-0,11387	3,625839	-0,2724	-1,56736

5 Anexo B- Espectros de infravermelho

ANFETAMINAS

Figura 67:Espectro de IV calculado com B3LYP/TZVP para o 4-MAPB em seu isômero óptico R

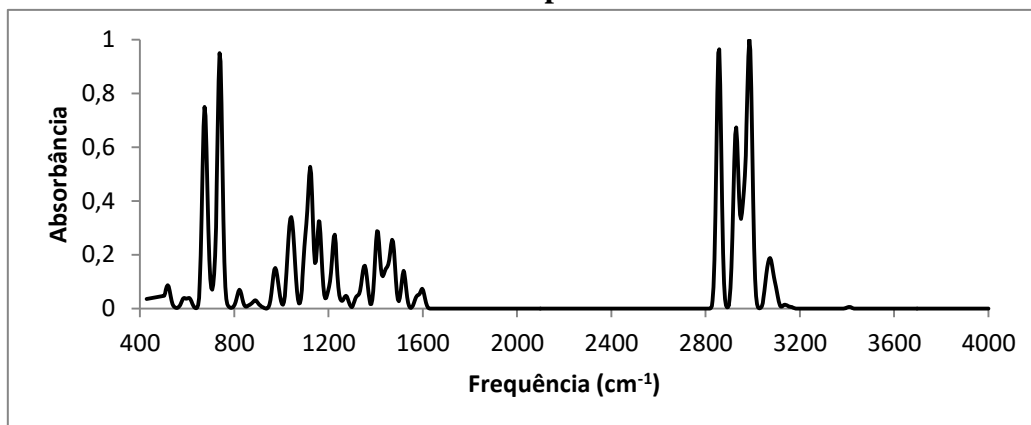


Figura 68: Espectro de IV calculado com B3LYP/TZVP para o 4-MAPB em seu isômero óptico S

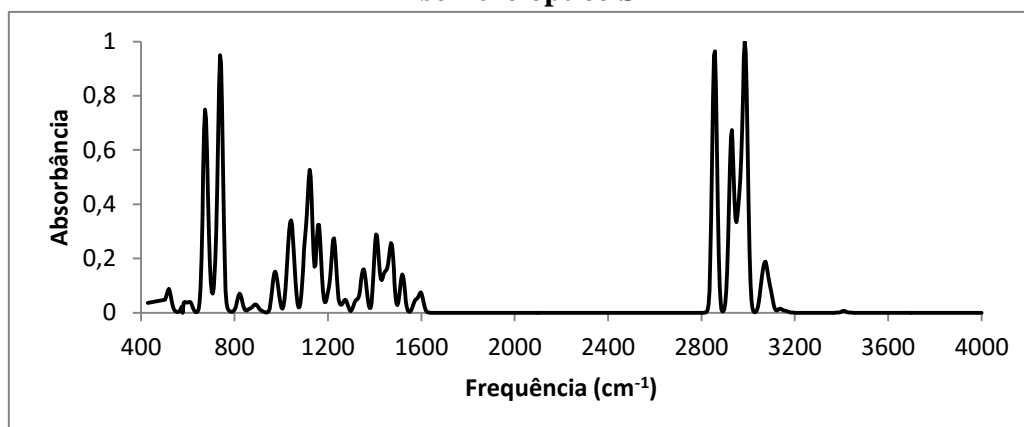


Figura 69:Espectro de IV calculado com B3LYP/TZVP para o 5-MAPB em seu isômero óptico R

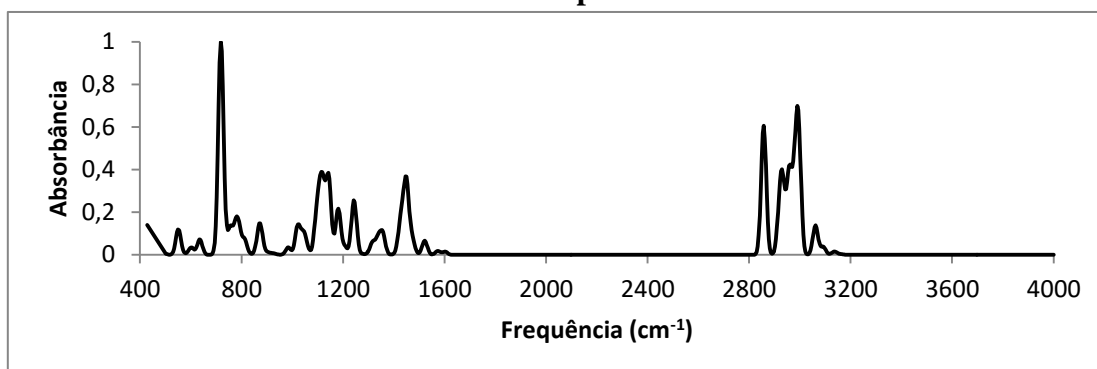


Figura 70: Espectro de IV calculado com B3LYP/TZVP para o 5-MAPB em seu isômero óptico S

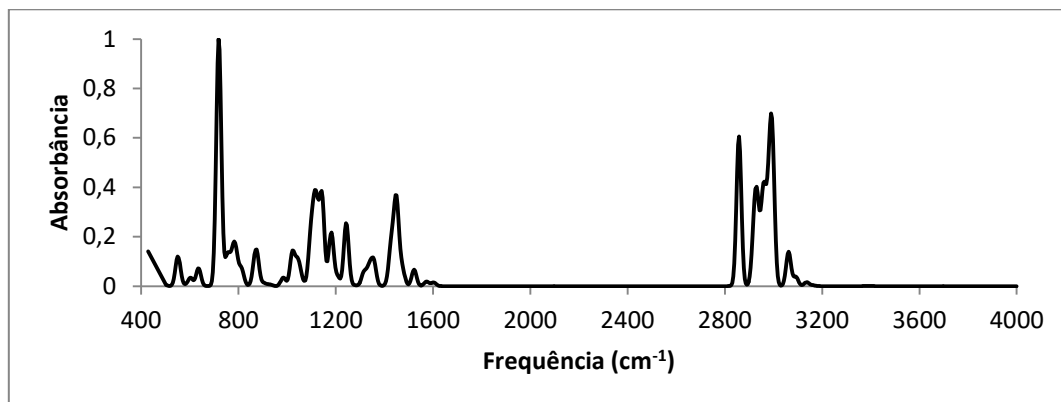


Figura 71: Espectro de IV calculado com B3LYP/TZVP para o 6-MAPB em seu isômero óptico R

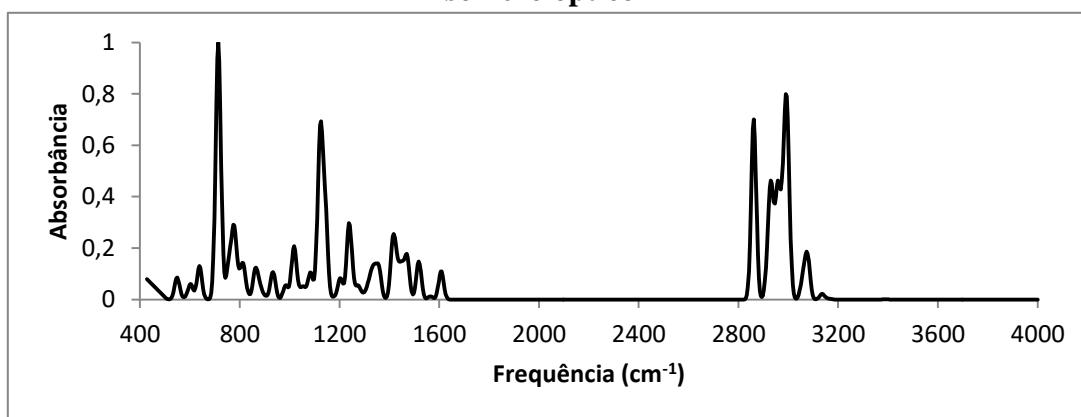


Figura 72: Espectro de IV calculado com B3LYP/TZVP para o 6-MAPB em seu isômero óptico S

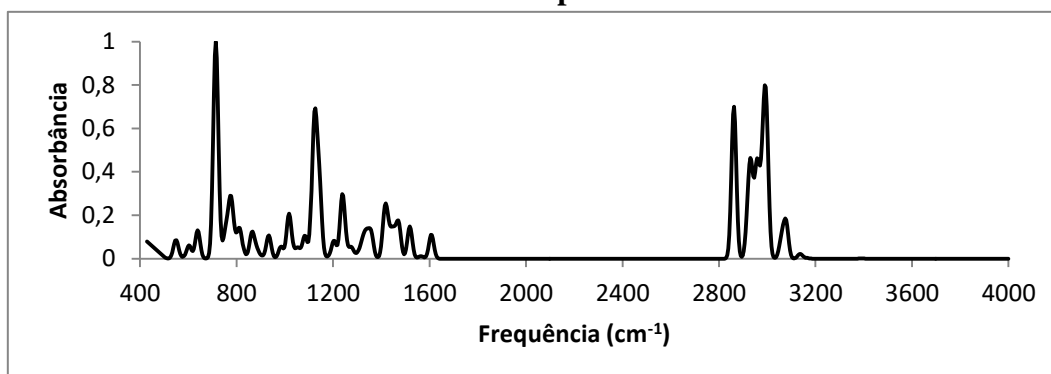


Figura 73: Espectro de IV calculado com B3LYP/TZVP para o 7-MAPB em seu isômero óptico R

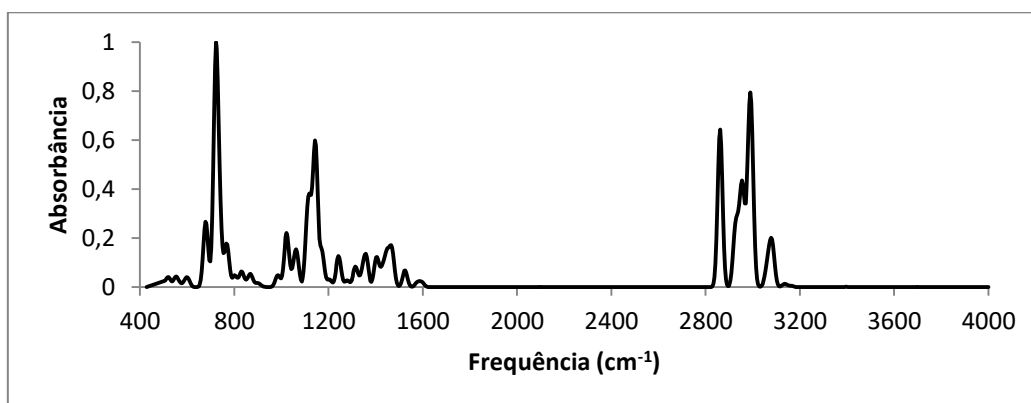
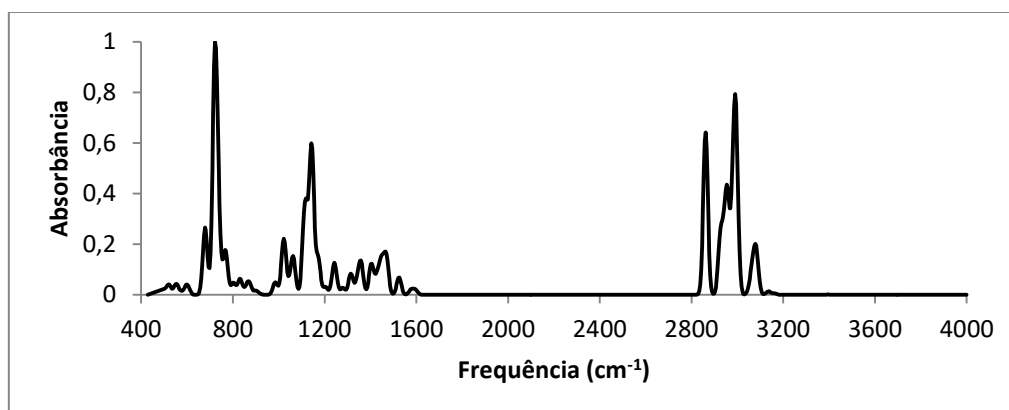


Figura 74: Espectro de IV calculado com B3LYP/TZVP para o 7-MAPB em seu isômero óptico S



CATINONAS

Figura 75: Espectro de IV calculado com B3LYP/TZVP para a catinona análoga a 4-MAPB em seu isômero óptico R

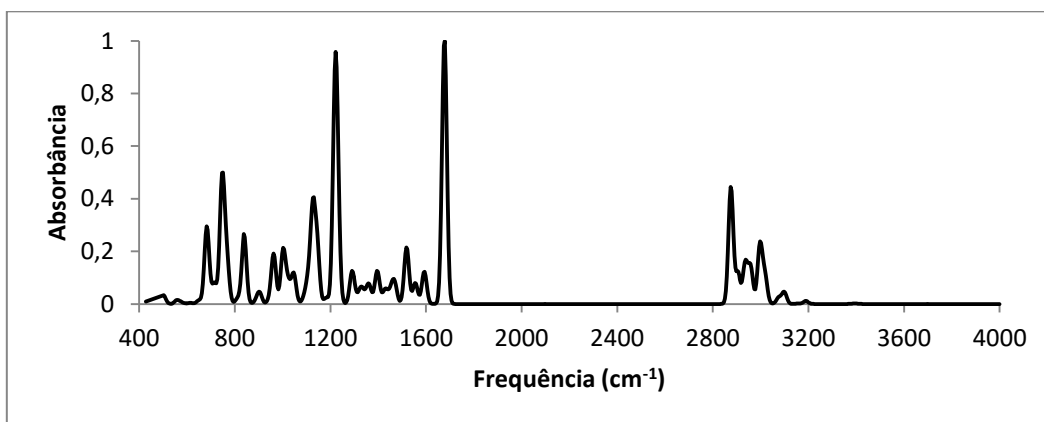


Figura 76: Espectro de IV calculado com B3LYP/TZVP para a catinona análoga a 4-MAPB em seu isômero óptico S

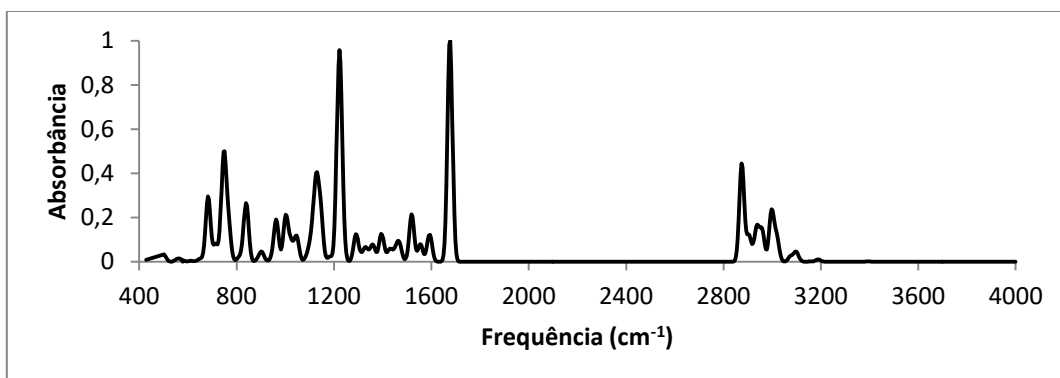


Figura 77: Espectro de IV calculado com B3LYP/TZVP para a catinona análoga a 5-MAPB em seu isômero óptico R

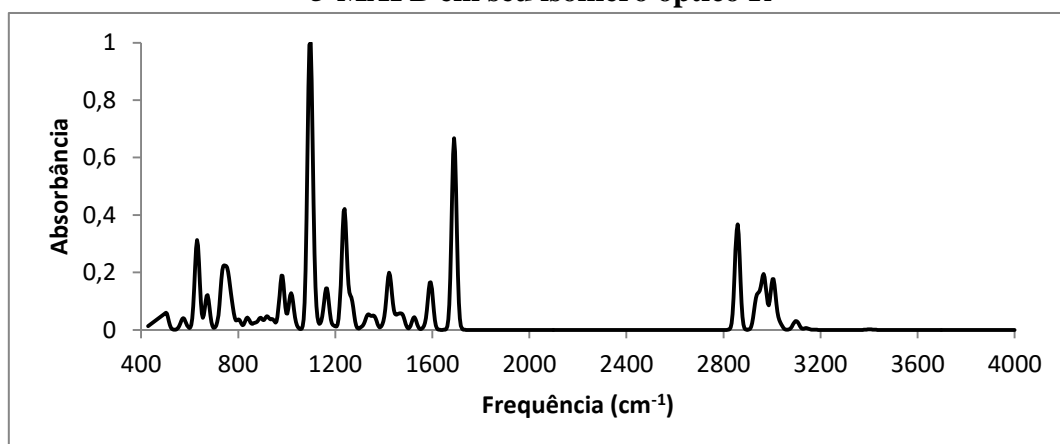


Figura 78: Espectro de IV calculado com B3LYP/TZVP para a catinona análoga a 5-MAPB em seu isômero óptico S

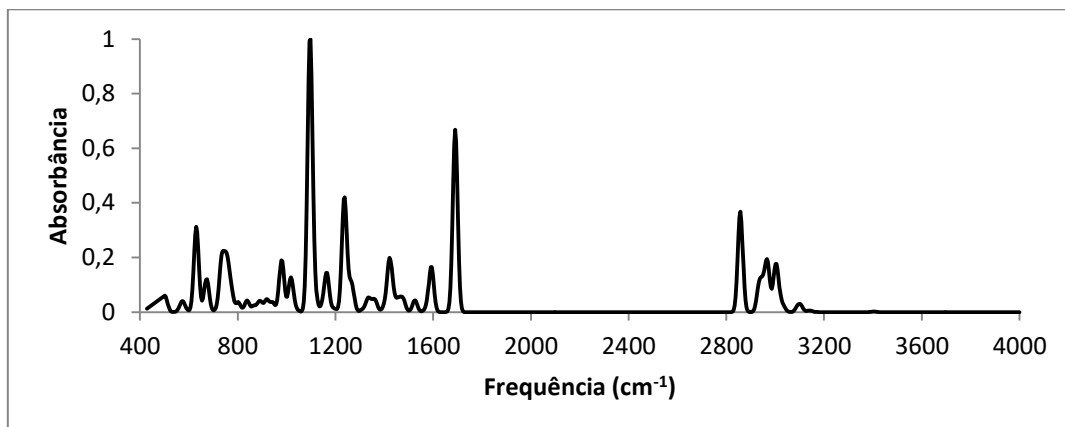


Figura 79: Espectro de IV calculado com B3LYP/TZVP para a catinona análoga a 6-MAPB em seu isômero óptico R

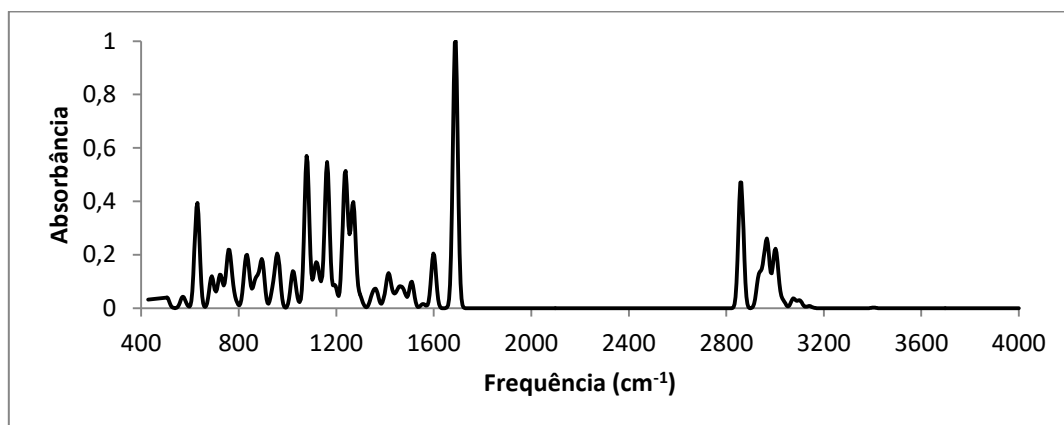


Figura 80: Espectro de IV calculado com B3LYP/TZVP para a catinona análoga a 6-MAPB em seu isômero óptico S

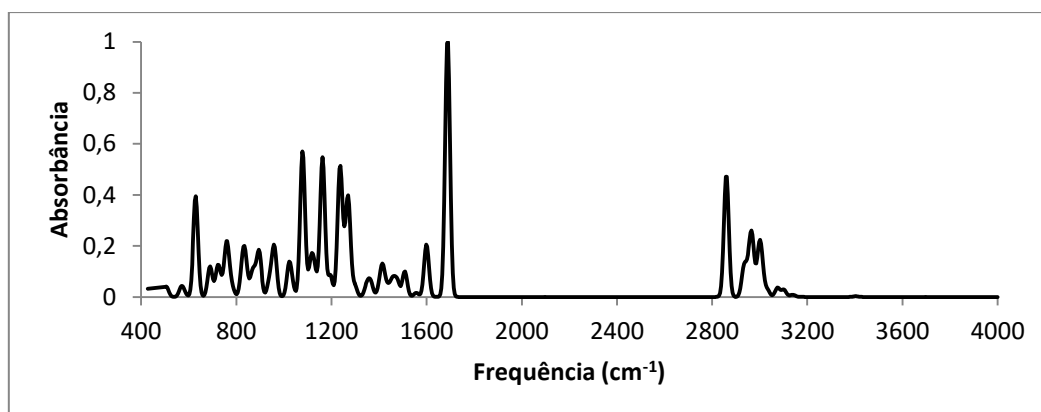


Figura 81: Espectro de IV calculado com B3LYP/TZVP para a catinona análoga a 7-MAPB em seu isômero óptico R

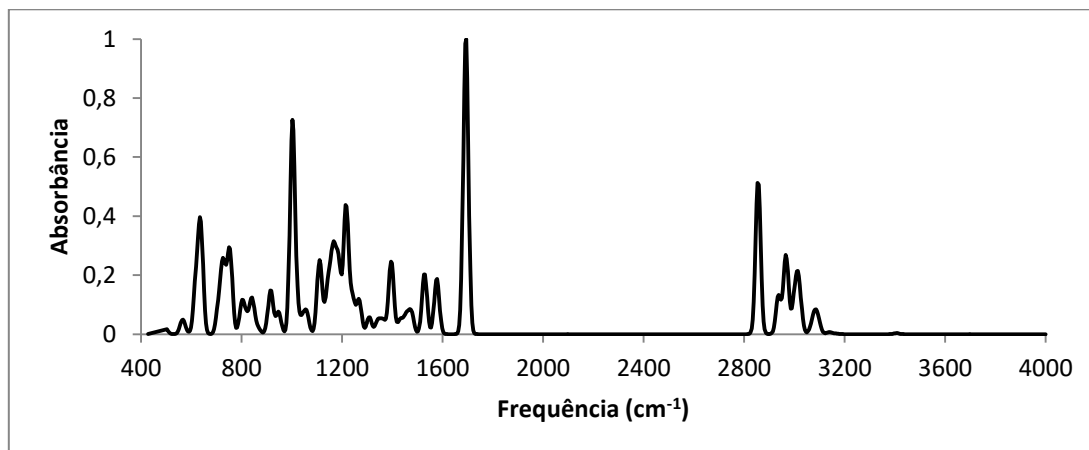
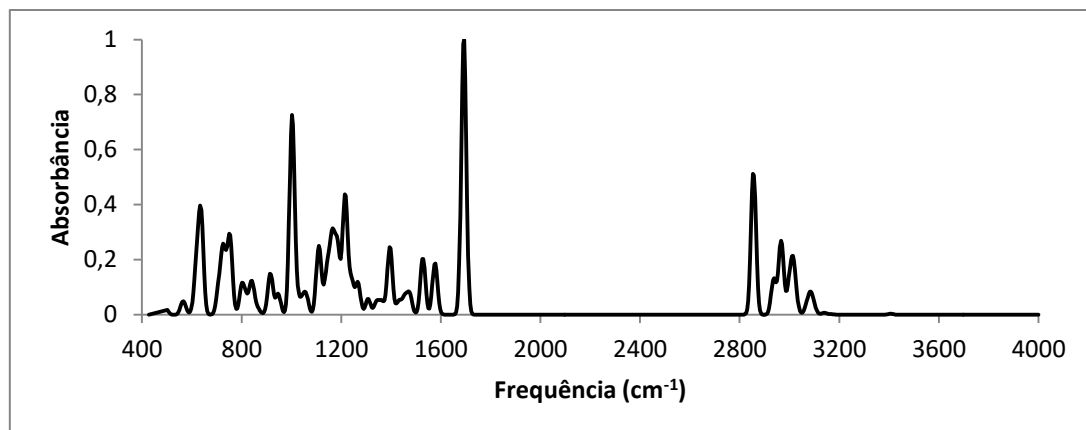


Figura 82: Espectro de IV calculado com B3LYP/TZVP para a catinona análoga a 7-MAPB em seu isômero óptico S



6 Anexo C- Espectros de dicroísmo circular vibracional

ANFETAMINAS

Figura 83: Sobreposição do DCV para a 4-MAPB R calculado com B3LYP, CAMB3LYP e B3PW91 com a base TZVP

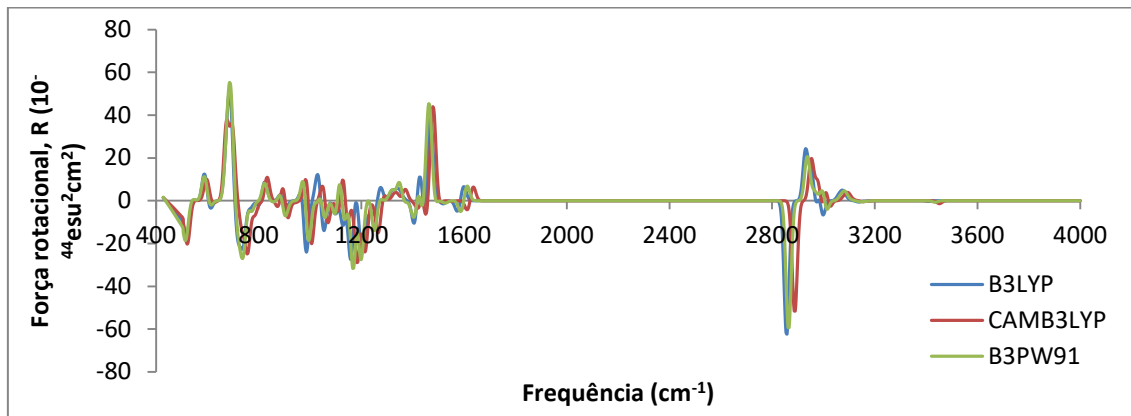


Figura 84: Sobreposição do DCV para a 4-MAPB S calculado com B3LYP, CAMB3LYP e B3PW91 com a base TZVP

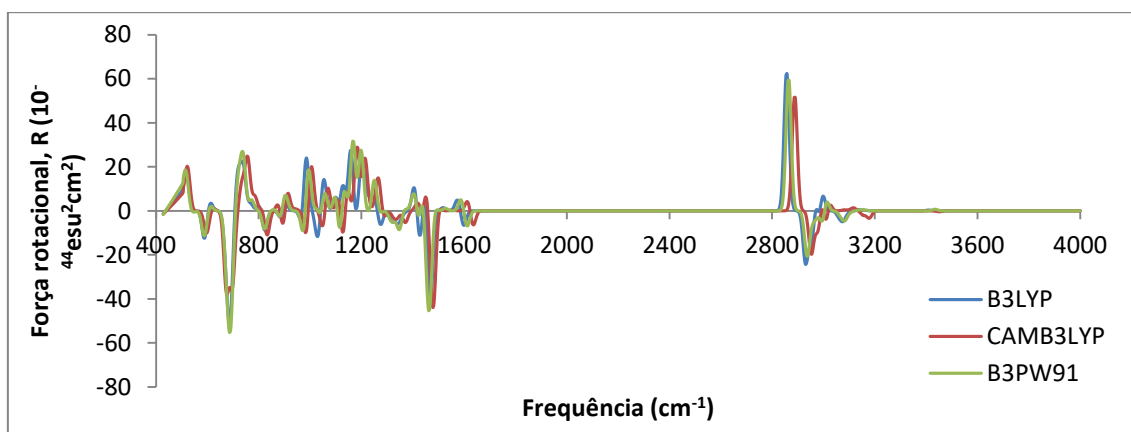


Figura 85: Sobreposição do DCV para a 5-MAPB R calculado com B3LYP, CAMB3LYP e B3PW91 com a base TZVP

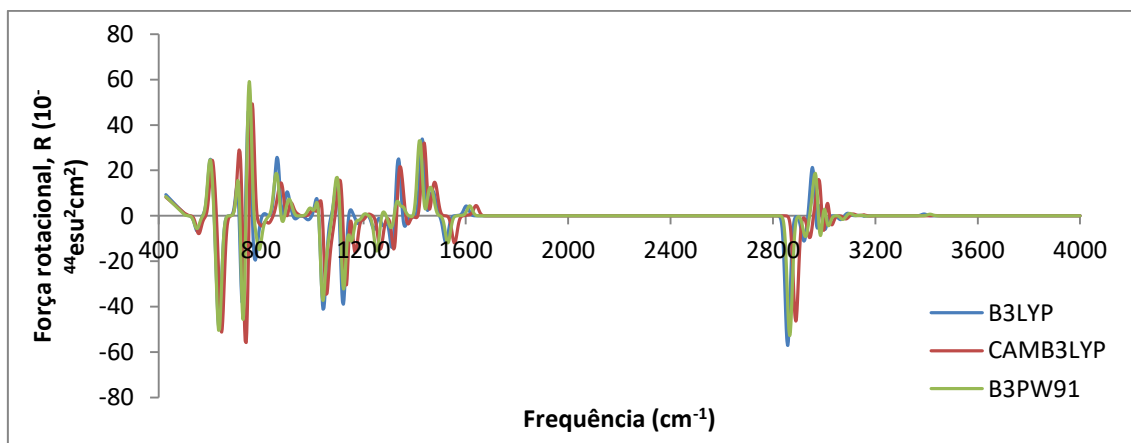


Figura 86: Sobreposição do DCV para a 5-MAPB S calculado com B3LYP, CAMB3LYP e B3PW91 com a base TZVP

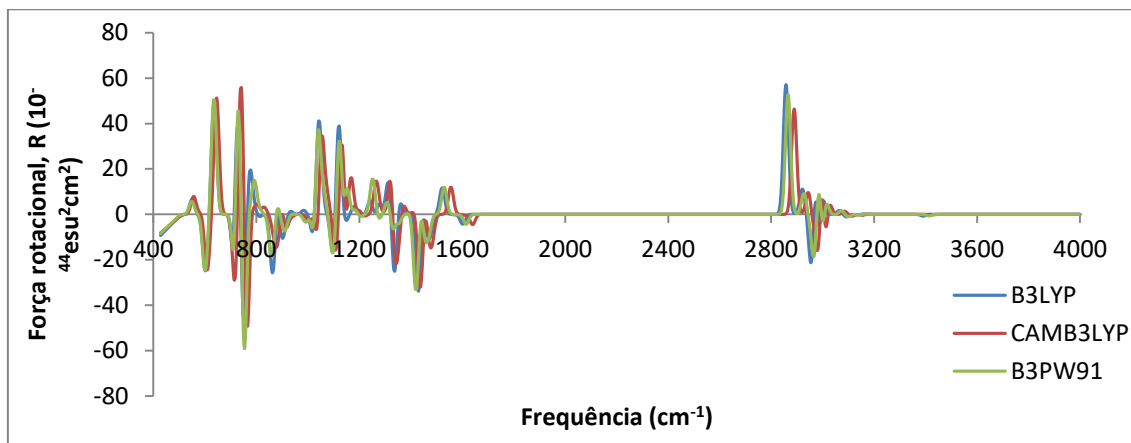


Figura 87: Sobreposição do DCV para a 6-MAPB R calculado com B3LYP, CAMB3LYP e B3PW91 com a base TZVP

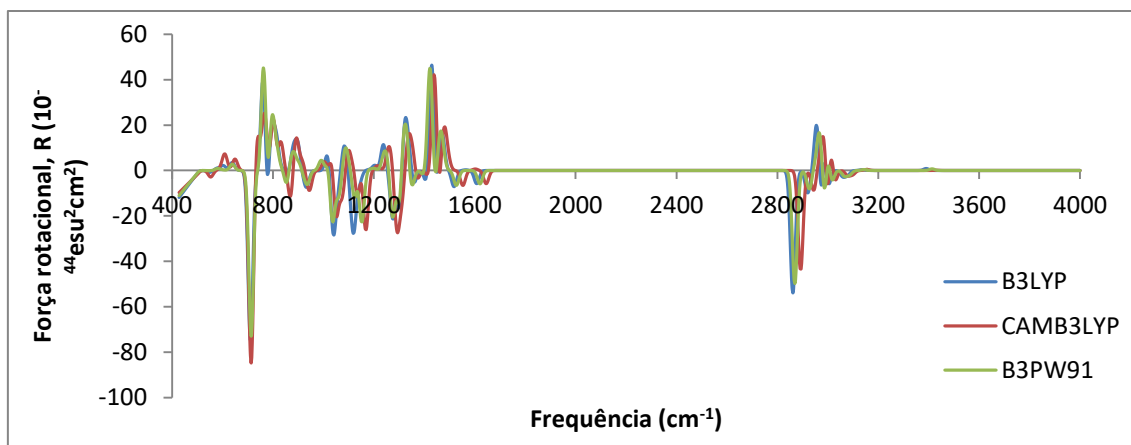


Figura 88: Sobreposição do DCV para a 6-MAPB S calculado com B3LYP, CAMB3LYP e B3PW91 com a base TZVP

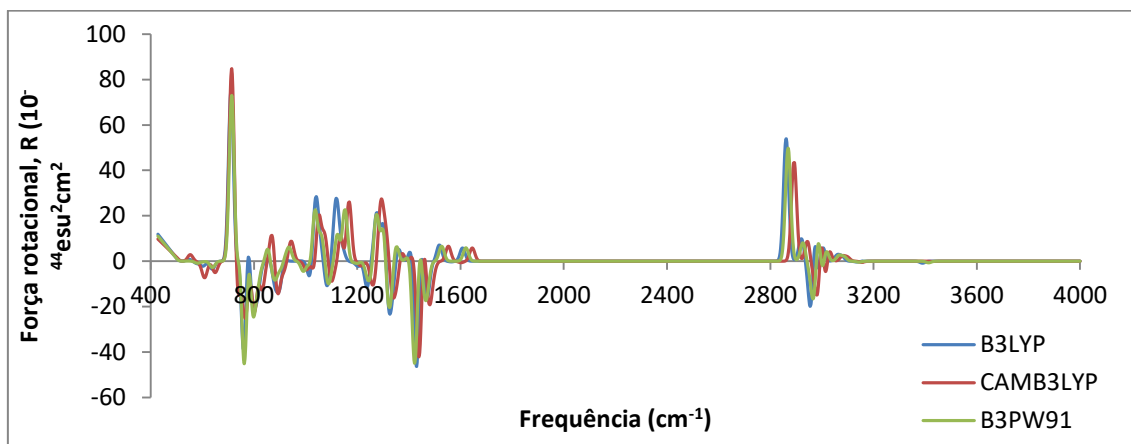


Figura 89: Sobreposição do DCV para a 7-MAPB R calculado com B3LYP, CAMB3LYP e B3PW91 com a base TZVP

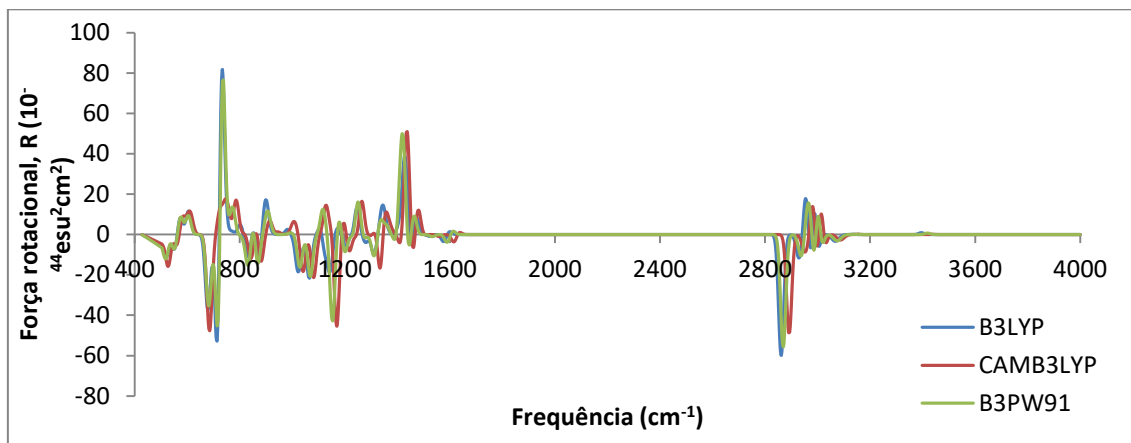
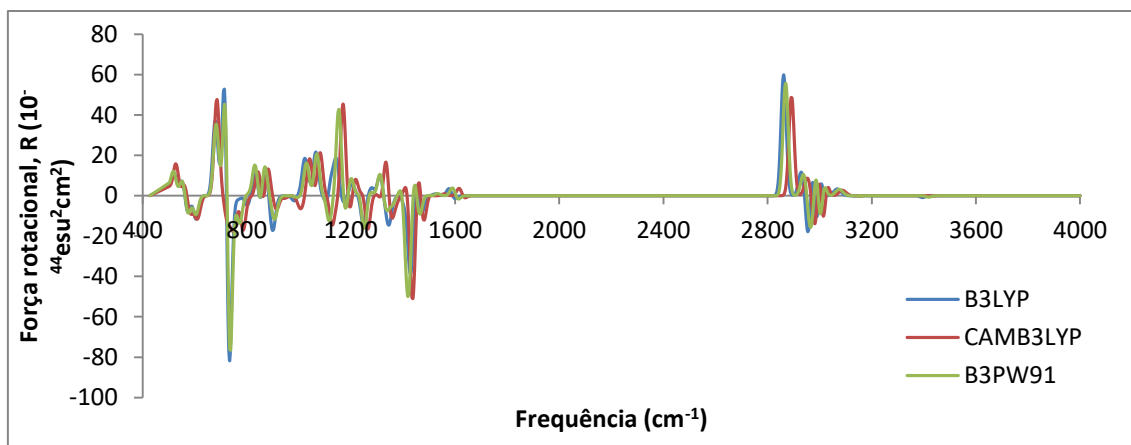


Figura 90: Sobreposição do DCV para a 7-MAPB S calculado com B3LYP, CAMB3LYP e B3PW91 com a base TZVP



CATINONAS

Figura 91: Sobreposição do DCV para a catinona análoga a 4-MAPB R calculado com B3LYP, CAMB3LYP e B3PW91 com a base TZVP

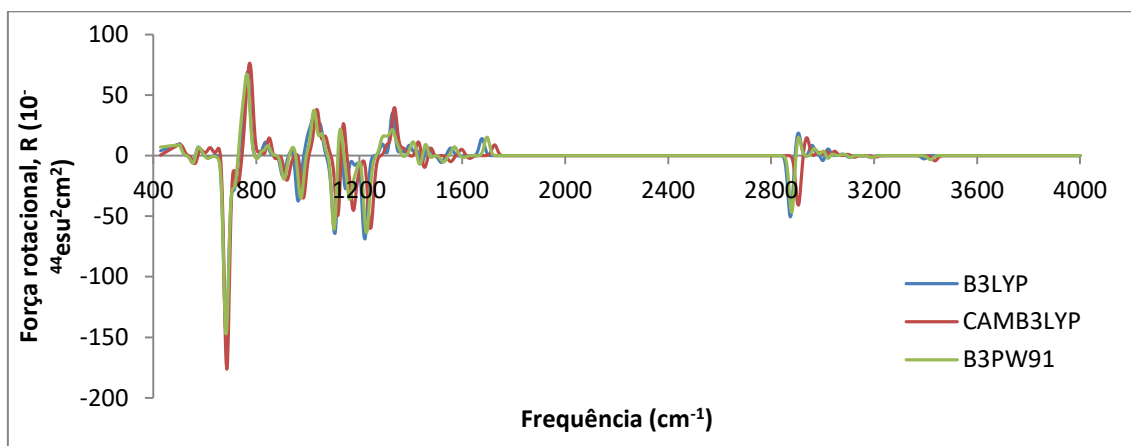


Figura 92: Sobreposição do DCV para a catinona análoga a 4-MAPB S calculado com B3LYP, CAMB3LYP e B3PW91 com a base TZVP

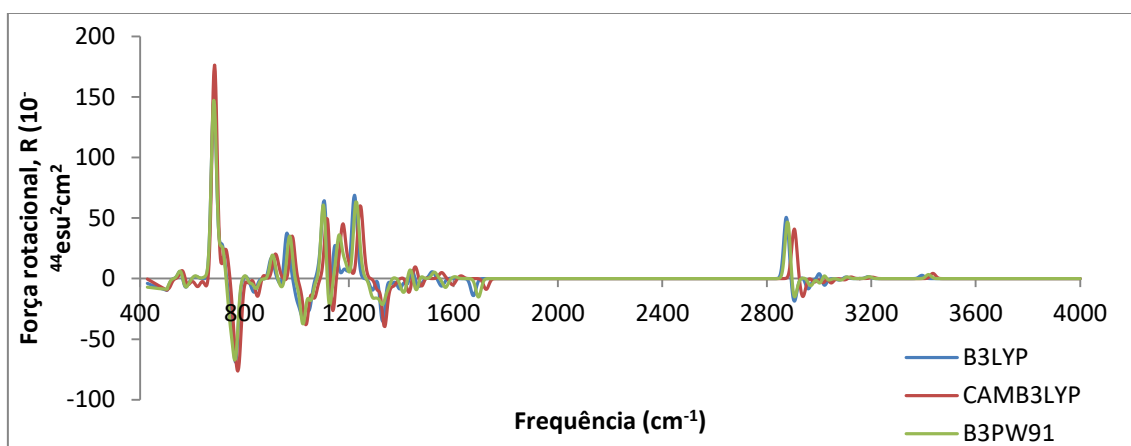


Figura 93: Sobreposição do DCV para a catinona análoga a 5-MAPB R calculado com B3LYP, CAMB3LYP e B3PW91 com a base TZVP

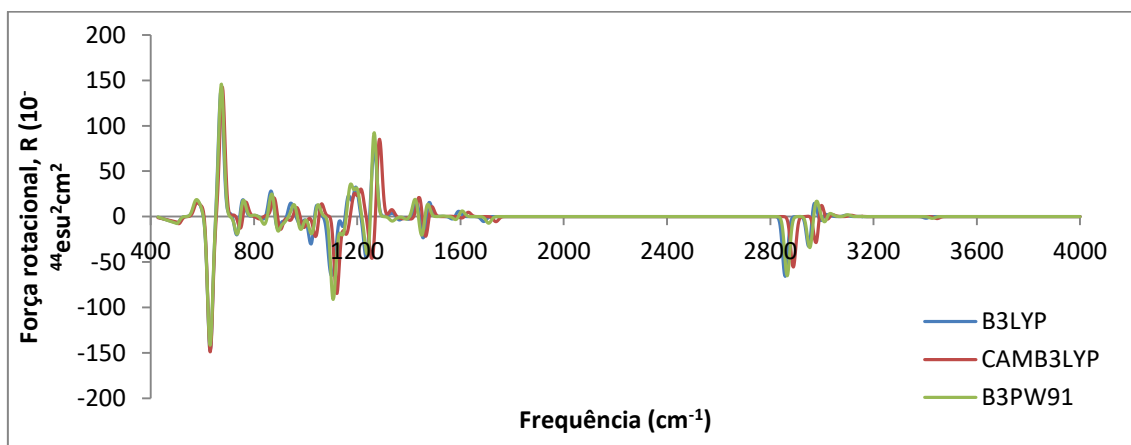


Figura 94: Sobreposição do DCV para a catinona análoga a 5-MAPB S calculado com B3LYP, CAMB3LYP e B3PW91 com a base TZVP

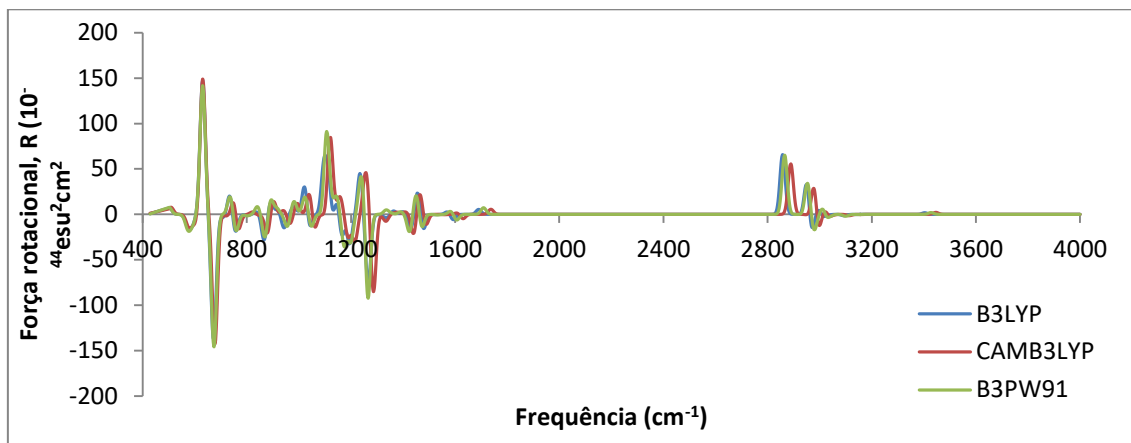


Figura 95: Sobreposição do DCV para a catinona análoga a 6-MAPB R calculado com B3LYP, CAMB3LYP e B3PW91 com a base TZVP

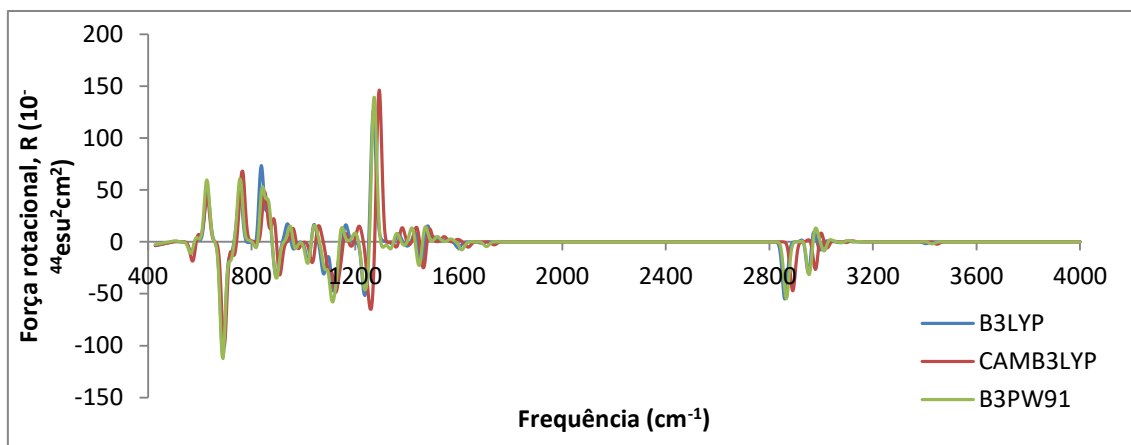


Figura 96: Sobreposição do DCV para a catinona análoga a 6-MAPB S calculado com B3LYP, CAMB3LYP e B3PW91 com a base TZVP

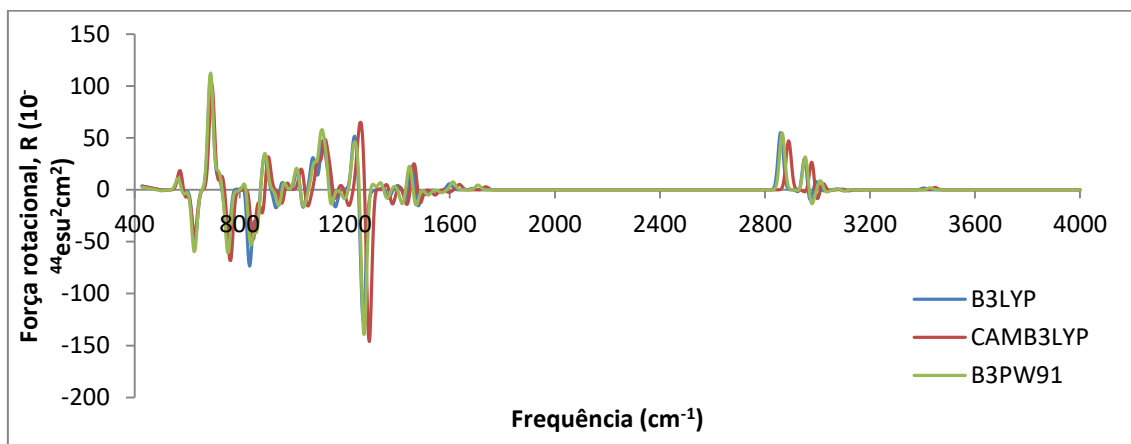


Figura 97: Sobreposição do DCV para a catinona análoga a 7-MAPB R calculado com B3LYP, CAMB3LYP e B3PW91 com a base TZVP

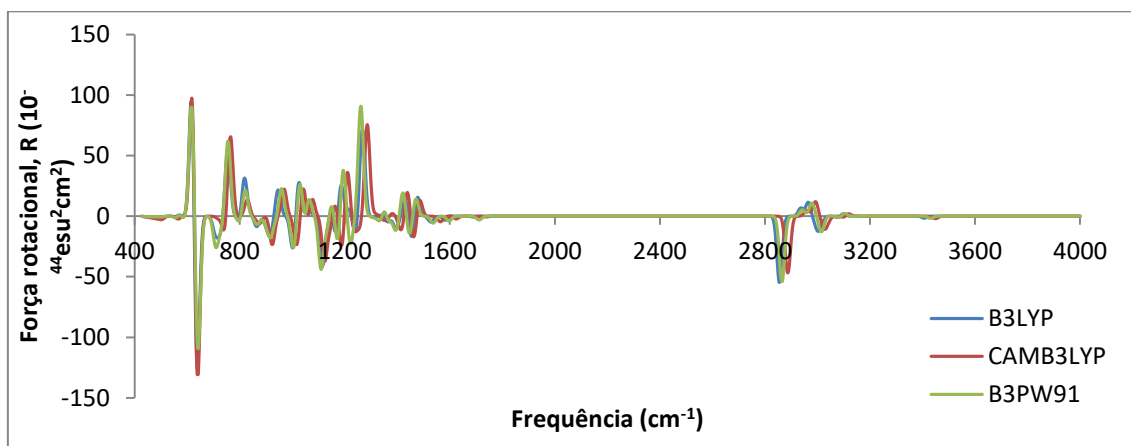
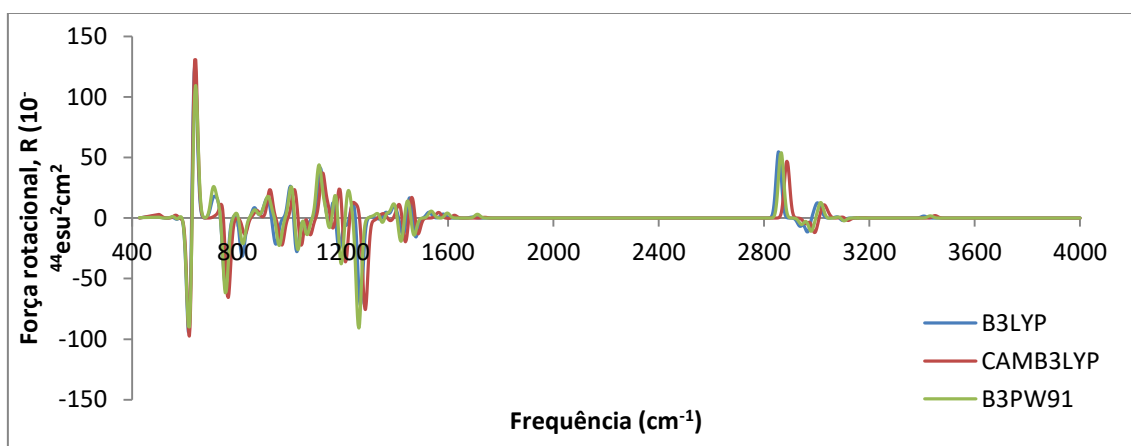


Figura 98: Sobreposição do DCV para a catinona análoga a 7-MAPB S calculado com B3LYP, CAMB3LYP e B3PW91 com a base TZVP



7 Anexo D- Espectros RAMAN

ANFETAMINAS

Figura 99: Espectro RAMAN calculado com B3LYP/TZVP para 4-MAPB em seu isômero óptico R

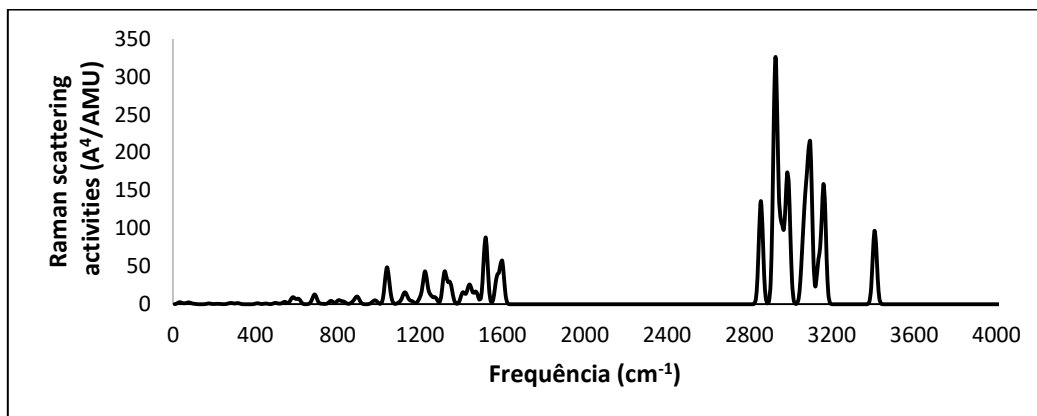


Figura 100: Espectro RAMAN calculado com B3LYP/TZVP para 4-MAPB em seu isômero óptico S

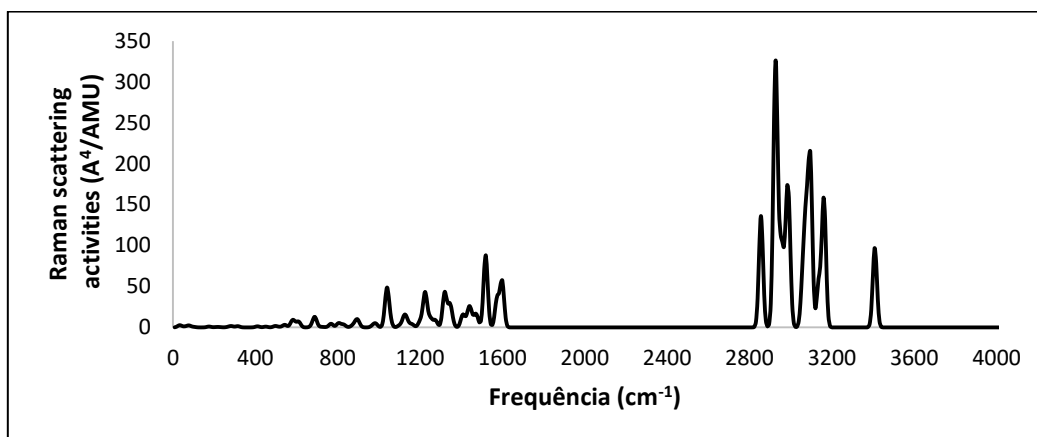


Figura 101: Espectro RAMAN calculado com B3LYP/TZVP para 5-MAPB em seu isômero óptico R

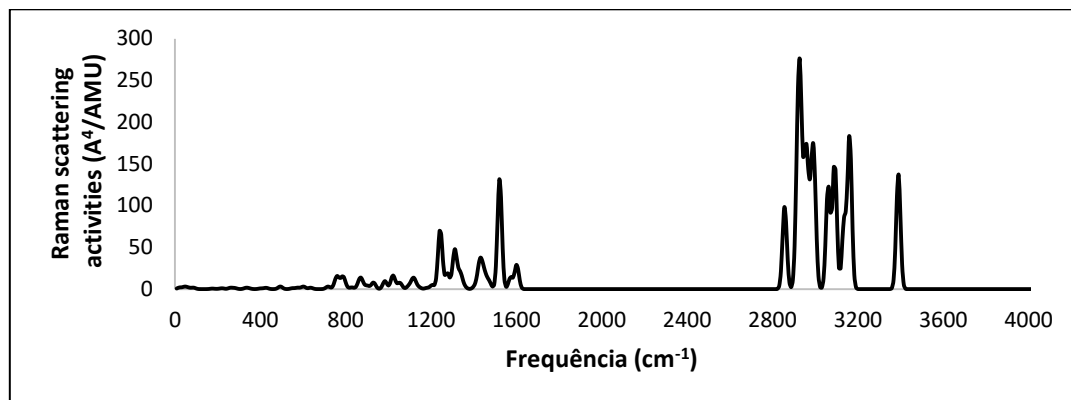


Figura 102: Espectro RAMAN calculado com B3LYP/TZVP para 5-MAPB em seu isômero óptico S

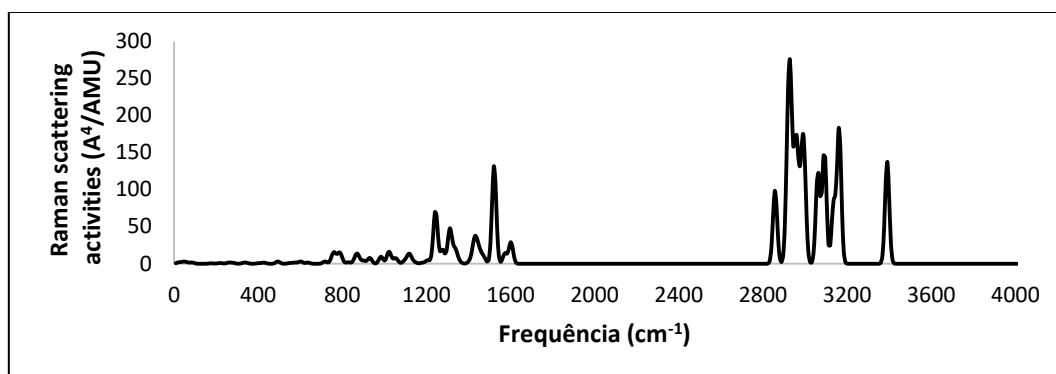


Figura 103: Espectro RAMAN calculado com B3LYP/TZVP para 6-MAPB em seu isômero óptico R

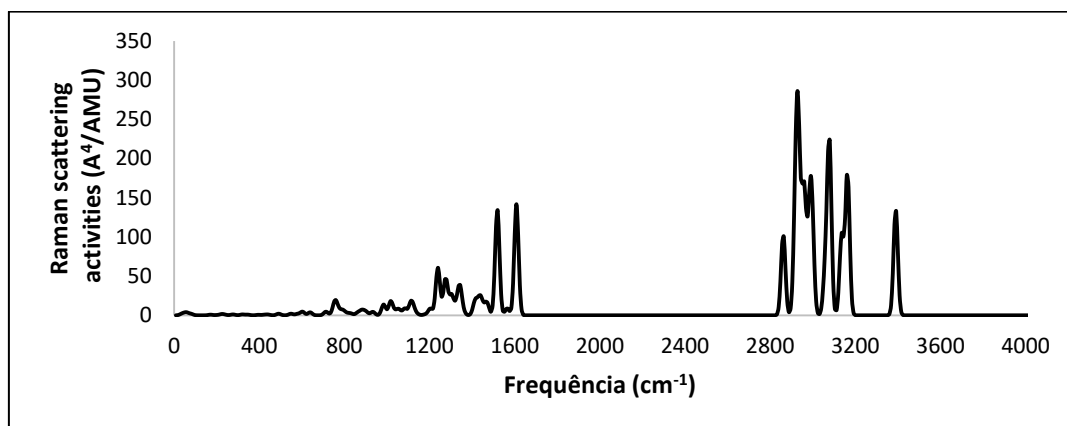


Figura 104: Espectro RAMAN calculado com B3LYP/TZVP para 6-MAPB em seu isômero óptico S

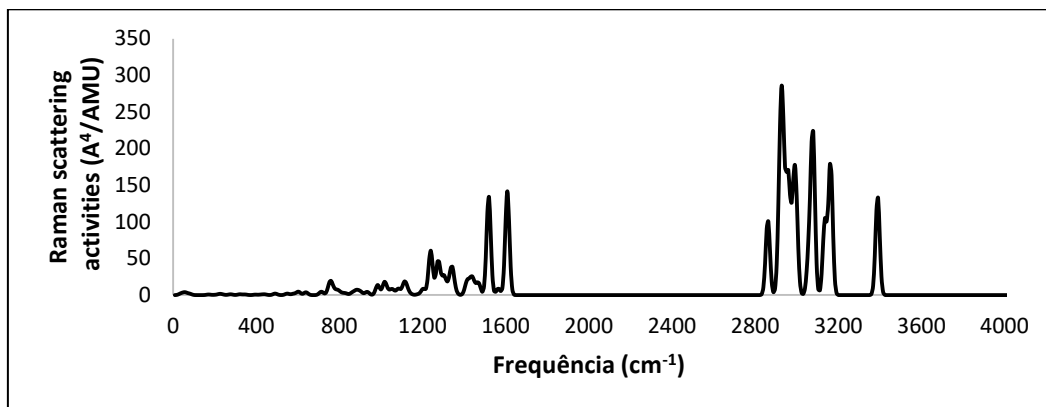


Figura 105: Espectro RAMAN calculado com B3LYP/TZVP para 7-MAPB em seu isômero óptico R

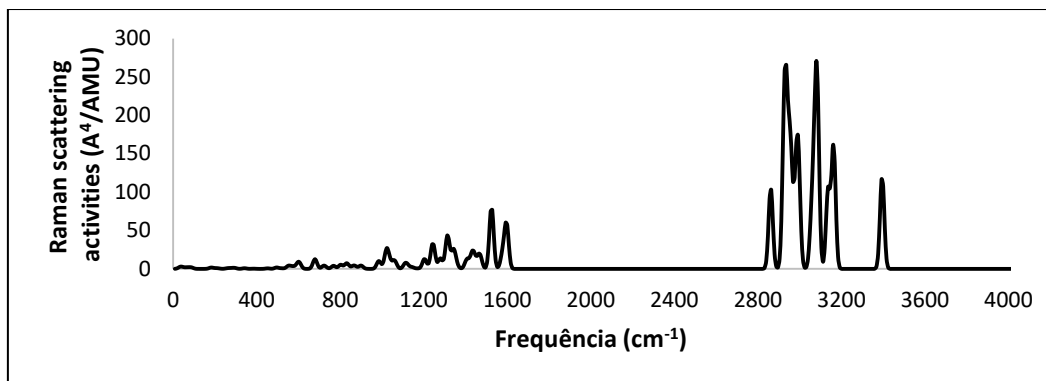
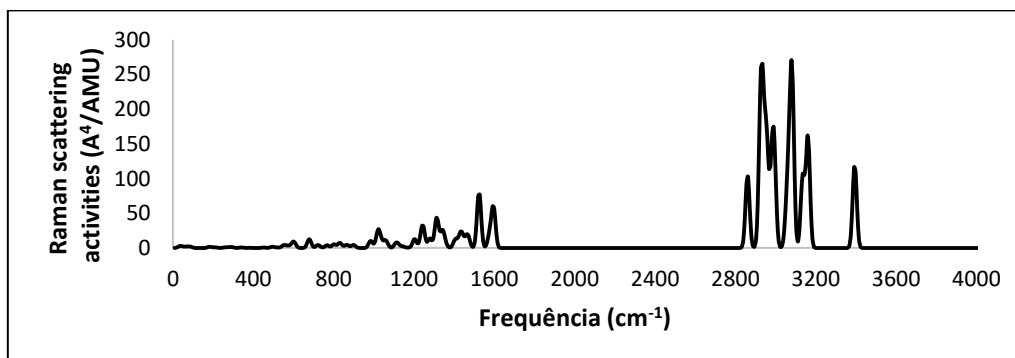
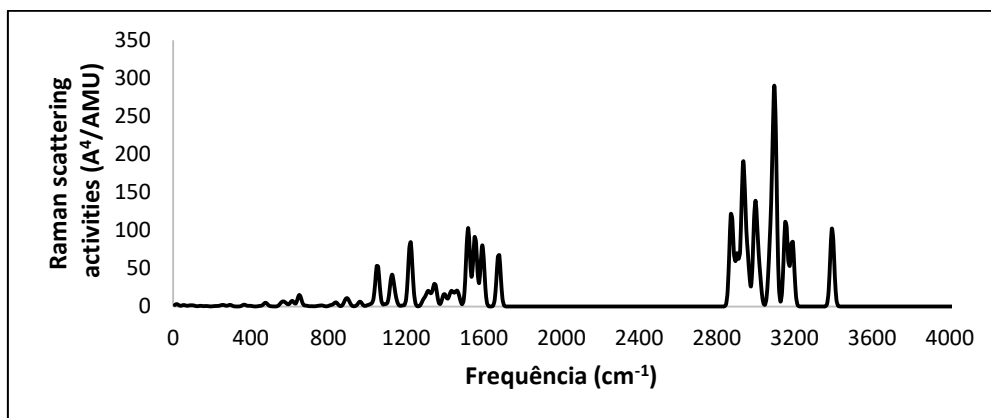


Figura 106: Espectro RAMAN calculado com B3LYP/TZVP para 7-MAPB em seu isômero óptico S



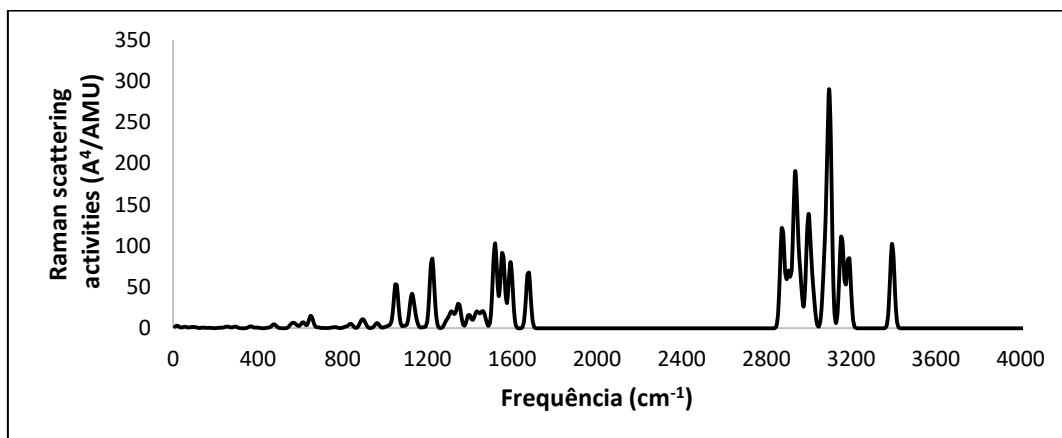
CATINONAS

Figura 107: Espectro RAMAN calculado com B3LYP/TZVP para a catinona análoga a 4-MAPB em seu isômero óptico R



11

Figura 108: Espectro RAMAN calculado com B3LYP/TZVP para a catinona análoga a 4-MAPB em seu isômero óptico S



12

Figura 109: Espectro RAMAN calculado com B3LYP/TZVP para a catinona análoga a 5-MAPB em seu isômero óptico R

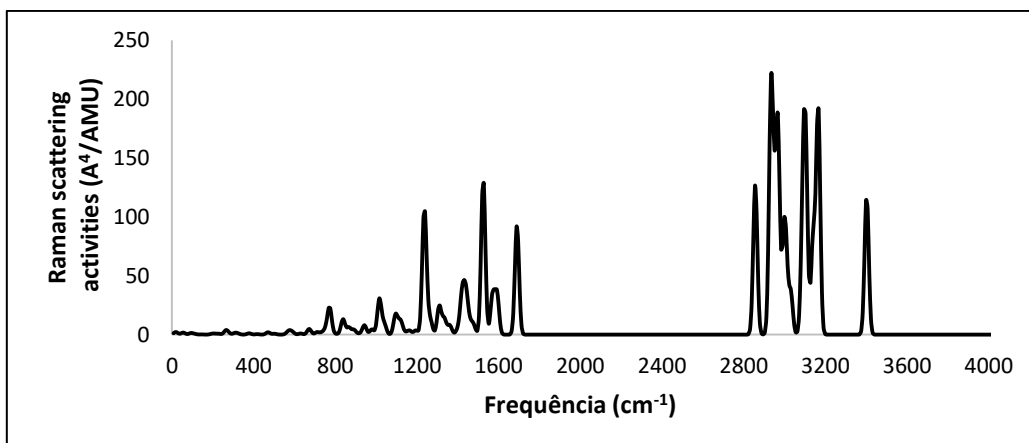


Figura 110: Espectro RAMAN calculado com B3LYP/TZVP para a catinona análoga a 5-MAPB em seu isômero óptico S

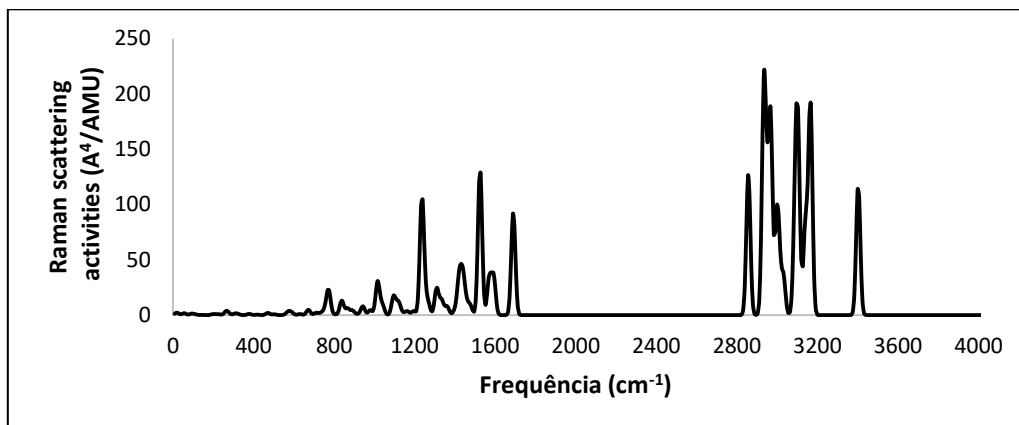
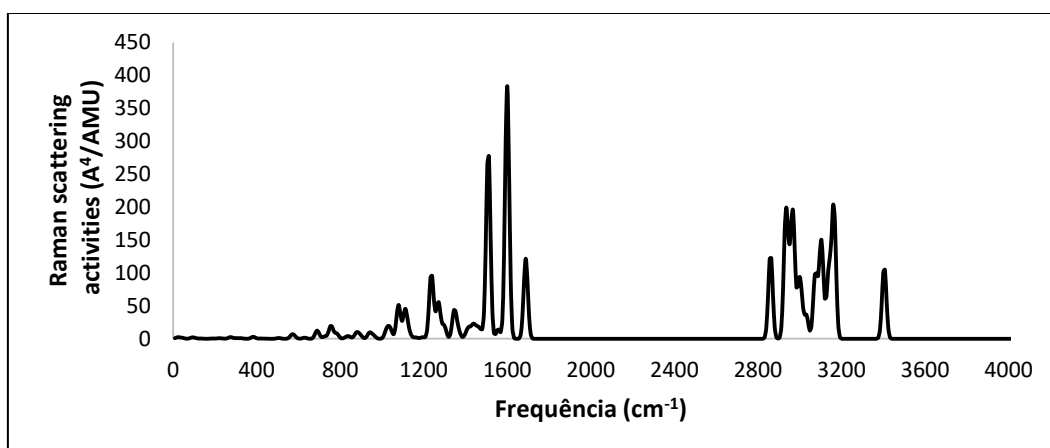
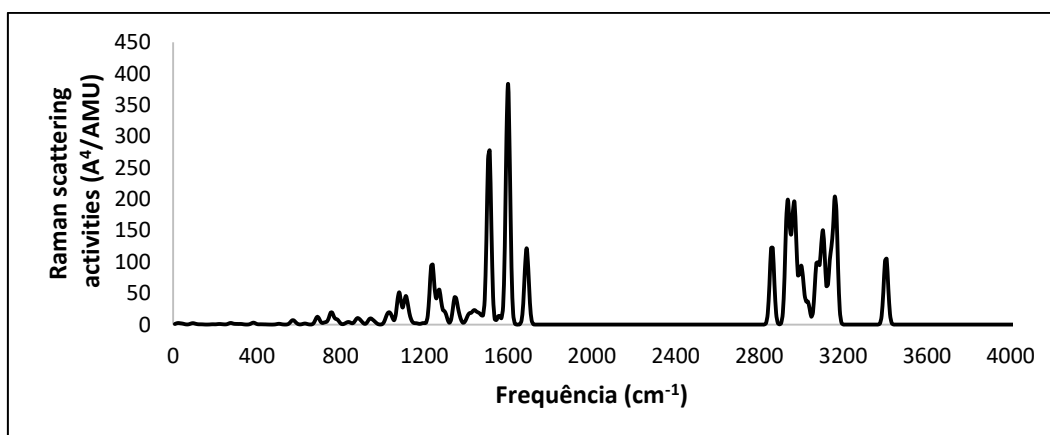


Figura 111: Espectro RAMAN calculado com B3LYP/TZVP para a catinona análoga a 6-MAPB em seu isômero óptico R



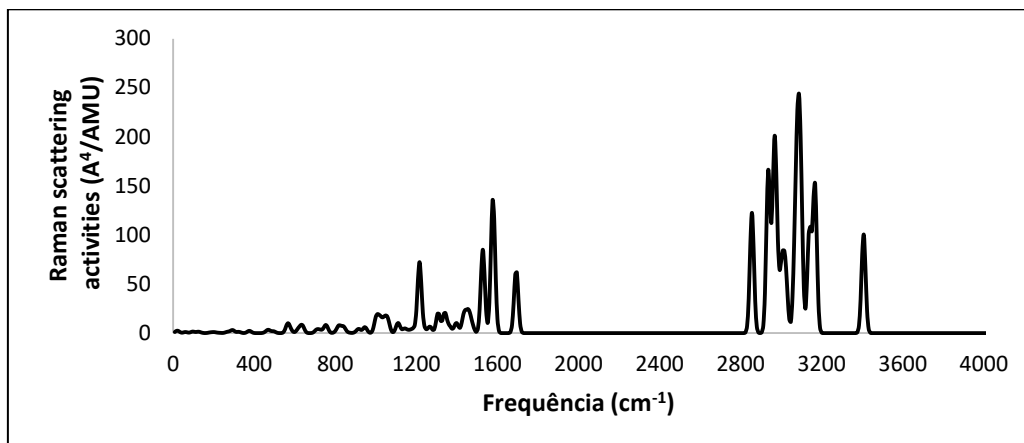
13

Figura 112: Espectro RAMAN calculado com B3LYP/TZVP para a catinona análoga a 6-MAPB em seu isômero óptico S



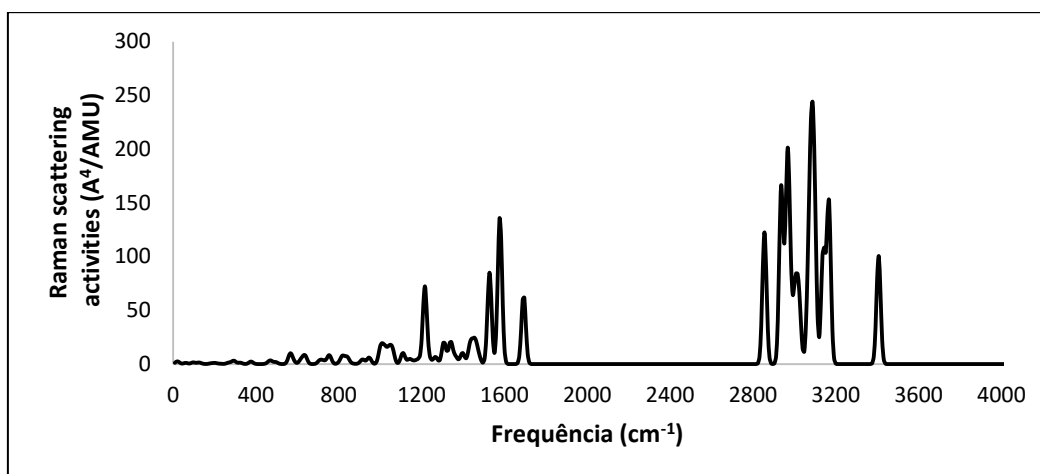
14

Figura 113: Espectro RAMAN calculado com B3LYP/TZVP para a catinona análoga a 7-MAPB em seu isômero óptico R



15

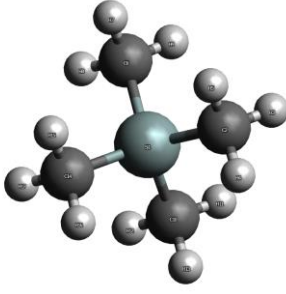
Figura 114: Espectro RAMAN calculado com B3LYP/TZVP para a catinona análoga a 7-MAPB em seu isômero óptico S



16

17 Anexo E- RMN

Tabela 39: Tetrametilsilano e suas coordenadas cartesianas

	Si1	0,000045	-2E-06	-0,00014
	C2	-1,02154	-1,03351	1,192961
	H3	-1,51565	-1,86013	0,676767
	H4	-1,79649	-0,43155	1,673639
	H5	-0,3966	-1,46102	1,98076
	C6	1,315719	-1,08076	-0,79774
	H7	1,984958	-1,50653	-0,0463
	H8	1,925876	-0,50742	-1,49968
	H9	0,865749	-1,90967	-1,34926
	C10	-1,12119	0,709602	-1,33192
	H11	-1,61801	-0,08435	-1,89484
	H12	-0,55512	1,315725	-2,04313
	H13	-1,89751	1,344531	-0,89816
	C14	0,826942	1,404731	0,93684
	H15	1,486116	1,023463	1,720411
	H16	0,086466	2,052329	1,412203
	H17	1,42999	2,024292	0,268716

Grupo Teste

Tabela 40: Dichloromethane e suas coordenadas cartesianas

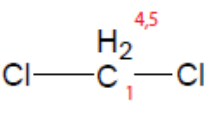
	C1	-0,00024	0,787226	-0,00014
	C12	-1,49467	-0,22031	-0,00001
	C13	1,494766	-0,22025	-4E-06
	H4	-0,00014	1,382631	0,903466
	H5	0,000014	1,383586	-0,90241

Tabela 41: Chloform e suas coordenadas cartesianas

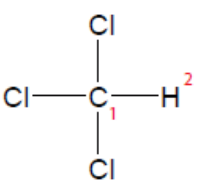
	C1	0,000709	-0,0004	0,46794
	C12	-0,5932	1,598241	-0,08528
	C13	1,68199	-0,28585	-0,08547
	C14	-1,08901	-1,31209	-0,08549
	H5	-0,0005	-0,00272	1,548377

Tabela 42: Methanol e suas coordenadas cartesianas

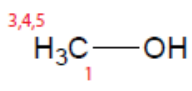
	C1	0,671971	-0,01941	-0,00036
	O2	-0,75399	0,123662	-0,00028
	H3	1,096686	0,983334	-0,01047
	H4	1,021998	-0,55906	-0,88546
	H5	1,023126	-0,53758	0,898043
	H6	-1,14172	-0,75951	0,002286

Tabela 43: Nitromethane e suas coordenadas cartesianas

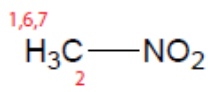
	H1	-1,67601	0,714158	-0,71354
	C2	-1,33279	-0,03053	-0,00151
	N3	0,163788	-0,00071	-0,0086
	O4	0,770431	-1,06426	0,00237
	O5	0,70697	1,097055	0,001846
	H6	-1,63847	0,244866	1,007098
	H7	-1,65452	-1,03332	-0,25803

Tabela 44: Chloroethane e suas coordenadas cartesianas

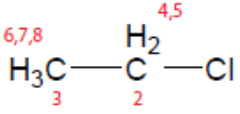
	C11	-1,14834	-0,14863	0,00017
	C2	0,5124	0,664029	-0,00036
	C3	1,615362	-0,36567	-0,0002
	H4	0,518739	1,288618	0,888243
	H5	0,517061	1,287676	-0,88932
	H6	1,574533	-0,99488	0,88903
	H7	2,576653	0,157189	-0,00254
	H8	1,568255	-1,00212	-0,88498

Tabela 45: 1,1,1-trichloroethane e suas coordenadas cartesianas

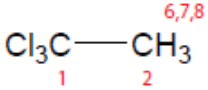
	C1	0,000096	-0,0006	0,271455
	C2	0,003944	0,001979	1,781898
	Cl3	1,685576	-0,20688	-0,36976
	Cl4	-0,66475	1,561043	-0,36804
	Cl5	-1,02312	-1,35523	-0,36589
	H6	0,527031	0,88523	2,144666
	H7	0,509501	-0,89063	2,14944
	H8	-1,02184	0,015146	2,148463

Tabela 46: Nitroethane e suas coordenadas cartesianas

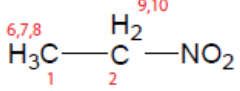
	C1	-1,88406	0,115202	-0,08218
	C2	-0,64985	-0,73486	0,109809
	N3	0,649749	0,043276	0,0096
	O4	0,623759	1,26476	0,047246
	O5	1,67938	-0,61494	-0,08595
	H6	-1,8955	0,587372	-1,06522
	H7	-1,97073	0,885506	0,682227
	H8	-2,75148	-0,54332	-0,00519
	H9	-0,54922	-1,52182	-0,63459
	H10	-0,60294	-1,19133	1,099462

Tabela 47: Chlorodimethylsilane e suas coordenadas cartesianas

	Si1	0,426636	0,000784	0,407301
	C12	-1,65429	-0,00721	-0,115
	H3	0,417398	0,001519	1,893402
	C4	1,145896	1,592633	-0,26949
	H5	2,193753	1,680077	0,031937
	H6	0,598044	2,449706	0,127437
	H7	1,095126	1,615983	-1,35959
	C8	1,167506	-1,58132	-0,27019
	H9	0,628639	-2,4463	0,121538
	H10	2,214714	-1,65537	0,036637
	H11	1,121991	-1,60186	-1,36056

Tabela 48: 1,1-dichloroethylene e suas coordenadas cartesianas

	C1	0,000408	0,434584	0,001906
	C2	0,006852	1,754245	-0,00076
	Cl3	-1,47068	-0,51886	-0,00022
	Cl4	1,466886	-0,52462	-0,00017
	H5	-0,92099	2,309046	0,000574
	H6	0,941859	2,29708	-0,00076

Tabela 49: Trans-1,2-dichloroethylene e suas coordenadas cartesianas

	C1	0,485492	-0,44734	0,000166
	C2	-0,48549	0,447344	-0,00015
	Cl3	2,167949	0,049661	-1,3E-05
	Cl4	-2,16795	-0,04966	0,000006
	H5	0,347284	-1,5181	-0,00028
	H6	-0,34729	1,518101	0,000295

Tabela 50: Trichloroethylene e suas coordenadas cartesianas

	C1	-0,42445	-0,11524	0,003855
	C2	0,632608	-0,9166	0,002141
	Cl3	-2,037	-0,78796	-0,00117
	Cl4	2,276307	-0,35054	-0,00105
	Cl5	-0,3441	1,619792	-6,6E-05
	H6	0,53259	-1,99086	0,002816

Tabela 51: Acetaldehyde e suas coordenadas cartesianas

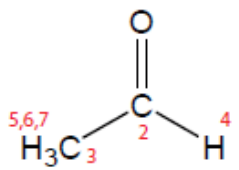
	O1	1,236891	-0,27423	0,000552
	C2	0,224164	0,398126	-0,00241
	C3	-1,16358	-0,15167	-0,0013
	H4	-1,16296	-1,23881	-0,06489
	H5	-1,72644	0,280502	-0,83415
	H6	-1,66841	0,171755	0,915401
	H7	0,299193	1,501651	0,001438

Tabela 52: Acetonitrile e suas coordenadas cartesianas

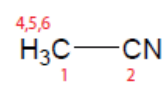
	C1	1,174129	0,000429	0,000067
	C2	-0,27783	-0,00011	0,000147
	N3	-1,43014	-3,2E-05	0,000089
	H4	1,54319	0,986543	-0,28369
	H5	1,543186	-0,73985	-0,7119
	H6	1,546824	-0,24839	0,993679

Tabela 53: 2-chloropropane e suas coordenadas cartesianas

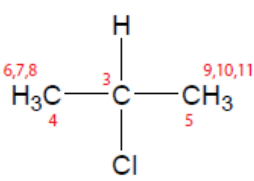
	C11	1,375521	-0,00848	-0,05502
	H2	-0,41518	-9,8E-05	1,490323
	C3	-0,44376	0,000385	0,403399
	C4	-1,08457	-1,26657	-0,12334
	H5	-1,07564	-1,28857	-1,21502
	H6	-2,1249	-1,29702	0,214201
	H7	-0,58124	-2,15743	0,251261
	C8	-1,05725	1,281402	-0,12254
	H9	-0,57361	2,158167	0,30906
	H10	-2,11622	1,304775	0,150989
	H11	-0,98358	1,333018	-1,21054

Tabela 54: 2-chloropropene e suas coordenadas cartesianas

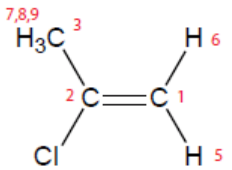
	C1	0,944368	1,371751	0,000326
	C2	0,463279	0,138828	-0,00027
	C3	1,223437	-1,14403	0,000545
	Cl4	-1,31555	-0,09098	-0,00017
	H5	0,309213	2,247149	0,003014
	H6	2,017337	1,520823	-0,00287
	H7	2,293851	-0,93654	-0,01106
	H8	0,972328	-1,7455	-0,87596
	H9	0,985088	-1,73862	0,886175

Tabela 55: 3-chloropropene e suas coordenadas cartesianas

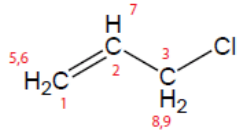
	C1	2,202791	-0,28442	-0,28416
	C2	1,147712	-0,00959	0,477772
	C3	-0,01144	0,78531	0,001699
	Cl4	-1,54645	-0,26771	-0,06728
	H5	3,044733	-0,8455	0,10407
	H6	2,261893	0,048196	-1,31544
	H7	1,107117	-0,35294	1,507169
	H8	-0,27967	1,588391	0,682961
	H9	0,121249	1,165136	-1,00686

Tabela 56: Acetone e suas coordenadas cartesianas

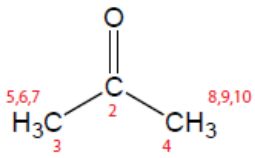
	O1	0,007113	1,400269	0,000875
	C2	0,001159	0,178962	-0,00352
	C3	1,278955	-0,61637	0,003096
	H4	1,38124	-1,13654	-0,95359
	H5	1,243591	-1,38688	0,777502
	H6	2,138625	0,035425	0,152557
	C7	-1,28467	-0,60828	-0,00476
	H8	-1,20878	-1,47809	-0,65957
	H9	-2,12276	0,020412	-0,30216
	H10	-1,46151	-0,98237	1,009362

Tabela 57: Methyl acetate e suas coordenadas cartesianas

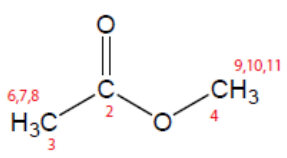
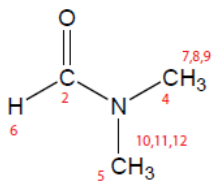
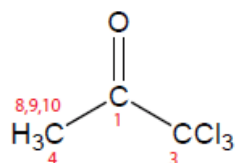
	O1	-0,5499	-0,70554	-0,01784
	C2	0,467973	0,170499	-0,00864
	C3	1,79789	-0,52695	0,006613
	C4	-1,89025	-0,15981	0,010224
	O5	0,304917	1,374681	-0,00175
	H6	1,923082	-1,04591	0,959771
	H7	2,597383	0,198431	-0,12122
	H8	1,840032	-1,27605	-0,78516
	H9	-2,06273	0,468426	-0,86307
	H10	-2,04124	0,421834	0,918271
	H11	-2,55033	-1,02232	-0,00104

Tabela 58: N,N-dimethylformamide e suas coordenadas cartesianas

	O1	-1,96249	-0,08532	0,005188
	C2	-0,85858	-0,63667	-0,00356
	N3	0,333775	-0,02093	-0,00696
	C4	0,448056	1,432126	-0,0009
	C5	1,57725	-0,78028	0,004466
	H6	-0,76911	-1,73274	-0,0138
	H7	1,008146	1,765664	-0,87725
	H8	0,976725	1,763667	0,896528
	H9	-0,54705	1,868553	-0,01593
	H10	2,134441	-0,58623	0,924705
	H11	2,201472	-0,49584	-0,84524
	H12	1,358496	-1,84505	-0,06186

**Tabela 59: 1,1,1-trichloroacetone e suas coordenadas cartesianas**

	C1	1,151564	0,716883	-0,02677
	O2	1,162492	1,918566	-0,06304
	C3	-0,22675	-0,03848	-0,0045
	C4	2,394902	-0,12885	-0,01063
	Cl5	-1,60393	1,090456	-0,13714
	Cl6	-0,33106	-0,92677	1,566522
	Cl7	-0,26311	-1,2049	-1,38058
	H8	3,119619	0,343626	0,652154
	H9	2,809473	-0,13297	-1,0224
	H10	2,220304	-1,15605	0,296243

**Tabela 60: Propionitrile e suas coordenadas cartesianas**

	N1	-1,94468	-0,32958	-0,00037
	C2	-0,8773	0,10615	0,000433
	C3	0,477646	0,647104	0,000105
	C4	1,559504	-0,445	0,0001
	H5	0,576812	1,288308	0,879021
	H6	0,576473	1,289358	-0,87847
	H7	1,482213	-1,07423	0,887513
	H8	2,539992	0,031556	-0,00528
	H9	1,478136	-1,07747	-0,88402

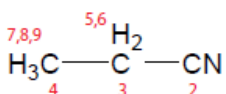


Tabela 61: 2-Cl-propionitrile e suas coordenadas cartesianas

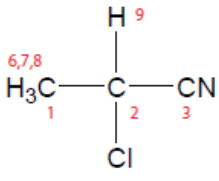
	C1	0,08189	1,752957	-0,18876
	C2	-0,03594	0,375799	0,44706
	C3	-1,28181	-0,29675	0,101638
	N4	-2,27895	-0,79802	-0,18068
	Cl5	1,353036	-0,71183	-0,08384
	H6	0,045768	1,684463	-1,275
	H7	1,020113	2,212031	0,117963
	H8	-0,74669	2,374809	0,156792
	H9	0,046964	0,423928	1,530618

Tabela 62: 2-methylpropene e suas coordenadas cartesianas

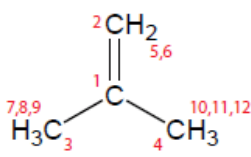
	C1	-0,00029	0,121609	-0,0019
	C2	0,002424	1,456104	0,000355
	C3	-1,27723	-0,67524	-9,8E-05
	C4	1,275187	-0,67931	-0,00013
	H5	-0,92012	2,026674	0,001187
	H6	0,928422	2,021915	0,001578
	H7	-1,34294	-1,29996	0,897327
	H8	-1,31088	-1,35756	-0,85515
	H9	-2,15615	-0,03012	-0,03788
	H10	1,339554	-1,30531	0,896566
	H11	2,153936	-0,03389	-0,03666
	H12	1,307624	-1,36072	-0,85636

Tabela 63: 2-butyne e suas coordenadas cartesianas

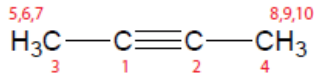
	C1	0,602866	0,001403	0,001316
	C2	-0,60287	-0,00142	-0,00134
	C3	2,064555	-9,7E-05	-0,00025
	H4	2,463301	-0,01152	1,016762
	H5	2,457969	0,88831	-0,50053
	H6	2,456781	-0,87873	-0,51931
	C7	-2,06456	0,000106	0,000264
	H8	-2,45796	-0,88822	0,500701
	H9	-2,46334	0,011387	-1,01674
	H10	-2,45673	0,878831	0,519206

Tabela 64: 2-chloro-2-methylpropane e suas coordenadas cartesianas

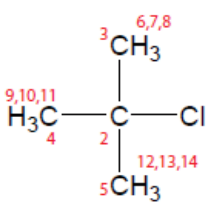
	C11	-1,50677	-0,00857	-0,0031
	C2	0,395789	0,004138	-0,00136
	C3	0,833314	-0,83429	-1,19202
	C4	0,821842	-0,61591	1,320396
	C5	0,805833	1,4641	-0,1231
	H6	0,490556	-1,86468	-1,09248
	H7	1,926172	-0,83965	-1,23193
	H8	0,459487	-0,42296	-2,13051
	H9	0,433072	-1,62878	1,426193
	H10	0,482335	-0,01863	2,167569
	H11	1,914238	-0,66577	1,347116
	H12	0,452574	1,898975	-1,05926
	H13	1,897526	1,526837	-0,1072
	H14	0,418421	2,052171	0,709598

Tabela 65: 1-chloro-2methylpropene e suas coordenadas cartesianas

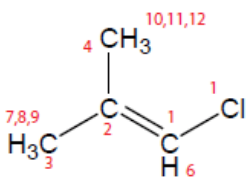
	C11	1,899813	-0,03852	0,001429
	C2	0,266603	-0,73757	-0,00358
	C3	-0,85572	-0,02534	-0,00099
	C4	-2,17291	-0,76	0,002013
	C5	-0,92821	1,472767	-0,00114
	H6	0,306593	-1,81641	-0,01167
	H7	-2,75011	-0,50077	0,894482
	H8	-2,03526	-1,8414	-0,0163
	H9	-2,77399	-0,46942	-0,86501
	H10	-1,48954	1,822095	0,870928
	H11	-1,46755	1,822113	-0,88703
	H12	0,054413	1,939552	0,012484

Tabela 66: 3-butyne-2-one e suas coordenadas cartesianas

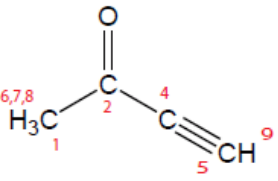
	C1	-1,28834	-1,05212	-0,00255
	C2	-0,45089	0,193632	-0,00295
	O3	-0,92081	1,321404	0,00045
	C4	0,98822	-1,3E-05	0,001353
	C5	2,180044	-0,16758	0,000032
	H6	-0,96455	-1,72846	-0,79664
	H7	-2,33888	-0,79357	-0,12352
	H8	-1,14131	-1,58064	0,944875
	H9	3,236966	-0,31206	-0,00362

Tabela 67: 2-methyl-2-nitropropane e suas coordenadas cartesianas

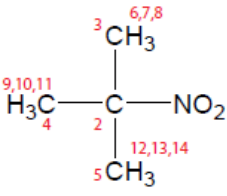
	N1	-0,98954	0,017477	-0,04398
	C2	0,57388	0,002108	0,003173
	C3	1,085998	1,377998	-0,40003
	C4	1,053399	-1,07565	-0,96495
	C5	0,912992	-0,34255	1,457756
	H6	0,809421	1,612214	-1,42906
	H7	2,174784	1,362841	-0,33404
	H8	0,715418	2,162063	0,258131
	H9	0,722013	-0,86815	-1,98354
	H10	0,703115	-2,06379	-0,67205
	H11	2,144433	-1,07495	-0,95494
	H12	0,490996	0,39205	2,146122
	H13	1,997511	-0,33341	1,571924
	H14	0,545309	-1,33538	1,718385
	O15	-1,57226	1,092582	-0,02905
	O16	-1,56947	-1,06099	-0,04455

Tabela 68: N,N-dimethylacetamide e suas coordenadas cartesianas

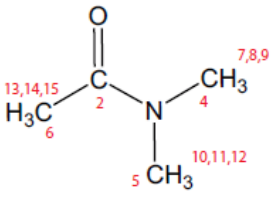
	N1	0,586201	0,085308	-0,06879
	C2	-0,71309	-0,29577	-0,00802
	O3	-1,04101	-1,49192	0,046089
	C4	1,641499	-0,9229	-0,01414
	C5	1,036926	1,47036	0,041571
	C6	-1,77635	0,786444	-0,02089
	H7	1,254026	-1,87423	-0,36604
	H8	2,019235	-1,04614	1,006413
	H9	2,466749	-0,60563	-0,65185
	H10	1,357404	1,698654	1,063497
	H11	0,252023	2,162713	-0,24455
	H12	1,886694	1,62127	-0,62514
	H13	-1,73353	1,39001	0,888282
	H14	-2,74873	0,302516	-0,07715
	H15	-1,66311	1,460238	-0,87174

Tabela 69: 3-butyne-2-one e suas coordenadas cartesianas

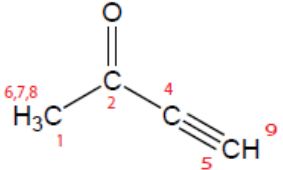
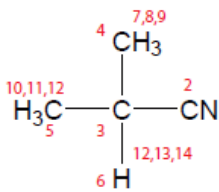
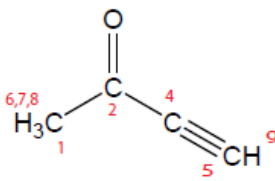
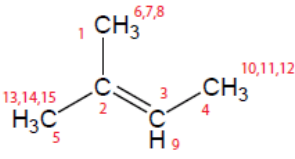
	C1	-1,28834	-1,05212	-0,00255
	C2	-0,45089	0,193632	-0,00295
	O3	-0,92081	1,321404	0,00045
	C4	0,98822	-1,3E-05	0,001353
	C5	2,180044	-0,16758	0,000032
	H6	-0,96455	-1,72846	-0,79664
	H7	-2,33888	-0,79357	-0,12352
	H8	-1,14131	-1,58064	0,944875
	H9	3,236966	-0,31206	-0,00362

Tabela 70: 2-methylpropanenitrile e suas coordenadas cartesianas


N1	2,204978	-0,00096	0,152052
C2	1,078521	-0,00026	-0,09472
C3	-0,3563	-4,1E-05	-0,39465
C4	-1,0177	-1,28144	0,143444
C5	-1,01557	1,28239	0,143059
H6	-0,43386	-0,00033	-1,48599
H7	-0,57269	-2,16982	-0,3063
H8	-2,07947	-1,2629	-0,10398
H9	-0,91825	-1,34654	1,228825
H10	-0,9189	1,3451	1,228922
H11	-2,07748	1,266088	-0,10543
H12	-0,56796	2,171285	-0,30322

Tabela 71: 3-butyne-2-one e suas coordenadas cartesianas


C1	-1,28834	-1,05212	-0,00255
C2	-0,45089	0,193632	-0,00295
O3	-0,92081	1,321404	0,00045
C4	0,98822	-1,3E-05	0,001353
C5	2,180044	-0,16758	0,000032
H6	-0,96455	-1,72846	-0,79664
H7	-2,33888	-0,79357	-0,12352
H8	-1,14131	-1,58064	0,944875
H9	3,236966	-0,31206	-0,00362

Tabela 72: 2-methyl-2-butene e suas coordenadas cartesianas


C1	0,632247	1,455879	-0,00256
C2	0,448102	-0,04036	-0,00596
C3	-0,7339	-0,66925	-0,00734
C4	-2,11312	-0,07439	0,005859
C5	1,73748	-0,82563	0,004314
H6	-0,30143	2,00554	-0,11439
H7	1,301819	1,75858	-0,81368
H8	1,114114	1,782261	0,926992
H9	-2,7062	-0,49733	0,822709
H10	-2,65073	-0,31825	-0,9177
H11	-2,11486	1,010061	0,121709
H12	-0,71299	-1,75769	-0,02104
H13	1,556729	-1,89861	-0,07959
H14	2,297994	-0,64218	0,928411
H15	2,390655	-0,51993	-0,81927

Tabela 73: Methyl tert-butyl ether e suas coordenadas cartesianas

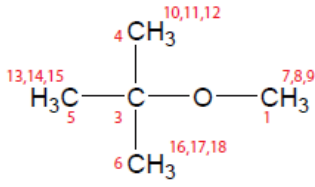
	C1	-2,0567	0,006195	-0,1369
	O2	-0,79943	-0,01367	-0,80812
	C3	0,407019	-0,0006	0,009405
	C4	0,420283	-1,18503	0,980341
	C5	1,538155	-0,13847	-1,00872
	C6	0,539508	1,327304	0,76431
	H7	-2,15731	0,861865	0,537691
	H8	-2,23405	-0,91152	0,432246
	H9	-2,81691	0,08955	-0,91361
	H10	0,258482	-2,12184	0,442086
	H11	-0,34707	-1,0874	1,750046
	H12	1,388003	-1,24038	1,483295
	H13	2,505251	-0,15609	-0,50235
	H14	1,530629	0,701946	-1,70662
	H15	1,426756	-1,06369	-1,57771
	H16	1,488541	1,349339	1,304492
	H17	-0,25816	1,462767	1,497004
	H18	0,521715	2,168429	0,067746

Tabela 74: t-butylcyanide e suas coordenadas cartesianas

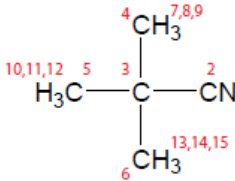
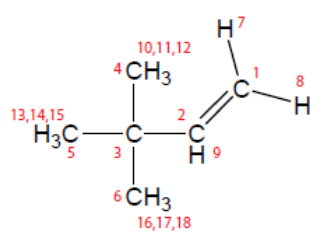
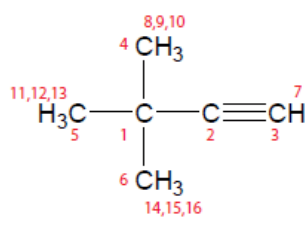
	N1	-2,34588	-0,0035	0,002664
	C2	-1,19264	-0,00271	0,00204
	C3	0,278958	0,000036	-0,0008
	C4	0,761612	1,398832	-0,44374
	C5	0,7723	-0,31307	1,428033
	C6	0,768679	-1,08167	-0,98717
	H7	0,414725	1,634562	-1,45052
	H8	1,853167	1,410611	-0,44207
	H9	0,405869	2,171182	0,23962
	H10	1,863838	-0,30543	1,431147
	H11	0,431406	-1,29666	1,754973
	H12	0,418358	0,435153	2,138292
	H13	0,403337	-0,88885	-1,99712
	H14	0,436956	-2,07383	-0,67722
	H15	1,860004	-1,07073	-1,0059

Tabela 75: 3,3-dimethyl-1-butene e suas coordenadas cartesianas


C1	-2,20574	-0,07534	-0,00229
C2	-1,01075	-0,66039	0,006387
C3	0,351964	0,002303	-0,00068
C4	0,268191	1,534022	-0,04435
C5	1,127522	-0,50801	-1,23496
C6	1,102033	-0,43244	1,275838
H7	-3,11536	-0,66549	0,005883
H8	-2,32841	1,001748	-0,01416
H9	-0,97042	-1,74918	0,02123
H10	-0,26413	1,929908	0,823864
H11	-0,24557	1,881398	-0,94402
H12	1,273238	1,963184	-0,04537
H13	0,62034	-0,21969	-2,15926
H14	1,216732	-1,5977	-1,22139
H15	2,136008	-0,08615	-1,2515
H16	2,10796	-0,00348	1,289087
H17	1,196509	-1,52049	1,324693
H18	0,573749	-0,09489	2,171224

Tabela 76: T-butylacetylene e suas coordenadas cartesianas


C1	0,297551	0,000192	-0,00279
C2	-1,1737	-0,00302	0,003615
C3	-2,37788	-0,00344	0,009532
H4	-3,44275	-0,00416	0,011714
C5	0,804012	-1,22545	-0,79317
H6	0,468774	-1,19016	-1,83112
H7	0,441758	-2,15169	-0,34271
H8	1,896747	-1,24205	-0,78521
C9	0,81948	-0,07382	1,448055
H10	0,471059	-0,98072	1,945625
H11	0,484961	0,787637	2,02982
H12	1,91221	-0,08123	1,439384
C13	0,795863	1,303536	-0,66343
H14	0,472363	1,363738	-1,70435
H15	1,888054	1,333172	-0,64271
H16	0,414858	2,177495	-0,13134

Tabela 77: Dimethylsulfoxide e suas coordenadas cartesianas

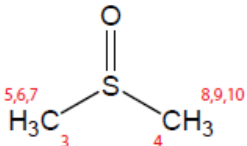
	O1	-0,11144	1,516809	0,378838
	S2	-0,00885	0,209403	-0,45172
	C3	1,428936	-0,71664	0,197781
	C4	-1,32216	-0,88301	0,193048
	H5	1,471882	-1,68194	-0,30742
	H6	1,323305	-0,83771	1,275783
	H7	2,315752	-0,1319	-0,03895
	H8	-2,27068	-0,42721	-0,08292
	H9	-1,21993	-0,94362	1,276248
	H10	-1,22791	-1,86463	-0,27087

Tabela 78: Acetyl chloride e suas coordenadas cartesianas

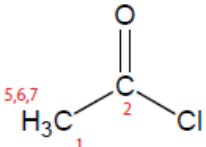
	C1	0,508917	0,238373	-0,00266
	C2	1,335194	-1,00009	-0,00034
	O3	0,841832	1,371891	0,000734
	Cl4	-1,31624	-0,14624	0,000134
	H5	1,075342	-1,61517	-0,86238
	H6	1,113243	-1,5772	0,899453
	H7	2,388126	-0,72641	-0,02726

Tabela 79: Oxirane e suas coordenadas cartesianas

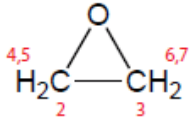
	O1	0,001806	0,865476	-0,00069
	C2	0,730431	-0,38016	0,000248
	C3	-0,73202	-0,37778	0,00029
	H4	1,263854	-0,59405	0,920727
	H5	1,263941	-0,59742	-0,91921
	H6	-1,26601	-0,59469	-0,91928
	H7	-1,2667	-0,59	0,920087

Tabela 80: Thiirane e suas coordenadas cartesianas

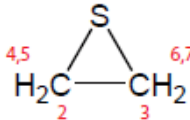
	S1	-0,88441	-0,00066	-0,00016
	C2	0,818535	0,736357	-0,00002
	C3	0,820855	-0,73482	0,00006
	H4	1,075652	1,251206	0,916507
	H5	1,078304	1,252184	-0,91491
	H6	1,081597	-1,25118	-0,91479
	H7	1,0787	-1,25095	0,915569

Tabela 81: Cyclopropane e suas coordenadas cartesianas

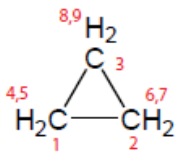
	C1	-0,83368	-0,24972	0,000117
	C2	0,633288	-0,59645	-0,00037
	C3	0,200153	0,845826	0,000158
	H4	1,059688	-0,99709	0,910912
	H5	0,33701	1,416086	0,910644
	H6	0,334657	1,415247	-0,911
	H7	-1,39373	-0,41867	0,911613
	H8	-1,39621	-0,41611	-0,91033
	H9	1,060035	-0,99741	-0,91128

Tabela 82: Cyclopropanone e suas coordenadas cartesianas

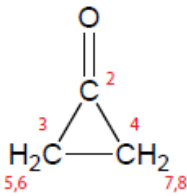
	O1	-1,57923	-0,00076	0,000292
	C2	-0,37316	-0,00103	-0,00502
	C3	0,854049	0,787359	0,001506
	C4	0,856579	-0,78581	0,001609
	H5	1,159712	1,284101	-0,91358
	H6	1,163361	-1,2815	-0,91403
	H7	1,145547	-1,28992	0,917619
	H8	1,140378	1,290272	0,919108

Tabela 83: Oxetane e suas coordenadas cartesianas

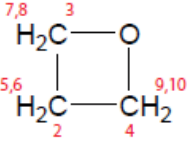
	O1	-0,00406	-1,08116	-0,00659
	C2	0,004209	1,073395	-0,00443
	C3	1,042802	-0,06091	0,004592
	C4	-1,04403	-0,05334	0,004651
	H5	0,007607	1,690203	-0,90124
	H6	0,007666	1,710337	0,877953
	H7	1,678774	-0,13356	-0,88004
	H8	1,65932	-0,13189	0,903594
	H9	-1,67942	-0,12083	-0,8808
	H10	-1,6594	-0,1199	0,904403

Tabela 84: Cyclobutane e suas coordenadas cartesianas

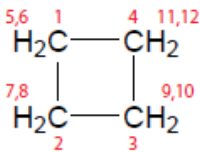
	C1	-1,02751	-0,35736	-0,11161
	C2	-0,35701	1,02841	0,111525
	C3	1,027444	0,35545	-0,11179
	C4	0,356191	-1,02616	0,11209
	H5	-1,37704	-0,47975	-1,13882
	H6	-1,83506	-0,63947	0,565636
	H7	-0,47717	1,379497	1,138638
	H8	-0,63725	1,83483	-0,56812
	H9	1,834946	0,635874	0,566411
	H10	1,379921	0,476459	-1,13822
	H11	0,47795	-1,376	1,139046
	H12	0,638997	-1,83351	-0,56589

Tabela 85: Cyclobutene e suas coordenadas cartesianas

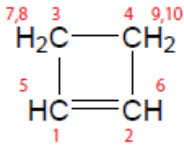
	C1	0,811454	-0,6724	-0,0017
	C2	0,816516	0,665603	0,00165
	C3	-0,70373	-0,78424	0,000021
	C4	-0,69618	0,789835	-0,00062
	H5	1,595677	-1,42123	-0,00027
	H6	1,605049	1,409565	-0,00154
	H7	-1,14373	-1,24094	0,890342
	H8	-1,15192	-1,24315	-0,88465
	H9	-1,13681	1,24952	0,88735
	H10	-1,13663	1,253449	-0,88736

Tabela 86: Cyclobutanone e suas coordenadas cartesianas

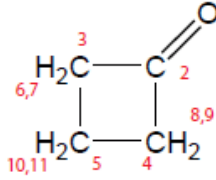
	O1	-1,8759	0,001477	-0,02125
	C2	-0,66812	0,002643	0,008963
	C3	0,377692	-1,1072	0,022036
	C4	1,47806	-0,00386	-0,03491
	C5	0,384405	1,107726	0,022007
	H6	0,354122	-1,69971	0,93974
	H7	0,314398	-1,7851	-0,83163
	H8	0,326235	1,785541	-0,83226
	H9	0,366858	1,702392	0,938434
	H10	2,048036	-0,00528	-0,96168
	H11	2,165382	-0,0055	0,808838

Tabela 87: Bicyclobutane e suas coordenadas cartesianas

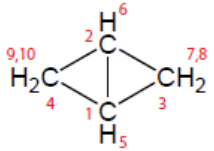
	C1	-0,00025	-0,89815	0,2946
	C2	0,000249	0,898157	-0,29465
	C3	1,195642	0,000018	-0,00018
	C4	-1,19564	-3,1E-05	0,000209
	H5	-0,00116	-1,62082	-0,52794
	H6	0,001159	1,620833	0,527899
	H7	1,806895	-0,48514	-0,75577
	H8	1,807314	0,483128	0,756309
	H9	-1,80684	0,485134	0,755837
	H10	-1,80737	-0,48313	-0,75624

Tabela 88: Isoxazole e suas coordenadas cartesianas

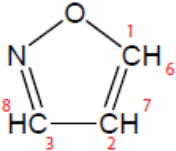
	O1	0,566711	-1,00161	0,000734
	N2	-0,83577	-0,87887	-0,00118
	C3	1,104682	0,233588	-8,1E-05
	C4	-1,06822	0,407587	0,001061
	C5	0,128702	1,173225	-0,00103
	H6	2,181488	0,279152	0,000284
	H7	-2,09106	0,755347	0,001417
	H8	0,23526	2,244095	0,000979

Tabela 89: Tetrahydrofuran e suas coordenadas cartesianas

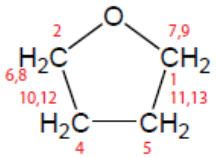
	O1	0,011721	-1,25635	-0,01046
	C2	-1,17407	-0,4333	-0,12362
	C3	1,17802	-0,41375	0,138512
	C4	0,726051	0,995186	-0,23063
	H5	1,965951	-0,80036	-0,51071
	H6	1,524544	-0,4609	1,177304
	C7	-0,73991	0,990432	0,223547
	H8	-1,9358	-0,8304	0,550103
	H9	-1,54976	-0,49619	-1,15015
	H10	-0,80576	1,160863	1,300741
	H11	-1,34704	1,743189	-0,27957
	H12	0,788592	1,140868	-1,31218
	H13	1,324944	1,762369	0,261253

Tabela 90: Butyrolactone e suas coordenadas cartesianas

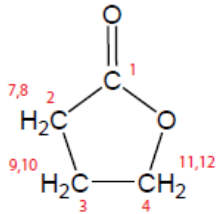
	C1	-0,87969	0,005043	-0,00026
	C2	1,275197	-0,82565	0,134855
	C3	1,414326	0,659091	-0,20099
	C4	0,028286	1,209222	0,146394
	O5	-0,14389	-1,12489	-0,06534
	O6	-2,08869	-0,02941	-0,05156
	H7	-0,03716	1,549484	1,183619
	H8	-0,31364	2,021115	-0,49289
	H9	1,837776	-1,48999	-0,51588
	H10	1,510627	-1,04164	1,178078
	H11	1,617266	0,784197	-1,26564
	H12	2,217064	1,125042	0,367846

Tabela 91: Furan e suas coordenadas cartesianas

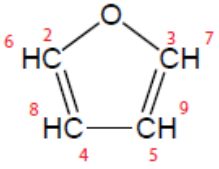
	O1	-0,0003	-1,1597	-0,00094
	C2	1,099376	-0,34566	0,00032
	C3	-1,10034	-0,34448	0,001249
	C4	0,718685	0,955951	-0,00081
	C5	-0,71736	0,956459	0,000422
	H6	2,053573	-0,84392	0,003388
	H7	-2,05562	-0,84069	-0,00188
	H8	1,372194	1,813718	-0,00033
	H9	-1,36993	1,814867	-0,00077

Tabela 92: Thiophene e suas coordenadas cartesianas

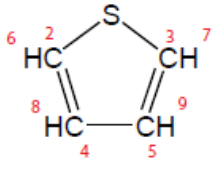
	S1	1,200337	-0,00049	-0,00019
	C2	-0,01568	-1,24682	-0,00069
	C3	-0,01446	1,246914	0,001053
	C4	-1,27102	-0,71408	0,000858
	C5	-1,2697	0,714772	-0,00117
	H6	0,278188	-2,28518	0,001014
	H7	0,279396	2,2849	0,001978
	H8	-2,17062	-1,31486	0,002356
	H9	-2,16722	1,318229	-0,00262

Tabela 93: 3,4-dichloro-2(5H)-furanone e suas coordenadas cartesianas

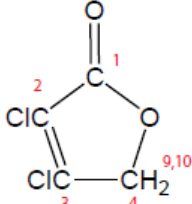
	C1	1,53545	-0,47541	-0,00265
	C2	0,315656	0,357838	0,007031
	C3	-0,74586	-0,45002	0,004453
	C4	-0,29212	-1,87327	0,014794
	Cl5	-2,4061	-0,02973	-0,00961
	Cl6	0,383314	2,075716	0,006393
	O7	1,150731	-1,77918	-0,00065
	O8	2,690919	-0,13522	-0,0166
	H9	-0,60291	-2,39911	0,918827
	H10	-0,6217	-2,42228	-0,86792

Tabela 94: Methylthiazole e suas coordenadas cartesianas

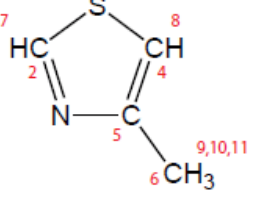
	S1	-1,56994	-0,45154	0,001064
	C2	-0,91164	1,163918	-0,00019
	C3	0,055898	-1,06526	-0,0006
	N4	0,384264	1,223911	-0,00242
	C5	0,953908	-0,04001	-0,0035
	C6	2,445189	-0,16818	0,002153
	H7	-1,56664	2,024205	0,004978
	H8	0,244909	-2,12681	-0,0073
	H9	2,881696	0,351729	-0,85364
	H10	2,747347	-1,21492	-0,03911
	H11	2,861756	0,280237	0,907777

Tabela 95: Pyrimidine e suas coordenadas cartesianas

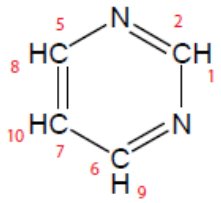
	H1	2,398755	-0,0157	0,00418
	C2	1,313941	-0,00858	0,001644
	N3	0,722171	1,18711	-0,00045
	N4	0,70629	-1,19621	-0,00203
	C5	-0,61646	1,18599	-0,00119
	C6	-0,63251	-1,17803	0,000611
	C7	-1,35231	0,008793	0,000585
	H8	-1,10587	2,154001	-0,00014
	H9	-1,13425	-2,13978	0,000066
	H10	-2,43384	0,016171	0,003326

Tabela 96: 1,2-pyrazine e suas coordenadas cartesianas

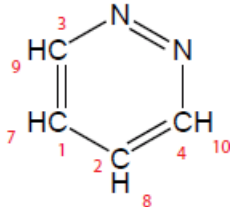
	C1	-0,67737	1,181517	-0,00015
	C2	0,700134	1,168444	-0,0003
	C3	-1,325	-0,05564	0,000931
	C4	1,323604	-0,08074	-0,00019
	N5	0,656592	-1,23264	-0,00158
	N6	-0,68042	-1,22	0,001019
	H7	-1,24615	2,1021	-0,00334
	H8	1,287561	2,077295	0,002903
	H9	-2,40649	-0,12363	-0,00155
	H10	2,403666	-0,16874	0,004172

Tabela 97: Cyclopentane e suas coordenadas cartesianas

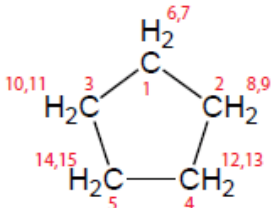
	C1	0,427018	1,218696	0,124977
	C2	-1,00034	0,767615	-0,24384
	C3	1,305412	-0,06166	0,016297
	C4	-1,05638	-0,68081	0,259214
	C5	0,31383	-1,24488	-0,15624
	H6	0,437475	1,590444	1,153241
	H7	0,788737	2,030034	-0,51006
	H8	-1,89145	-1,25113	-0,15458
	H9	-1,15849	-0,68556	1,350165
	H10	-1,77151	1,408453	0,189853
	H11	-1,1346	0,778215	-1,33115
	H12	0,275273	-1,54743	-1,20686
	H13	0,606829	-2,12514	0,419958
	H14	1,996199	-0,00534	-0,8274
	H15	1,914255	-0,18633	0,914372

Tabela 98: 1,4-pyrazine e suas coordenadas cartesianas

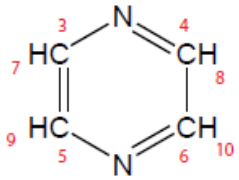
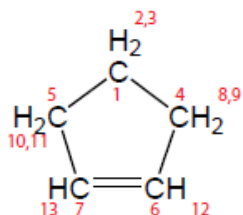
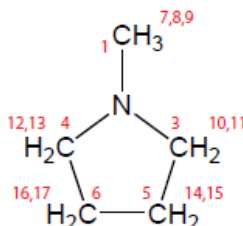
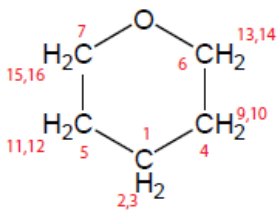
	N1	0,007131	-1,39991	-0,00049
	N2	-0,00713	1,399912	0,000487
	C3	1,131606	0,701772	0,000342
	C4	-1,13894	0,690675	-0,00079
	C5	1,138943	-0,69068	0,000791
	C6	-1,13161	-0,70177	-0,00035
	H7	2,060958	1,260264	-0,00304
	H8	-2,0732	1,240797	0,000708
	H9	2,073196	-1,2408	-0,0007
	H10	-2,06096	-1,26026	0,00303

Tabela 99: Cyclopentene e suas coordenadas cartesianas


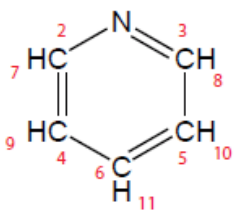
C1	0,012711	-1,23162	-0,11545
H2	0,017559	-1,62129	-1,13546
H3	0,022316	-2,09026	0,557301
C4	-1,23408	-0,32906	0,087963
C5	1,240507	-0,30358	0,089326
C6	0,654782	1,082567	-0,04188
C7	-0,67719	1,069246	-0,03927
H8	-2,02051	-0,53599	-0,64303
H9	-1,68626	-0,47035	1,077916
H10	1,694863	-0,43483	1,079213
H11	2,032517	-0,49637	-0,63941
H12	-1,30936	1,948858	-0,08759
H13	1,268476	1,974869	-0,09309

Tabela 100: N-methylpyrrolidine e suas coordenadas cartesianas


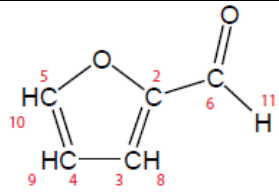
C1	-2,12991	0,000314	-0,0153
N2	-0,7164	-0,00402	-0,35593
C3	0,023675	-1,15683	0,167968
C4	0,022616	1,162294	0,141478
C5	1,49355	-0,78033	-0,07075
C6	1,501316	0,774939	-0,03485
H7	-2,61742	-0,88321	-0,43194
H8	-2,61432	0,882709	-0,44019
H9	-2,29966	0,004576	1,076024
H10	-0,16951	-1,292	1,247693
H11	-0,28177	-2,07378	-0,34048
H12	-0,25741	2,061566	-0,41147
H13	-0,20055	1,340318	1,208801
H14	1,824031	-1,1434	-1,04519
H15	2,149669	-1,22015	0,68119
H16	1,903051	1,181099	-0,96402
H17	2,111177	1,168105	0,779803

Tabela 101: Tetrahydropyran e suas coordenadas cartesianas


C1	0,09373	1,445428	0,233311
H2	0,159305	2,466388	-0,15096
H3	0,092228	1,519314	1,326887
C4	1,300965	0,615554	-0,22036
C5	-1,20761	0,774731	-0,22618
C6	1,135812	-0,84202	0,199533
C7	-1,23648	-0,68829	0,202861
O8	-0,09317	-1,40568	-0,28351
H9	2,229625	1,007428	0,204838
H10	1,400468	0,663287	-1,30987
H11	-1,28408	0,82424	-1,31749
H12	-2,08027	1,286953	0,189753
H13	-2,10965	-1,20506	-0,19773
H14	-1,26954	-0,7606	1,299332
H15	1,15723	-0,92172	1,29579
H16	1,93152	-1,46722	-0,20748

Tabela 102: Pyridine e suas coordenadas cartesianas


N1	0,013042	-1,41518	-0,00045
C2	-1,13822	-0,73032	0,00116
C3	1,151641	-0,70967	-0,00078
C4	-1,20263	0,659938	-0,0004
C5	1,189975	0,681108	0,001264
C6	-0,0127	1,380378	-0,00127
H7	-2,04866	-1,32098	0,002349
H8	2,072592	-1,28362	-0,00342
H9	-2,16284	1,160106	-3E-06
H10	2,14082	1,198588	0,006159
H11	-0,02157	2,463591	-0,0018

Tabela 103: Furfural e suas coordenadas cartesianas


O1	-0,24456	-1,00662	-0,00742
C2	0,259019	0,271868	-0,01039
C3	-0,77551	1,173422	-0,0007
C4	-1,59342	-0,89443	0,000939
C5	-1,9749	0,415643	0,008599
C6	1,684267	0,474051	-0,00428
O7	2,523281	-0,41745	0,011404
H8	-0,67559	2,247353	0,000553
H9	-2,98673	0,786225	0,017601
H10	-2,1443	-1,82031	-0,00122
H11	1,980114	1,535937	-0,01385

Tabela 104: Cyclohexane e suas coordenadas cartesianas

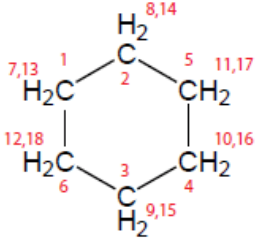
	C1	1,245907	-0,7725	-0,22842
	C2	1,292659	0,691052	0,228656
	C3	-1,29266	-0,69106	-0,22865
	C4	-1,24591	0,772503	0,228405
	C5	0,04739	1,460438	-0,23032
	C6	-0,04738	-1,46043	0,230334
	H7	2,118059	-1,31643	0,147215
	H8	2,197695	1,177731	-0,14789
	H9	-2,1977	-1,17774	0,147903
	H10	-1,30345	0,81149	1,32308
	H11	0,07948	2,488494	0,143701
	H12	-0,0493	-1,51963	1,325674
	H13	1,303415	-0,81148	-1,3231
	H14	1,353538	0,727533	1,323358
	H15	-1,35354	-0,72756	-1,32335
	H16	-2,11805	1,316423	-0,14726
	H17	0,049307	1,519655	-1,32565
	H18	-0,07948	-2,48849	-0,14368

Tabela 105: Cyclopentanone e suas coordenadas cartesianas

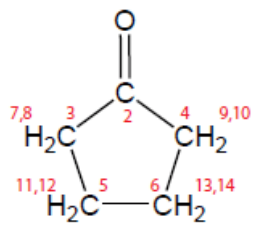
	O1	2,129188	0,001261	-0,06044
	C2	0,915003	0,002536	0,020195
	C3	0,034627	-1,22367	0,183191
	C4	0,02934	1,237928	-0,06574
	C5	-1,35423	-0,74918	-0,27047
	C6	-1,39835	0,725843	0,186903
	H7	0,444177	-2,08334	-0,34773
	H8	0,021848	-1,46869	1,253262
	H9	0,373115	2,006562	0,629056
	H10	0,140438	1,643665	-1,07741
	H11	-2,1667	-1,3446	0,145901
	H12	-1,42249	-0,80685	-1,36077
	H13	-1,6273	0,772836	1,25494
	H14	-2,15492	1,309554	-0,33821

Tabela 106: 2-cyclopentenone e suas coordenadas cartesianas

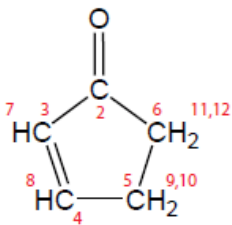
	O1	-2,09557	-0,02313	-0,03648
	C2	-0,87234	0,016893	0,008109
	C3	-0,03194	1,221939	0,026151
	C4	1,262637	0,873973	-0,00046
	C5	0,053051	-1,19443	0,042614
	C6	1,4743	-0,61296	-0,03697
	H7	-0,43595	2,225256	0,043873
	H8	2,092932	1,57031	-0,00851
	H9	2,116035	-0,93566	0,787537
	H10	1,984933	-0,89708	-0,9625
	H11	-0,11751	-1,7405	0,974111
	H12	-0,19017	-1,86981	-0,77932

Tabela 107: N-methylpyrrole e suas coordenadas cartesianas

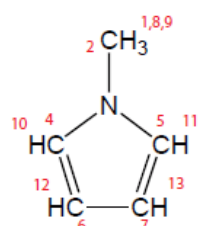
	H1	2,443095	1,008924	-0,16648
	C2	2,078715	-0,00034	0,016381
	N3	0,62182	0,004426	-0,02498
	C4	-0,17784	1,119391	-0,00846
	C5	-0,16972	-1,11681	-0,00949
	C6	-1,49513	0,707849	0,008571
	C7	-1,48956	-0,71513	0,010653
	H8	2,470555	-0,6621	-0,75616
	H9	2,4369	-0,33742	0,991196
	H10	0,25651	2,106532	-0,01413
	H11	0,269604	-2,1014	-0,01714
	H12	-2,35992	1,353555	0,015489
	H13	-2,34833	-1,36881	0,016167

Tabela 108: Benzene e suas coordenadas cartesianas

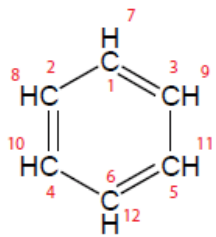
	C1	-1,29626	-0,51383	-0,00116
	C2	-0,20292	-1,37891	-0,00051
	C3	-1,09338	0,865331	0,000824
	C4	1,093383	-0,86533	-0,00083
	C5	0,202917	1,378909	0,000508
	C6	1,29626	0,513825	0,001167
	H7	-2,30341	-0,91421	0,00195
	H8	-0,36075	-2,45131	0,003713
	H9	-1,94333	1,537765	-0,00079
	H10	1,94333	-1,53777	0,000796
	H11	0,360746	2,451309	-0,00371
	H12	2,30341	0,914205	-0,00193

Tabela 109: Cyclohexene e suas coordenadas cartesianas

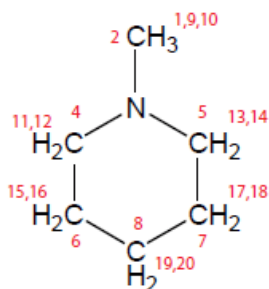
	C1	-0,66952	1,300971	0,050577
	C2	0,660461	1,304016	-0,05721
	C3	-1,49402	0,039669	0,122597
	C4	1,496902	0,049867	-0,10448
	C5	-0,69205	-1,18665	-0,33099
	C6	0,696746	-1,18921	0,318119
	H7	-1,20607	2,245698	0,089798
	H8	1,187996	2,252696	-0,11692
	H9	-1,84747	-0,10227	1,152629
	H10	1,886127	-0,08261	-1,12245
	H11	-2,39905	0,153713	-0,48371
	H12	2,379495	0,17102	0,532556
	H13	-1,23554	-2,10507	-0,09359
	H14	0,576963	-1,18739	1,407391
	H15	-0,57896	-1,15808	-1,4207
	H16	1,245367	-2,0997	0,063317

Tabela 110: Benzene e suas coordenadas cartesianas

	C1	-1,29626	-0,51383	-0,00116
	C2	-0,20292	-1,37891	-0,00051
	C3	-1,09338	0,865331	0,000824
	C4	1,093383	-0,86533	-0,00083
	C5	0,202917	1,378909	0,000508
	C6	1,29626	0,513825	0,001167
	H7	-2,30341	-0,91421	0,00195
	H8	-0,36075	-2,45131	0,003713
	H9	-1,94333	1,537765	-0,00079
	H10	1,94333	-1,53777	0,000796
	H11	0,360746	2,451309	-0,00371
	H12	2,30341	0,914205	-0,00193

Tabela 111: N-methylpiperidine e suas coordenadas cartesianas

	H1	-2,61282	-0,00352	1,063943
	C2	-2,39845	-0,00009	-0,02003
	N3	-0,97155	0,001067	-0,31187
	C4	-0,31597	-1,2076	0,19439
	C5	-0,31402	1,209535	0,194296
	C6	1,151862	-1,25904	-0,22357
	C7	1,154147	1,257567	-0,22376
	C8	1,899669	-0,00147	0,229299
	H9	-2,86325	-0,88381	-0,4623
	H10	-2,86462	0,887565	-0,45269
	H11	-0,84991	-2,07674	-0,19803
	H12	-0,38446	-1,25228	1,298967
	H13	-0,38169	1,257357	1,298942
	H14	-0,84498	2,079731	-0,20063
	H15	1,203503	-1,34782	-1,31406
	H16	1,612855	-2,15638	0,199215
	H17	1,618279	2,154392	0,19679
	H18	1,205941	1,343679	-1,31439
	H19	1,977183	-0,00086	1,323056
	H20	2,921391	-0,00219	-0,15948

**Tabela 112: Cyclohexanone e suas coordenadas cartesianas**

	O1	-2,27885	0,001117	-0,383
	C2	-1,14704	0,002618	0,079762
	C3	-0,39136	1,279607	0,371813
	C4	-0,39655	-1,27631	0,373711
	C5	1,005754	1,262868	-0,28396
	C6	0,999633	-1,26545	-0,28467
	C7	1,786091	-0,00354	0,082045
	H8	-0,27143	1,349579	1,45987
	H9	-0,98366	2,134242	0,042605
	H10	-0,99412	-2,12833	0,047043
	H11	-0,27667	-1,34368	1,461746
	H12	0,880436	-1,31911	-1,37176
	H13	1,544844	-2,16198	0,018651
	H14	1,552989	2,158542	0,019196
	H15	0,888544	1,314363	-1,37163
	H16	2,751288	-0,00611	-0,43102
	H17	1,999436	-0,00521	1,157069

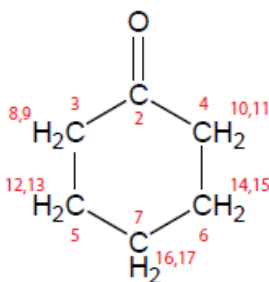


Tabela 113: 2-cyclohexenone e suas coordenadas cartesianas

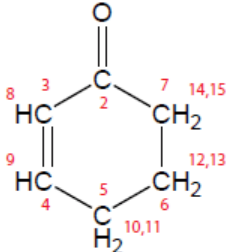
	O1	2,354258	-0,00053	-0,10715
	C2	1,131338	0,025259	0,021411
	C3	0,381014	1,286371	-0,0361
	C4	-0,95956	1,317592	0,030646
	C5	-1,8169	0,091105	0,102483
	C6	-1,06446	-1,16876	-0,33614
	C7	0,330137	-1,2297	0,295138
	H8	0,965852	2,197117	-0,10859
	H9	-1,46542	2,278864	0,03334
	H10	-2,17528	-0,01361	1,136033
	H11	-2,71473	0,239192	-0,50356
	H12	-1,63367	-2,06307	-0,07578
	H13	-0,9577	-1,15934	-1,42541
	H14	0,239128	-1,31128	1,386717
	H15	0,898312	-2,09482	-0,05017

Tabela 114: Fluorobenzene e suas coordenadas cartesianas

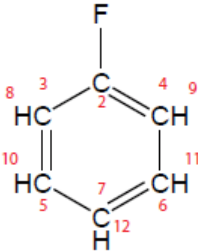
	F1	-2,28633	-0,00087	0,003757
	C2	-0,92123	-0,00027	-0,00231
	C3	-0,25878	-1,21605	-0,00321
	C4	-0,26062	1,216054	-0,00189
	C5	1,135261	-1,20618	-0,00125
	C6	1,133566	1,206788	-5,5E-05
	C7	1,832026	0,00065	0,004144
	H8	-0,82029	-2,14171	-0,00258
	H9	-0,8243	2,140297	-0,00693
	H10	1,673842	-2,1459	0,000843
	H11	1,671359	2,147129	-0,00334
	H12	2,915005	0,002002	0,00558

Tabela 115: Chlorobenzene e suas coordenadas cartesianas

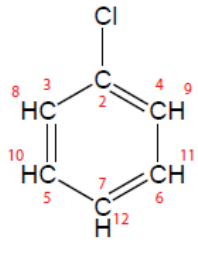
	Cl1	-2,2663	-0,00033	-0,00255
	C2	-0,49309	0,001408	0,002107
	C3	0,179199	-1,21345	0,004077
	C4	0,180114	1,215594	0,005044
	C5	1,5723	-1,2063	-0,00135
	C6	1,573597	1,204985	0,000581
	C7	2,27046	-0,0012	-0,00262
	H8	-0,37052	-2,14537	0,011119
	H9	-0,3683	2,148427	0,003492
	H10	2,106764	-2,14828	-0,00222
	H11	2,110498	2,145851	-0,00445
	H12	3,353251	-0,00137	-0,01174

Tabela 116: Nitrobenzene e suas coordenadas cartesianas

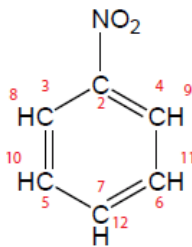
	N1	1,711917	0,000017	-0,00122
	C2	0,241168	0,002052	-0,01046
	C3	-0,43073	-1,217	-0,02672
	C4	-0,43123	1,220376	0,00792
	C5	-1,81952	-1,20971	-0,01642
	C6	-1,8205	1,209213	0,019166
	C7	-2,51326	-0,00084	0,007815
	H8	0,122177	-2,1446	-0,04887
	H9	0,120715	2,14883	0,020594
	H10	-2,3591	-2,14796	-0,02845
	H11	-2,36218	2,14619	0,043094
	H12	-3,59615	-0,00122	0,023508
	O13	2,299346	1,078689	-0,04014
	O14	2,2926	-1,08192	0,053993

Tabela 117: P-benzoquinone e suas coordenadas cartesianas

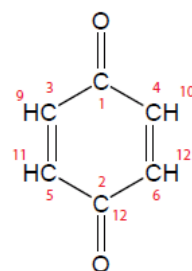
	C1	1,435477	-0,00016	0,00646
	C2	-1,43547	0,000157	-0,00651
	C3	0,668136	-1,26741	0,013731
	C4	0,669775	1,267624	0,011865
	C5	-0,66978	-1,26762	-0,01186
	C6	-0,66814	1,267406	-0,01372
	O7	2,661443	-0,00082	-0,00944
	O8	-2,66144	0,000817	0,009453
	H9	1,246855	-2,18343	0,013859
	H10	1,249722	2,182772	0,020337
	H11	-1,24973	-2,18277	-0,02028
	H12	-1,24687	2,183426	-0,01381

Tabela 118: Toluene e suas coordenadas cartesianas

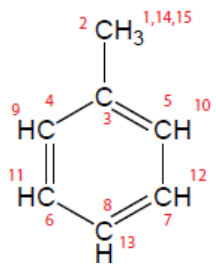
	C1	2,422156	0,003367	0,001669
	C2	0,913342	0,009976	-0,00424
	H3	2,81659	-0,70008	-0,73463
	C4	0,187648	1,205019	-0,00145
	C5	0,200924	-1,19555	-0,00205
	C6	-1,20742	1,198389	0,00126
	C7	-1,19063	-1,20753	0,001218
	C8	-1,90255	-0,00856	0,00181
	H9	0,718589	2,151163	-0,00427
	H10	0,744138	-2,13459	-0,00547
	H11	-1,74989	2,137096	-0,00015
	H12	-1,72053	-2,15303	0,000148
	H13	-2,98606	-0,01592	-0,00008
	H14	2,809364	-0,30677	0,977515
	H15	2,827022	0,991442	-0,22234

Tabela 119: Anisole e suas coordenadas cartesianas

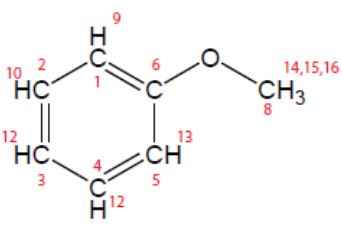
	C1	-0,50559	-1,3035	0,0041
	C2	-1,85844	-0,99161	0,001678
	C3	-2,27901	0,340601	-0,0023
	C4	-1,32604	1,353069	-0,00077
	C5	0,03821	1,055926	0,00219
	C6	0,449419	-0,27894	-0,0001
	O7	1,756628	-0,67724	-0,00869
	C8	2,776212	0,326799	0,002894
	H9	-0,17049	-2,33403	0,006075
	H10	-2,58862	-1,79241	0,002224
	H11	-3,33496	0,580758	-0,00696
	H12	-1,6358	2,391651	-0,001
	H13	0,759563	1,860662	0,004598
	H14	2,716757	0,939205	0,90654
	H15	3,721356	-0,21084	-0,00957
	H16	2,710589	0,968888	-0,87858

Tabela 120: N,N-dimethylaniline e suas coordenadas cartesianas

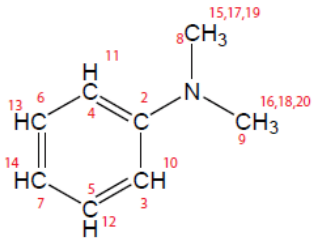
	N1	-1,56505	-0,01157	-0,17427
	C2	-0,18251	-0,00423	-0,0695
	C3	0,559304	-1,20812	-0,06515
	C4	0,545766	1,204001	0,017406
	C5	1,948723	-1,19225	-0,0257
	C6	1,935674	1,20009	0,058795
	C7	2,655513	0,0073	0,033881
	C8	-2,29911	1,235578	-0,01466
	C9	-2,29522	-1,23504	0,138122
	H10	0,052166	-2,16153	-0,10811
	H11	0,029987	2,152458	0,052512
	H12	2,482514	-2,13608	-0,03867
	H13	2,457001	2,149221	0,122102
	H14	3,738301	0,010295	0,062861
	H15	-1,92079	1,998281	-0,69688
	H16	-3,35876	-1,04814	0,006238
	H17	-3,34347	1,061354	-0,26671
	H18	-2,01256	-2,04872	-0,53256
	H19	-2,24869	1,631406	1,009779
	H20	-2,12924	-1,57161	1,170097

Tabela 121: 2,5-norbornadiene e suas coordenadas cartesianas

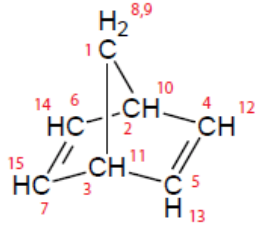
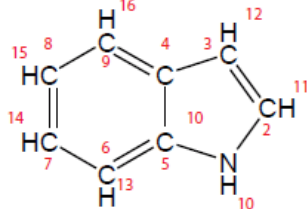
	C1	0,000861	-0,00563	1,3567
	C2	0,001225	1,122593	0,277053
	C3	-0,00179	-1,12401	0,268965
	H4	-0,894	-0,00852	1,981337
	H5	0,898223	-0,00787	1,977409
	C6	1,241502	0,667118	-0,52046
	C7	1,241066	-0,66586	-0,52236
	C8	-1,23975	0,66963	-0,5195
	H9	0,003018	2,156289	0,614557
	C10	-1,24319	-0,66293	-0,52253
	H11	-0,00621	-2,16095	0,596704
	H12	1,93	-1,33471	-1,01994
	H13	1,927949	1,337408	-1,01997
	H14	-1,9318	-1,32994	-1,02295
	H15	-1,92673	1,342862	-1,01432

Tabela 122: Indole e suas coordenadas cartesianas

	N1	-1,56649	-1,07774	-0,0004
	C2	-2,38484	0,030841	0,000285
	C3	-1,62113	1,168229	0,00003
	C4	-0,24783	0,750698	-0,00043
	C5	-0,24997	-0,67317	-0,00047
	C6	0,932724	-1,41833	-0,00012
	C7	2,131403	-0,71943	0,000276
	C8	2,15687	0,689829	0,000169
	C9	0,982679	1,42733	-0,00022
	H10	-1,88912	-2,03246	0,001204
	H11	-3,45711	-0,08289	0,001715
	H12	-1,99358	2,180794	0,001131
	H13	0,914437	-2,50188	0,000128
	H14	3,065636	-1,26853	0,001159
	H15	3,112026	1,202064	0,000642
	H16	1,01371	2,511075	-0,00029

Grupo Probe**Tabela 123: Methy isothiocyanate e suas coordenadas cartesianas**

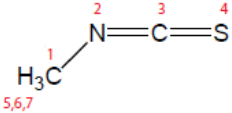
	C1	2,404028	0,045646	0,001749
	N2	0,990977	-0,09291	-0,00423
	C3	-0,17722	-0,03092	-0,00156
	S4	-1,78791	0,019874	0,000973
	H5	2,691409	0,901485	-0,61169
	H6	2,863369	-0,85874	-0,398
	H7	2,754092	0,201282	1,022548

Tabela 124: Trans-2-butenal e suas coordenadas cartesianas

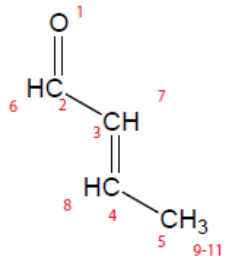
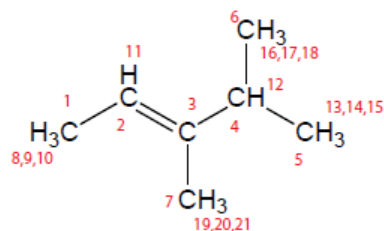
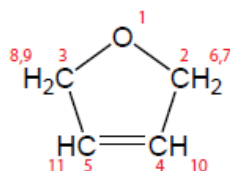
	O1	2,463941	-0,24758	0,00208
	C2	1,390014	0,332243	-0,00094
	C3	0,093318	-0,33042	-0,00258
	C4	-1,03768	0,388384	-0,00052
	C5	-2,4188	-0,16483	0,001132
	H6	1,357189	1,439026	-0,00228
	H7	0,086777	-1,41644	-0,00387
	H8	-0,952	1,473916	0,001135
	H9	-2,42419	-1,25499	-0,00374
	H10	-2,97328	0,197538	-0,87033
	H11	-2,96716	0,189296	0,879917

Tabela 125: (E)-3,4-dimethyl-2-pentene e suas coordenadas cartesianas

C1	-2,42171	-0,88934	-0,19598
C2	-1,63613	0,375565	0,009938
C3	-0,30797	0,550766	0,035612
C4	0,687872	-0,58936	-0,12297
C5	1,745145	-0,30972	-1,20429
C6	1,359432	-0,9403	1,218963
C7	0,2653	1,936505	0,242862
H8	-1,80156	-1,75345	-0,4325
H9	-3,14229	-0,76414	-1,01072
H10	-3,0079	-1,13407	0,696795
H11	-2,25321	1,260231	0,160792
H12	0,136045	-1,47583	-0,43987
H13	1,280895	-0,0399	-2,15609
H14	2,358793	-1,19963	-1,36808
H15	2,415782	0,502499	-0,91301
H16	2,008784	-1,81211	1,102205
H17	0,613608	-1,1751	1,982138
H18	1,975289	-0,11696	1,590062
H19	0,998058	1,957741	1,054968
H20	-0,51982	2,655935	0,48089
H21	0,785855	2,290074	-0,65242

Tabela 126: 2,5-dihydrofuran e suas coordenadas cartesianas

O1	-0,006	-1,19472	-0,00121
C2	1,179036	-0,3711	0,000631
C3	-1,18225	-0,36129	0,000659
C4	0,6681	1,038762	-0,00032
C5	-0,65836	1,045324	-0,00037
H6	1,78592	-0,5996	-0,88399
H7	1,783316	-0,59861	0,887415
H8	-1,78837	-0,58356	0,887362
H9	-1,79119	-0,58415	-0,88383
H10	1,322563	1,899963	-0,00045
H11	-1,3034	1,913533	-0,00047

Tabela 127: Maleic anhydride e suas coordenadas cartesianas

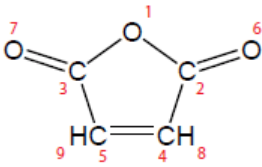
	O1	-0,00015	-0,9707	0,000772
	C2	1,130094	-0,15135	0,000115
	C3	-1,12925	-0,15262	-5,2E-05
	C4	0,664818	1,258733	-0,0002
	C5	-0,6661	1,258004	0,000288
	O6	2,234839	-0,60549	-0,0004
	O7	-2,23383	-0,6059	-0,00054
	H8	1,350839	2,091607	-0,00047
	H9	-1,35504	2,088535	0,000851

Tabela 128: Pyridine e suas coordenadas cartesianas

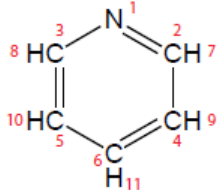
	N1	0,035946	-1,41366	0,002118
	C2	-1,12474	-0,74807	0,000464
	C3	1,161417	-0,69111	-0,00092
	C4	-1,21274	0,640507	-0,00198
	C5	1,178487	0,699897	-0,00058
	C6	-0,03501	1,378544	-0,0002
	H7	-2,02512	-1,35353	-0,00102
	H8	2,090923	-1,25136	-0,00498
	H9	-2,17926	1,128006	-0,00078
	H10	2,120555	1,232609	0,002762
	H11	-0,06317	2,461223	0,008434

Tabela 129: 2-methylpyrazine e suas coordenadas cartesianas

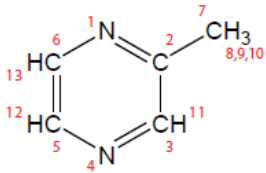
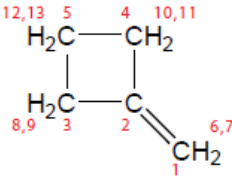
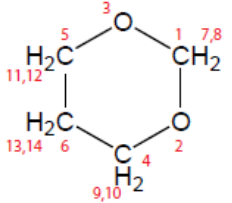
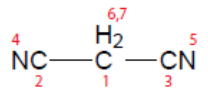
	N1	0,216163	-1,19339	0,001742
	C2	0,8614	-0,01903	0,000303
	C3	0,137577	1,179103	0,002702
	N4	-1,1955	1,213504	-0,00041
	C5	-1,82484	0,036121	-0,00161
	C6	-1,11726	-1,16095	0,000724
	C7	2,361238	-0,04085	-0,00272
	H8	2,73834	-0,45974	0,934377
	H9	2,771714	0,961365	-0,12662
	H10	2,727762	-0,67605	-0,81127
	H11	0,654154	2,133305	0,003896
	H12	-2,90892	0,047381	-0,00684
	H13	-1,6364	-2,11344	0,000716

Tabela 130: Methylene cyclobutane e suas coordenadas cartesianas


C1	-1,93788	0,002256	-0,04408
C2	-0,61899	0,002833	0,028447
C3	0,429149	-1,09622	0,060429
C4	0,438928	1,096945	0,060078
C5	1,522111	-0,00437	-0,10066
H6	-2,49568	-0,92624	-0,084
H7	-2,4966	0,93068	-0,07956
H8	0,363006	-1,84176	-0,73067
H9	0,473461	-1,61327	1,019857
H10	0,487884	1,621174	1,015304
H11	0,38012	1,836723	-0,7368
H12	1,984134	-0,00754	-1,08503
H13	2,303777	-0,0084	0,655606

Tabela 131: 1,3-dioxane e suas coordenadas cartesianas


C1	1,356244	-0,00181	0,181032
O2	0,720702	1,171477	-0,27829
O3	0,717041	-1,17461	-0,2772
C4	-0,63334	1,245647	0,204857
C5	-0,63619	-1,24264	0,205895
C6	-1,40983	0,001387	-0,21458
H7	1,377466	-0,00088	1,282628
H8	2,364823	-0,00231	-0,22617
H9	-1,06002	2,156095	-0,21331
H10	-0,61838	1,339743	1,299438
H11	-0,62393	-1,3298	1,301014
H12	-1,06433	-2,1523	-0,21258
H13	-2,39973	0,001244	0,249699
H14	-1,53914	-0,00224	-1,30005

Tabela 132: Malononitrile e suas coordenadas cartesianas


C1	0,000343	0,83588	0,000363
C2	1,217151	0,025273	-0,00041
C3	-1,21658	0,02415	-0,00317
N4	2,187096	-0,59158	0,000103
N5	-2,18775	-0,59084	0,001104
H6	0,002254	1,489555	-0,87649
H7	-0,0032	1,475593	0,887283

Tabela 133: Dimethylacetal e suas coordenadas cartesianas

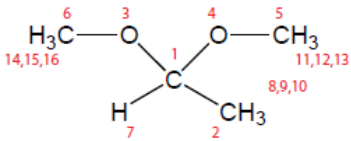
	C1	0,008006	0,504251	0,420526
	C2	0,853916	1,64249	-0,12054
	O3	-1,04976	0,307526	-0,49802
	O4	0,730526	-0,69149	0,682225
	C5	1,544419	-1,19576	-0,3778
	C6	-2,11838	-0,50485	-0,00914
	H7	-0,4096	0,757152	1,401356
	H8	1,155907	1,452925	-1,15095
	H9	1,745725	1,778294	0,493497
	H10	0,268637	2,562162	-0,09985
	H11	0,982962	-1,28085	-1,3124
	H12	1,873573	-2,18537	-0,06346
	H13	2,425284	-0,56913	-0,54064
	H14	-2,93727	-0,41158	-0,72127
	H15	-2,45758	-0,15476	0,972456
	H16	-1,82153	-1,55393	0,069292

Tabela 134: 2-methylthiophene e suas coordenadas cartesianas

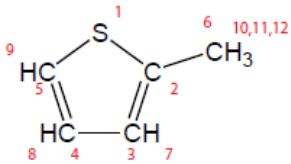
	S1	0,235145	-1,19632	-0,00198
	C2	-0,78809	0,22946	-0,00641
	C3	-0,01871	1,357271	-0,00468
	C4	1,386979	1,099445	0,001297
	C5	1,684584	-0,22876	0,00515
	C6	-2,27987	0,106374	0,00425
	H7	-0,44482	2,352454	-0,00365
	H8	2,140601	1,875441	0,006301
	H9	2,650216	-0,70956	0,006003
	H10	-2,64217	-0,52804	-0,80898
	H11	-2,73165	1,093892	-0,10525
	H12	-2,64384	-0,32582	0,939566

Tabela 135: Ethylene carbonate e suas coordenadas cartesianas

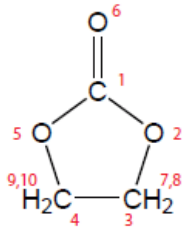
	C1	0,842348	-6,9E-05	-0,00109
	O2	0,080256	1,106723	-0,10931
	C3	-1,30807	0,753704	0,121189
	C4	-1,30939	-0,75346	-0,1194
	O5	0,081196	-1,10702	0,105505
	O6	2,041394	0,000121	0,001824
	H7	-1,92597	1,311942	-0,57636
	H8	-1,55749	1,016897	1,148726
	H9	-1,56579	-1,01933	-1,1449
	H10	-1,92283	-1,30919	0,584092

Tabela 136: Ethyl sulfide e suas coordenadas cartesianas

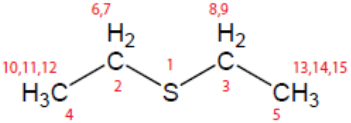
	S1	0,000937	-0,56986	-0,05447
	C2	1,408746	0,617539	0,051846
	C3	-1,41686	0,613739	-0,10068
	C4	2,742407	-0,11953	0,031724
	C5	-2,73651	-0,12087	0,102429
	H6	1,294455	1,186893	0,975786
	H7	1,334249	1,305985	-0,79155
	H8	-1,40562	1,133666	-1,06
	H9	-1,26078	1,34894	0,690364
	H10	2,82014	-0,82818	0,859508
	H11	3,562699	0,595316	0,126998
	H12	2,882166	-0,66709	-0,90287
	H13	-2,75941	-0,63084	1,067412
	H14	-2,90495	-0,86384	-0,68081
	H15	-3,56463	0,59164	0,074767

Tabela 137: Fumaronitrile e suas coordenadas cartesianas

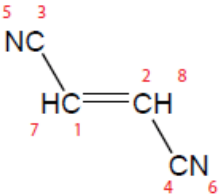
	C1	-0,48352	0,463846	-0,0007
	C2	0,483526	-0,46384	0,000762
	C3	-1,86121	0,111865	-0,0002
	C4	1,861205	-0,11187	0,000193
	N5	-2,98658	-0,14296	0,000162
	N6	2,986584	0,142961	-0,00021
	H7	-0,25844	1,524044	0,001575
	H8	0,258442	-1,52404	-0,00152

Tabela 138: Beta-butyrolactone e suas coordenadas cartesianas

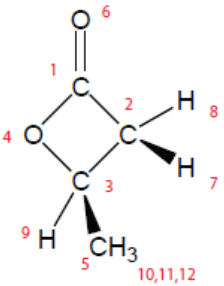
	C1	1,065405	-0,00708	-0,03426
	C2	0,101341	1,156221	0,091678
	C3	-0,92009	0,073678	0,480602
	O4	0,160466	-0,95874	0,32899
	C5	-2,07004	-0,18409	-0,4525
	O6	2,211892	-0,18446	-0,33081
	H7	-0,0904	1,678333	-0,84522
	H8	0,371222	1,868351	0,869928
	H9	-1,22324	0,088958	1,525769
	H10	-1,73136	-0,21169	-1,49063
	H11	-2,80374	0,618558	-0,34513
	H12	-2,56104	-1,12927	-0,21331

Tabela 139: Dimethylacyanamide e suas coordenadas cartesianas

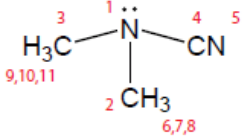
	N1	0,288469	-0,00016	-0,18812
	C2	1,01492	1,255754	0,046535
	C3	1,01575	-1,25542	0,046806
	C4	-1,02323	-0,00033	-0,03619
	N5	-2,18224	-0,00032	0,0587
	H6	0,415215	2,09015	-0,31204
	H7	1,947827	1,224333	-0,51424
	H8	1,240089	1,397189	1,108924
	H9	1,950494	-1,21834	-0,51143
	H10	0,420583	-2,09047	-0,31744
	H11	1,237572	-1,39955	1,109259

Tabela 140: Allyl isothiocyanate e suas coordenadas cartesianas

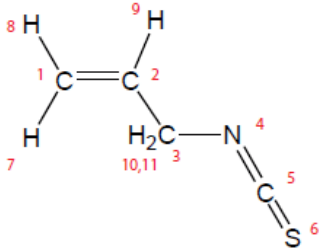
	C1	3,388217	-0,37126	-0,36542
	C2	2,304751	-0,24499	0,390457
	C3	1,204239	0,740037	0,102839
	N4	-0,09004	0,117212	0,073272
	C5	-1,26074	0,026434	0,006653
	S6	-2,85153	-0,1735	-0,07902
	H7	3,527695	0,217622	-1,26643
	H8	4,178303	-1,0646	-0,10349
	H9	2,183697	-0,84164	1,289831
	H10	1,370755	1,233111	-0,85759
	H11	1,175471	1,509635	0,881865

Tabela 141: 1,3,5-triazine e suas coordenadas cartesianas

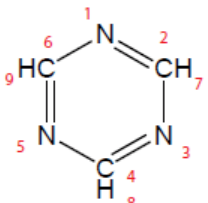
	N1	-0,194	-1,35374	0,00104
	C2	-1,20325	-0,48208	-0,00029
	N3	-1,07543	0,844913	-0,00159
	C4	0,183986	1,282516	0,000816
	N5	1,269419	0,509124	0,000318
	C6	1,01916	-0,80087	-0,00119
	H7	-2,21031	-0,88513	0,003659
	H8	0,338126	2,355964	0,002965
	H9	1,872896	-1,47031	-0,00105

Tabela 142: Diketene e suas coordenadas cartesianas

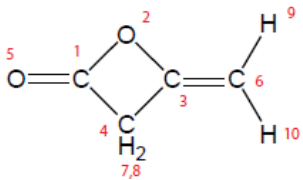
	C1	-1,04759	0,000125	0,000188
	O2	-0,04721	-0,96493	0,010143
	C3	0,961994	0,042664	0,004153
	C4	-0,05554	1,154365	0,004651
	O5	-2,22071	-0,19377	-0,00966
	C6	2,261385	-0,16305	-0,00796
	H7	-0,09151	1,782242	-0,88493
	H8	-0,09658	1,773391	0,901244
	H9	2,666418	-1,16651	-0,01033
	H10	2,943479	0,675855	-0,01611

Tabela 143: Pivalaldehyde e suas coordenadas cartesianas

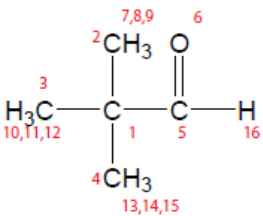
	C1	-0,32605	0,026827	-0,00261
	C2	-1,05029	-0,42688	1,285172
	C3	-0,19591	1,549719	-0,04571
	C4	-1,09138	-0,50223	-1,23511
	C5	1,036254	-0,64132	-0,00111
	O6	2,106712	-0,07412	-0,00451
	H7	-1,11738	-1,51611	1,343597
	H8	-2,06589	-0,02483	1,29378
	H9	-0,53329	-0,06736	2,177414
	H10	-1,18625	2,009887	-0,01522
	H11	0,305486	1,878439	-0,95815
	H12	0,379754	1,920177	0,804684
	H13	-2,11096	-0,11099	-1,22809
	H14	-1,15037	-1,59355	-1,22942
	H15	-0,6113	-0,18925	-2,16543
	H16	1,000678	-1,75015	0,009038

Tabela 144: Isoprene e suas coordenadas cartesianas

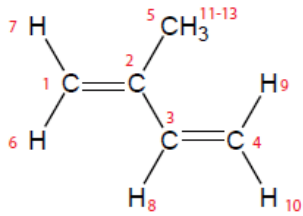
	C1	1,583176	-0,91167	-0,00049
	C2	0,515677	-0,09969	-0,0031
	C3	-0,83359	-0,67593	0,001242
	C4	-1,98233	0,007564	-0,0011
	C5	0,662804	1,399442	0,001099
	H6	1,471076	-1,99033	0,001975
	H7	2,594613	-0,52229	-0,00095
	H8	-0,87247	-1,76263	0,005388
	H9	-2,01322	1,090752	-0,00599
	H10	-2,93683	-0,50474	0,00333
	H11	1,713481	1,687976	-0,0343
	H12	0,216088	1,834754	0,900232
	H13	0,152809	1,848204	-0,85561

Tabela 145: Tert-butyl isocyanide e suas coordenadas cartesianas

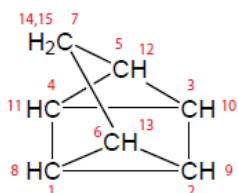
	C1	-0,26179	0,000059	-0,00068
	C2	-0,72555	1,32045	-0,63507
	C3	-0,72445	-1,20685	-0,83085
	C4	-0,74741	-0,11301	1,452965
	N5	1,189769	-0,00073	0,008281
	C6	2,354423	-0,00024	0,012661
	H7	-0,34646	1,414029	-1,6542
	H8	-0,37595	2,174438	-0,05366
	H9	-1,81595	1,343029	-0,66292
	H10	-0,33547	-1,14737	-1,84881
	H11	-1,81456	-1,2192	-0,87311
	H12	-0,38428	-2,14037	-0,38065
	H13	-1,83835	-0,10812	1,468193
	H14	-0,38914	0,728542	2,047199
	H15	-0,39954	-1,04243	1,905834

Tabela 146: Ethyl cyanoformate e suas coordenadas cartesianas

	N1	2,877731	-1,04286	0,000645
	C2	1,909037	-0,42319	0,000645
	C3	0,706639	0,426946	0,000656
	O4	-0,37583	-0,32652	-0,01183
	C5	-1,68063	0,353658	-0,01916
	C6	-2,74377	-0,71748	0,016157
	O7	0,778346	1,629204	0,012291
	H8	-1,72995	0,960119	-0,92322
	H9	-1,71913	1,007221	0,851941
	H10	-2,67889	-1,30814	0,93139
	H11	-2,66099	-1,38523	-0,84229
	H12	-3,723	-0,23499	-0,01577

Tabela 147: Quadricyclane e suas coordenadas cartesianas

	C1	0,768764	-0,71667	-0,7577
	C2	0,768173	-0,71363	0,758295
	C3	-0,7811	-0,70136	0,758119
	C4	-0,7813	-0,70203	-0,75819
	C5	-1,14708	0,560148	0,001272
	C6	1,157026	0,540107	-0,00094
	C7	0,013708	1,536853	-0,00195
	H8	1,414651	-1,24621	-1,44324
	H9	1,416713	-1,2354	1,447403
	H10	-1,43497	-1,21755	1,446846
	H11	-1,4381	-1,21859	-1,44333
	H12	-2,17772	0,891994	0,003509
	H13	2,193164	0,853303	0,003968
	H14	0,015804	2,172293	-0,89229
	H15	0,021332	2,179642	0,883743



18 Anexo de F- Imagens das interações do docking ANFETAMINAS

Figura 115: Interação dos aminoácidos do docking do receptor com a 4-MAPB

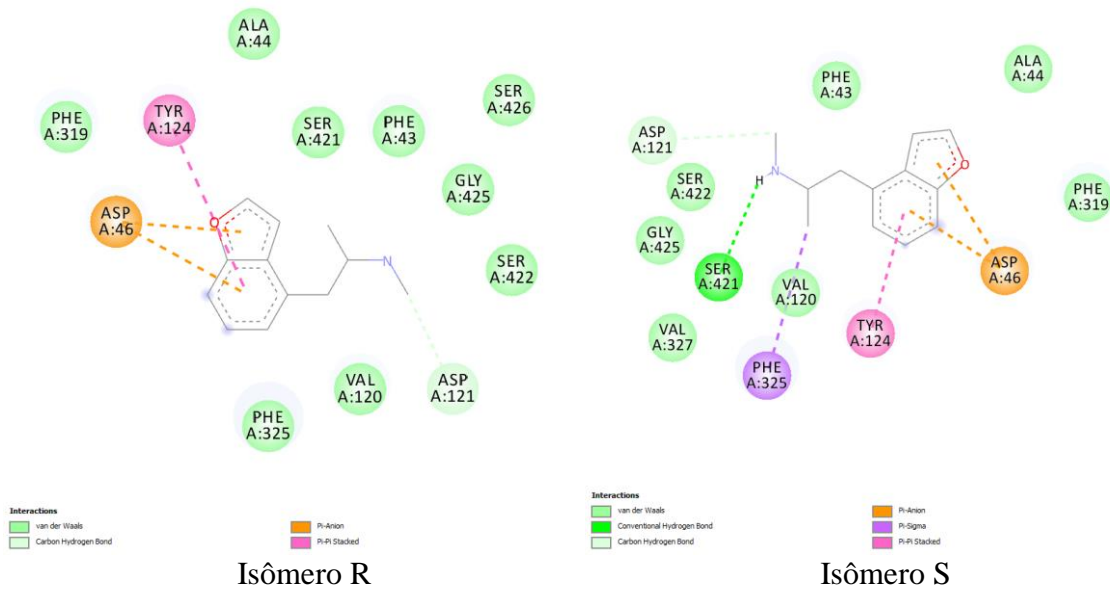


Figura 116: Interação dos aminoácidos do docking do receptor com a 5-MAPB

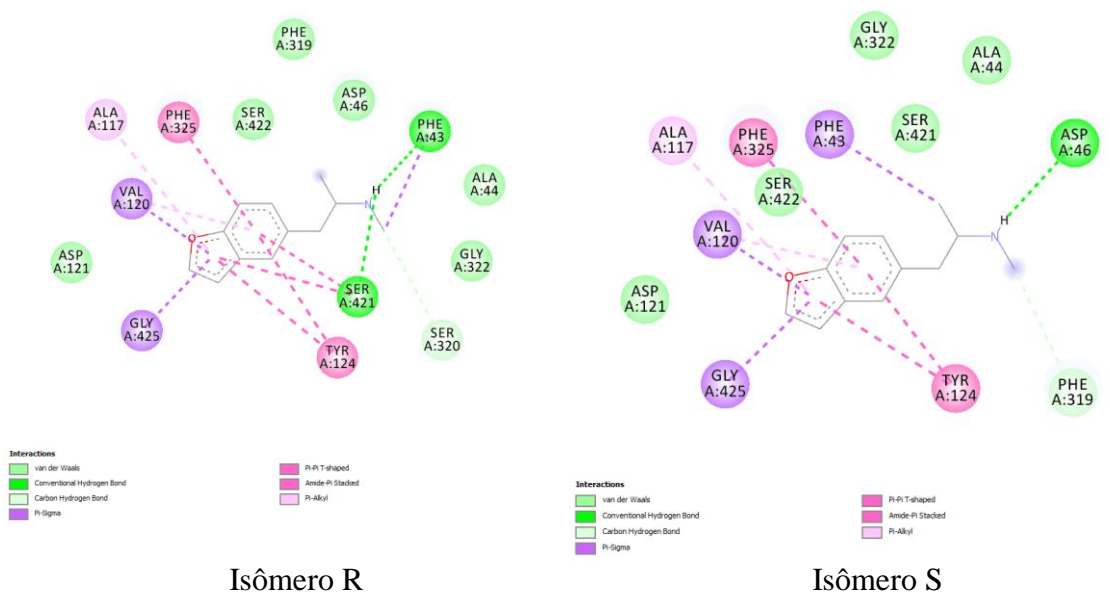


Figura 117: Interação dos aminoácidos do docking do receptor com a 6-MAPB

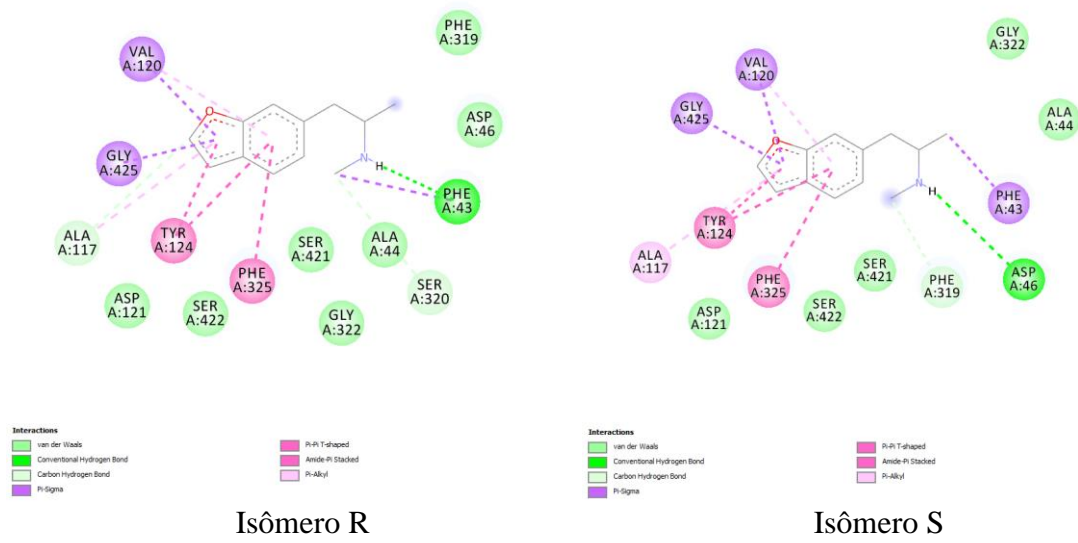


Figura 118: Interação dos aminoácidos do docking do receptor com a 7-MAPB

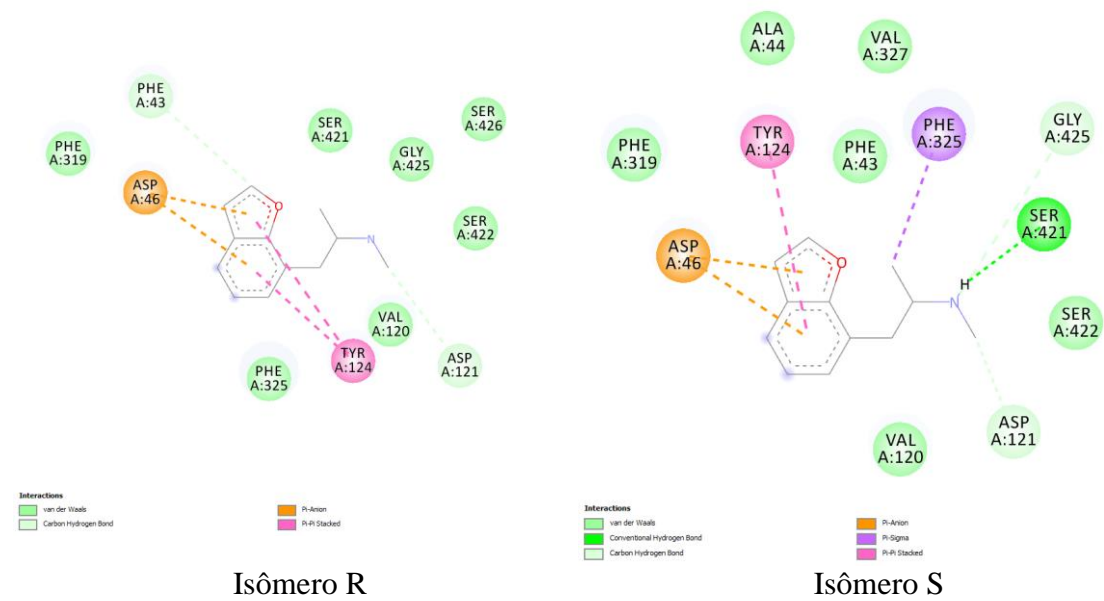


Figura 119: Interação dos aminoácidos do docking do receptor com a 4-APB

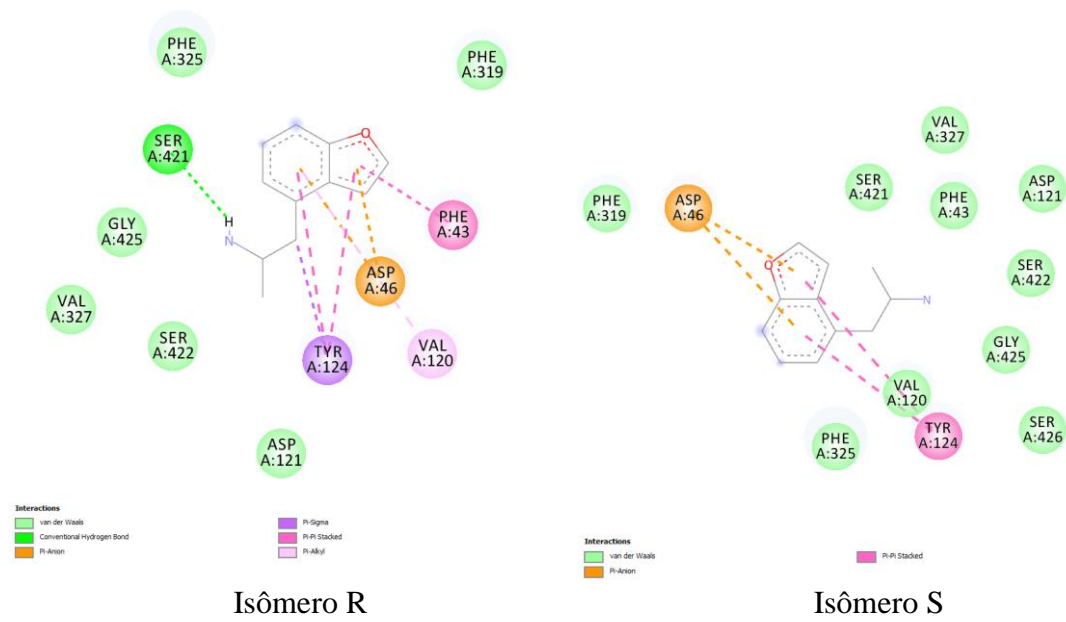


Figura 120: Interação dos aminoácidos do docking do receptor com a 5-APB

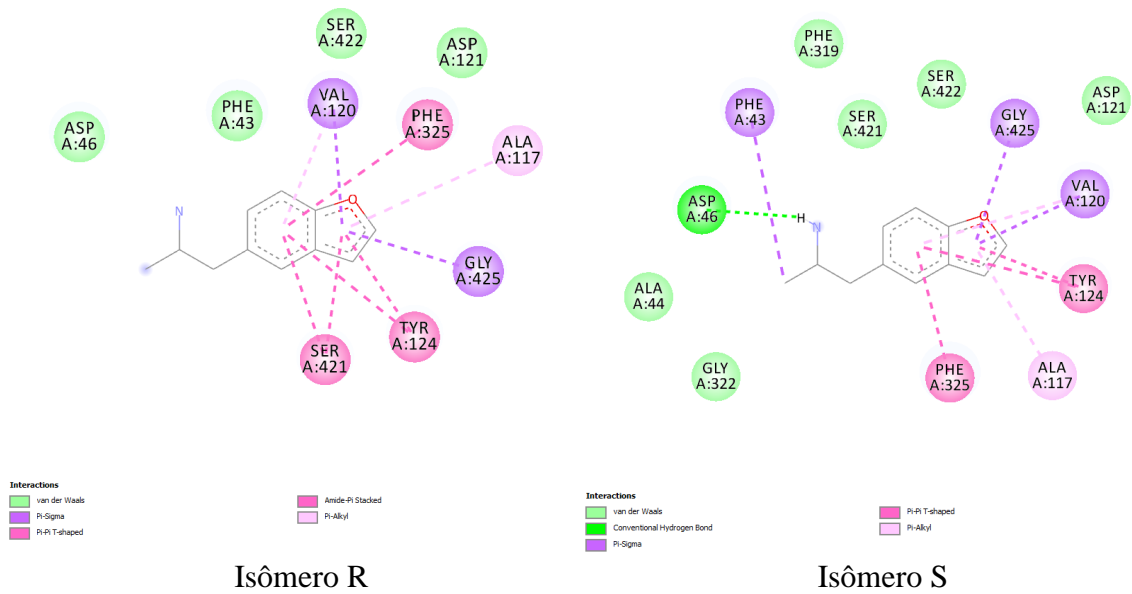


Figura 121: Interação dos aminoácidos do docking do receptor com a 6-APB

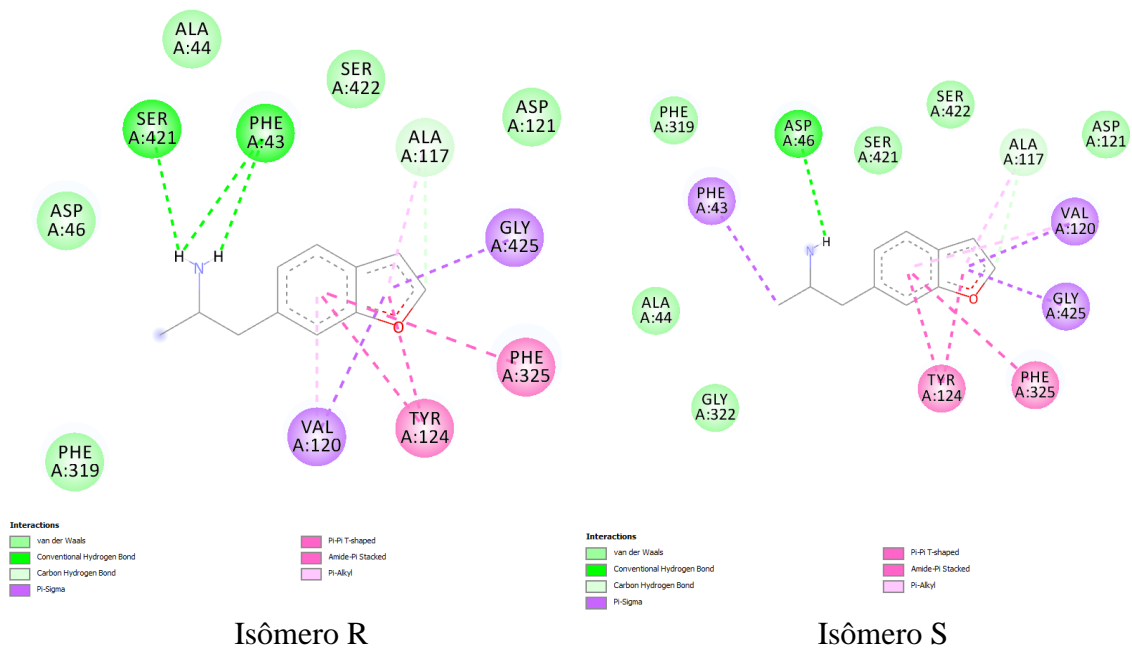
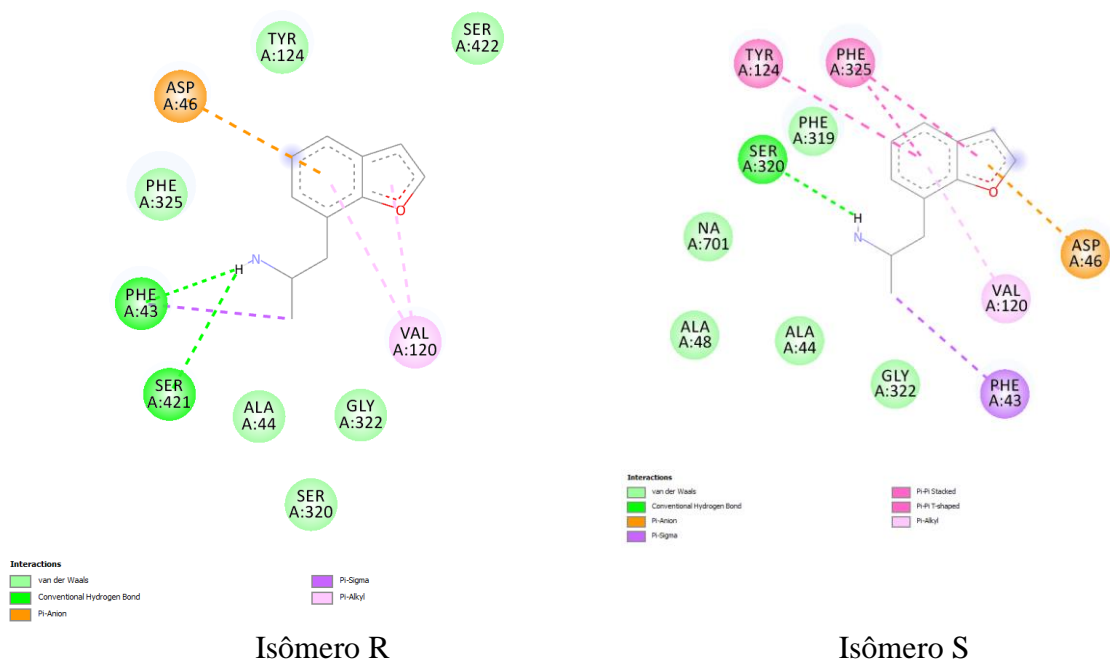


Figura 122: Interação dos aminoácidos do docking do receptor com a 7-APB



CATINONAS

Figura 123: Interação dos aminoácidos do docking do receptor com as catinonas análogas a 4-MAPB

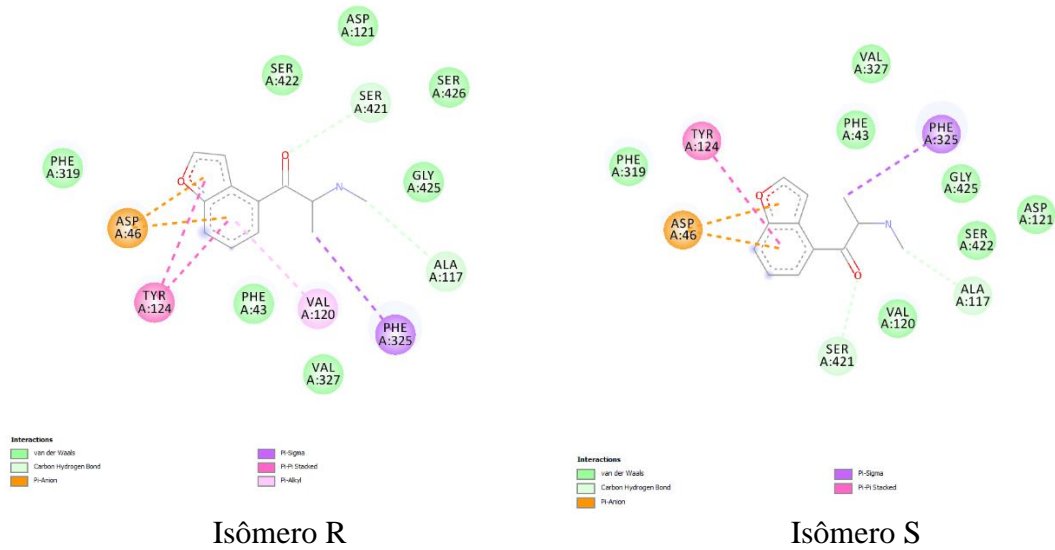


Figura 124: Interação dos aminoácidos do docking do receptor com as catinonas análogas a 5-MAPB

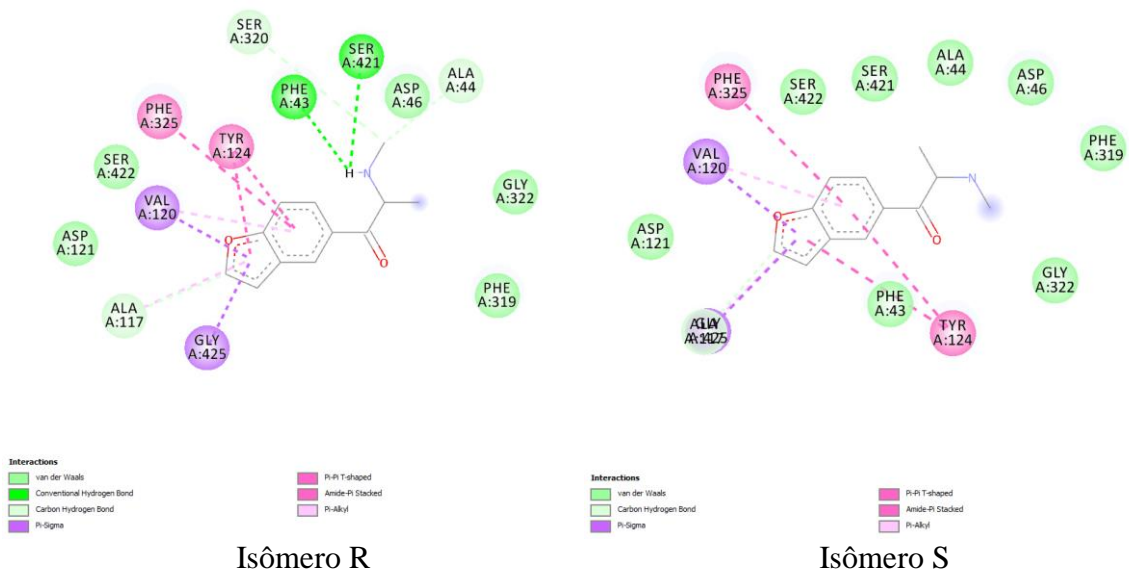


Figura 125: Interação dos aminoácidos do docking do receptor com as catinonas análogas a 6-MAPB

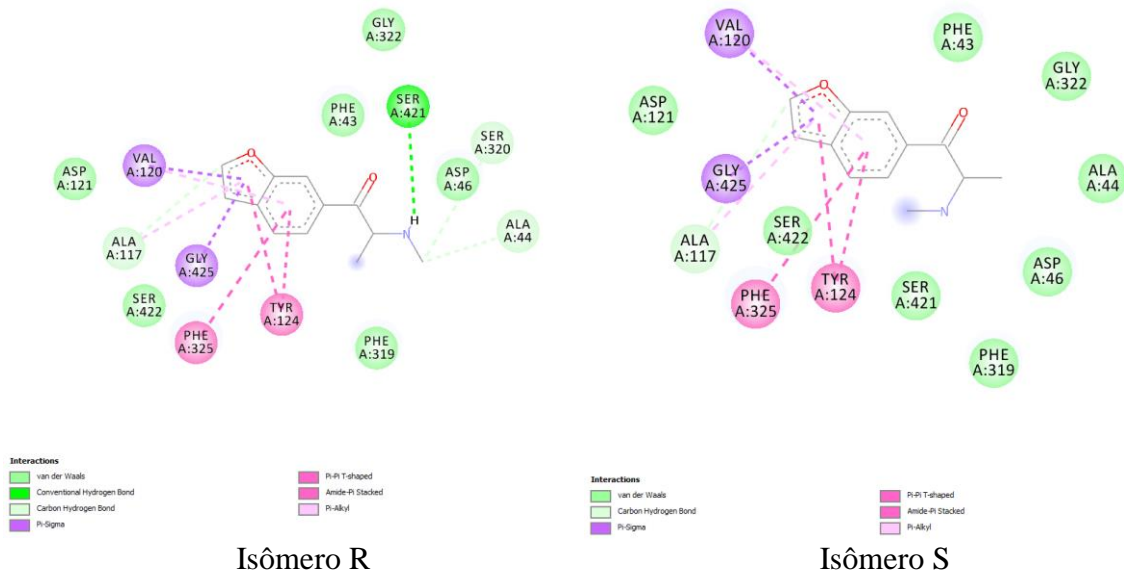


Figura 126: Interação dos aminoácidos do docking do receptor com as catinonas análogas a 7-MAPB

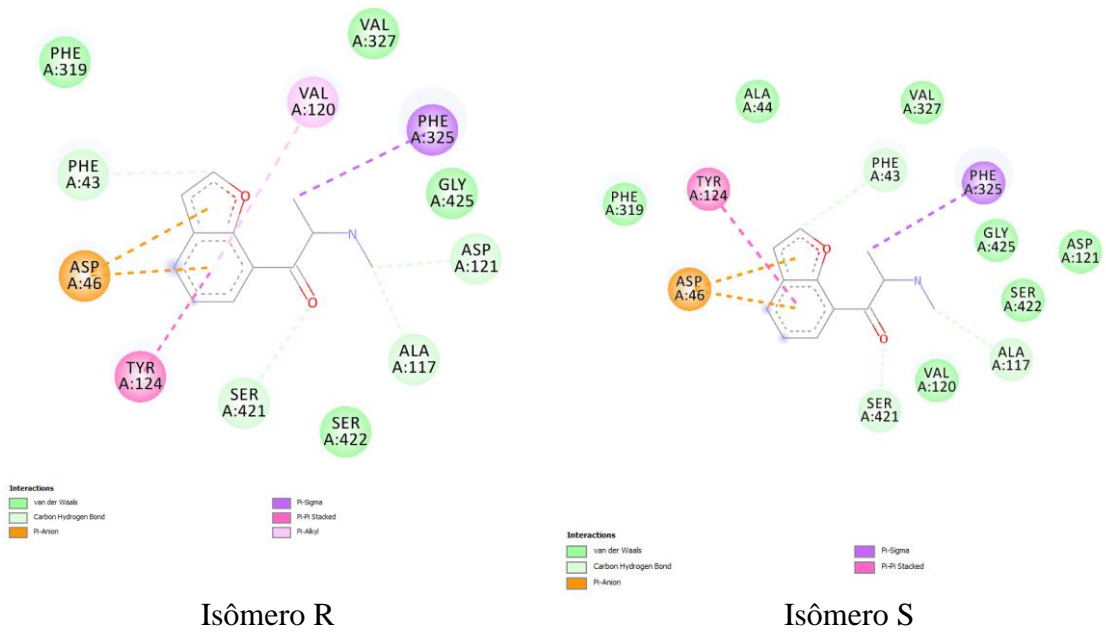


Figura 127: Interação dos aminoácidos do docking do receptor com as catinonas análogas a 4-APB

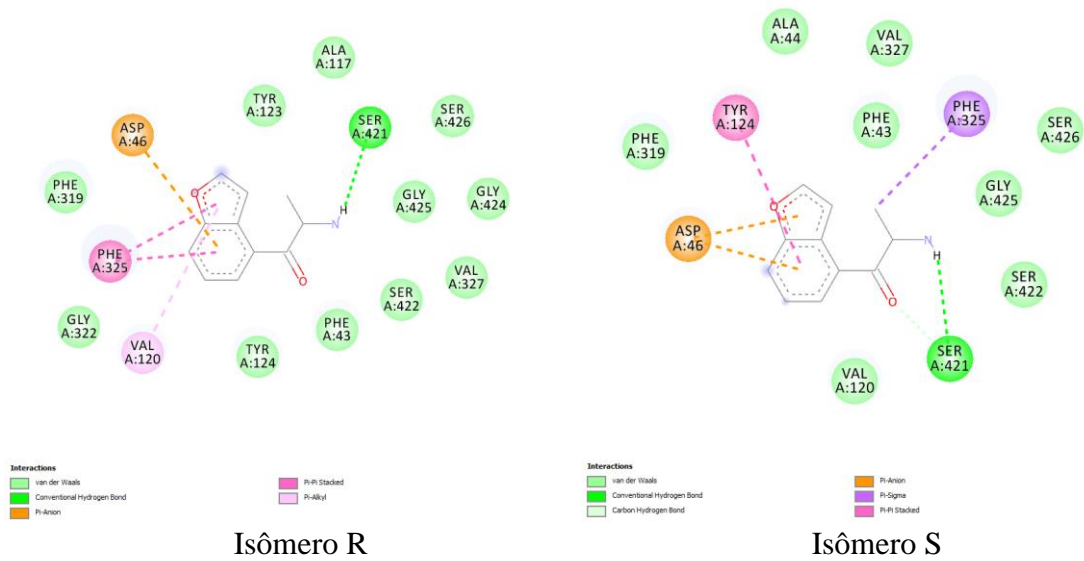


Figura 128: Interação dos aminoácidos do docking do receptor com as catinonas análogas a 5-APB

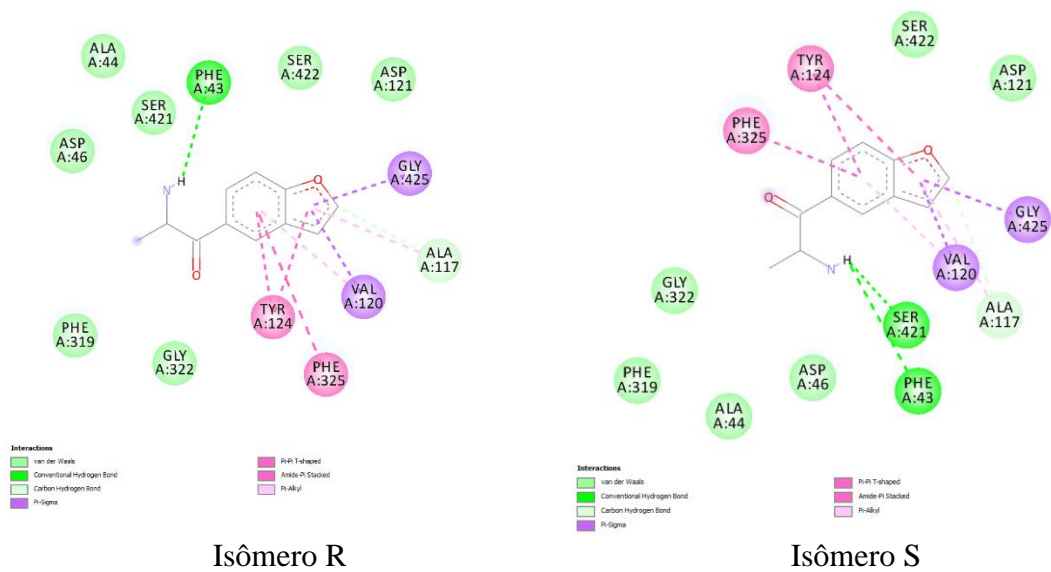


Figura 129: Interação dos aminoácidos do docking do receptor com as catinonas análogas a 6-APB

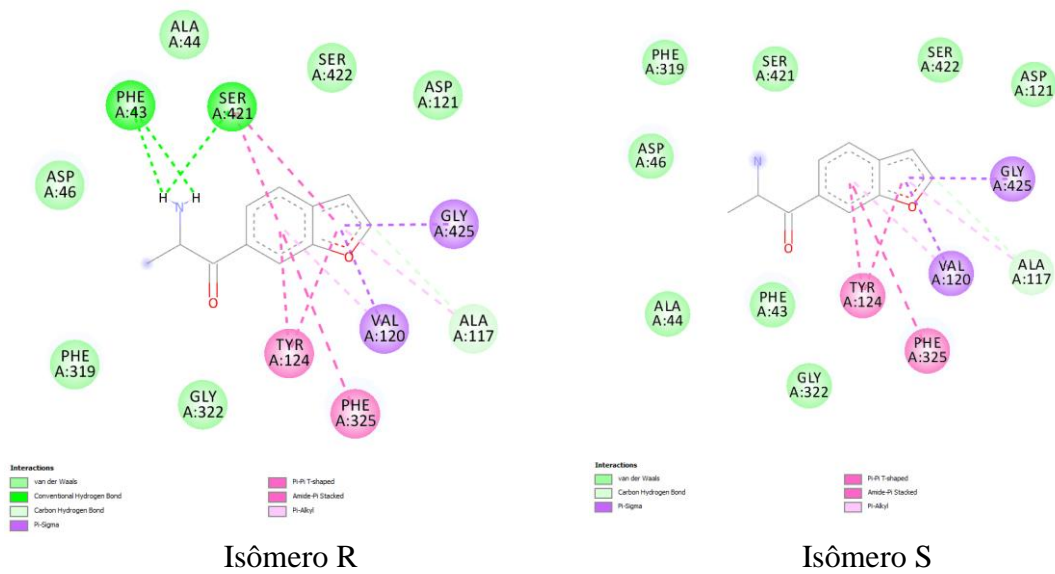


Figura 130: Interação dos aminoácidos do docking do receptor com as catinonas análogas a 7-APB

