



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

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

Caio Henrique Pinke Rodrigues

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

RIBEIRÃO PRETO – SP

2018



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

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

VERSÃO CORRIGIDA

Caio Henrique Pinke Rodrigues

Orientadora: Prof. Dra. Aline Thaís Bruni

Co orientador: Prof. Dr. Eduardo Borges de Melo

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

VERSÃO CORRIGIDA

RIBEIRÃO PRETO – SP

2018

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

FICHA CATALOGRÁFICA

Rodrigues, Caio Henrique Pinke

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

140 p. : il.

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

Orientadora: Bruni, Aline Thaís.

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

Nome: RODRIGUES, Caio Henrique Pinke.

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

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

Aprovado em:

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr.: _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr.: _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr.: _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

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

AGRADECIMENTOS

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

(MONTEIRO LOBATO)

RESUMO

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

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

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

ABSTRACT

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

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

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

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

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

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

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

Figura 4. Reação entre FITC e catinona genérica.

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

Figura 6. Catina (*Katine*)

Figura 7. d-norpseudoefedrina

Figura 8. Efedrona (*Methcathinone*)

Figura 9. Mefedrona (*4-methylmethcathinone*)

Figura 10. Feniletilamina (*Phenylethylamine*)

Figura 11. Anfetamina (*Amphetamine*)

Figura 12. Catinona (*Cathinone*)

Figura 13. Metilona (*Methylone*)

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

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

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

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

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

Figura 19. Relação de bases e correlação eletrônica.

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

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

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

Figura 23. Exemplo esquemático para o ângulo de torção ω .

Figura 24. Exemplo de variação da energia torcional em função de ω .

Figura 25. Esquema simplificado do método utilizado

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

Figura 27. PES utilizando diferentes métodos Semiempíricos no MOPAC2016

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

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

Figura 30. Gradiente utilizado contra o custo computacional

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

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

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

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

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

Figura 36. Exemplo genérico da reação do Teste de Simon

Figura 37. Exemplo genérico da reação do Teste de Hinsberg

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

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

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

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

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

Figura 43. Esquema simplificado do método utilizado.

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

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

Figura 46. Espectro emissão obtido para o FITC.

Figura 47. Espectro de emissão obtido para a c01.

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

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

Figura 50. Esquema do sistema de estudo experimental.

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

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

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

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

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

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

LISTA DE TABELAS

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

Tabela 2. Recomendação para seleção de modelos teóricos

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Tabela 14. Valores do saldo energéticos entre produtos e reagentes

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

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

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

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

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

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

Tabela 21. Catinonas correspondentes nos dois estudos

Tabela 22. Resumo dos resultados oriundos do procedimento computacional

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

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

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

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

Tabela 27. Valores experimentais de IC50 obtidos na literatura/ μM

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

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

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

SUMÁRIO

PRÓLOGO.....19

CAPÍTULO 1. INTRODUÇÃO GERAL, OBJETIVOS E SISTEMA DE ESTUDO

.....Erro! Indicador não definido.

1. INTRODUÇÃO GERAL..... **Erro! Indicador não definido.**
2. OBJETIVOS **Erro! Indicador não definido.**
3. SISTEMAS DE ESTUDO **Erro! Indicador não definido.**

CAPÍTULO 2. CATINONAS NO CONTEXTO DAS NOVAS SUBSTÂNCIAS PSICOATIVAS.....

.....Erro! Indicador não definido.

1. INTRODUÇÃO **Erro! Indicador não definido.**
2. CATINONAS: HISTÓRIA E EVOLUÇÃO MUNDIAL**Erro! Indicador não definido.**

CAPÍTULO 3. FUNDAMENTOS TEÓRICOS.....

.....Erro! Indicador não definido.

1. INTRODUÇÃO **Erro! Indicador não definido.**
 - 1.1. BREVE REVISÃO HISTÓRICA **Erro! Indicador não definido.**
2. MECÂNICA MOLECULAR..... **Erro! Indicador não definido.**
3. MECÂNICA QUÂNTICA..... **Erro! Indicador não definido.**
 - 3.1. MÉTODO HARTREE-FOCK **Erro! Indicador não definido.**
 - 3.2. MÉTODOS *AB INITIO* **Erro! Indicador não definido.**
 - 3.2.1. TEORIA DO FUNCIONAL DE DENSIDADE (DFT)**Erro! Indicador não definido.**
 - 3.2.2. CONJUNTO DE BASES **Erro! Indicador não definido.**
 - 3.3. MÉTODOS SEMIEMPÍRICOS..... **Erro! Indicador não definido.**
 - 3.4. SELEÇÃO DE MÉTODOS E BASES **Erro! Indicador não definido.**

CAPÍTULO 4. ESTUDO DA AVALIABILIDADE ENERGÉTICA DOS COMPLEXOS

.....Erro! Indicador não definido.

1. INTRODUÇÃO **Erro! Indicador não definido.**
2. MÉTODO **Erro! Indicador não definido.**
 - 2.1. PROCEDIMENTO COMPUTACIONAL **Erro! Indicador não definido.**
3. RESULTADOS **Erro! Indicador não definido.**
 - 3.1. ANÁLISE CONFORMACIONAL **Erro! Indicador não definido.**
 - 3.2. AVALIAÇÃO DO GRADIENTE EMPREGADO**Erro! Indicador não definido.**
 - 3.3. AVALIAÇÃO ENERGÉTICA DO FITC COM AS CATINONAS **Erro! Indicador não definido.**
4. CONCLUSÕES **Erro! Indicador não definido.**

CAPÍTULO 5. CÁLCULOS SOBRE A DETECÇÃO.....Erro! Indicador não definido.

1. INTRODUÇÃO **Erro! Indicador não definido.**
- 1.1. OS REQUERIMENTOS CIENTÍFICOS DA LEI DE DROGAS **Erro! Indicador não definido.**
- 1.2. QUÍMICA DA DETECÇÃO E DA IMPORTÂNCIA PARA A LEI **Erro! Indicador não definido.**
- 1.2.2. TESTE DE CHEN-KAO **Erro! Indicador não definido.**
- 1.2.3. TESTE DE SIMON **Erro! Indicador não definido.**
- 1.2.4. TESTE DE HINSBERG **Erro! Indicador não definido.**
- 1.2.5. TESTE DE SHANLIN FU *et al*¹⁵⁰ **Erro! Indicador não definido.**
- 1.3. ISOTIOCIANATO DE FLUORESCÉINA **Erro! Indicador não definido.**
- 1.4. CÁLCULOS DE ESTADO EXCITADO **Erro! Indicador não definido.**
2. MÉTODO **Erro! Indicador não definido.**
3. RESULTADOS **Erro! Indicador não definido.**
- 3.1. ESTUDO DE CASO: COMPARAÇÃO ENTRE RESULTADOS TEÓRICOS COM ESTUDOS EXPERIMENTAIS **Erro! Indicador não definido.**
- 3.2. ESTUDO DE CASO: COMPARAÇÃO COM AMINOÁCIDOS **Erro! Indicador não definido.**
4. CONCLUSÕES **Erro! Indicador não definido.**

CAPÍTULO 6. ESTUDO DA AFINIDADE RECEPTOR-LIGANTEErro! Indicador não definido.

1. INTRODUÇÃO **Erro! Indicador não definido.**
2. PROCEDIMENTO COMPUTACIONAL **Erro! Indicador não definido.**
3. RESULTADOS **Erro! Indicador não definido.**
4. CONCLUSÕES **Erro! Indicador não definido.**

CONCLUSÕES GERAISErro! Indicador não definido.

REFERÊNCIAS

APÊNDICE

PRÓLOGO

A preocupação com o consumo e o tráfico de drogas aliados às implicações decorrentes desses fatores atinge vários países e envolve uma série de esforços tanto no contexto interno quanto internacionais. O combate às drogas de maneira ostensiva e legislativa acarretou um novo fenômeno que tem por objetivo criar alternativas ao consumo de drogas. Com a finalidade de burlar proibições e legislações, novas drogas vêm surgindo a partir de modificações químicas nas estruturas originalmente proibidas. Assim, temos as chamadas NPS (*New Psychoactive Substances*) que também são conhecidas como drogas de desenho, *legal highs*, sais de banho, entre outros¹. As novas substâncias psicoativas têm por objetivo fazer com que não haja previsão de proibição em países nos quais não há uma classificação genérica de substâncias; outro objetivo dessas modificações consiste em dificultar a detecção, fazendo com que a fiscalização se torne ineficaz².

Apesar da grande importância dos métodos experimentais, a velocidade das análises e a obtenção de resultados torna-se lenta frente ao surgimento acelerado dessas substâncias no mercado. Dessa forma, os métodos *in silico*, apresentam uma grande potencialidade, pois podem dar uma perspectiva sobre diversas propriedades dessas novas drogas. Além disso, não é necessária a presença de padrões para realizar o estudo. O estudo computacional pode ser hábil em explicar em nível molecular resultados experimentais. Dessa maneira, as NPS podem ser estudadas tanto por métodos experimentais quanto por métodos teóricos (*in silico*), sendo que nesse último caso temos uma ferramenta de grande utilidade, dada a velocidade em que essas novas substâncias estão surgindo³.

Este trabalho teve a finalidade de estudar, por meio de metodologia *in silico*, os seguintes problemas aplicados às catinonas: (i) possibilidade de detecção dessas novas drogas de abuso, levando em consideração a variação estrutural; (ii) mecanismos de reconhecimento molecular receptor-ligante que já têm sido reportados na literatura⁴⁻⁸; (iii) o alcance desses estudos em auxiliar a criar políticas de redução de danos e em casos de aplicação da lei. Nesse último item, pretende-se utilizar a união de áreas relacionadas a ciências exatas dentro do contexto de ciências criminais em um exercício de interdisciplinaridade para cumprir os objetivos de um estudo forense.

Esta dissertação está estruturada nos seguintes capítulos:

Capítulo 1: Introdução Geral, Sistema de Estudo e Objetivos

Capítulo 2: Catinonas no contexto das NPS

Capítulo 3: Fundamentos Teóricos

Capítulo 4: Estudo da avaliabilidade energética dos complexos

Capítulo 5. Cálculos sobre a detecção

Capítulo 6: Estudo da afinidade receptor-ligante

Conclusões gerais

REFERÊNCIAS

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

31. Coskun, D., Jerome, S. V. & Friesner, R. A. Evaluation of the Performance of the B3LYP, PBE0, and M06 DFT Functionals, and DBLOC-Corrected Versions, in the Calculation of Redox Potentials and Spin Splittings for Transition Metal Containing Systems. *J. Chem. Theory Comput.* **12**, 1121–1128 (2016).
32. Deperasińska, I., Makarewicz, A., Krzeszewski, M., Gryko, D. T. & Kozankiewicz, B. Photophysics of Derivatives of 3-Hydroxybenzo[c]coumarin. *J. Phys. Chem. A* **119**, 9051–9058 (2015).
33. Skultety, L. *et al.* Resolution of isomeric new designer stimulants using gas chromatography – Vacuum ultraviolet spectroscopy and theoretical computations. *Anal. Chim. Acta* **971**, 55–67 (2017).
34. Ribeiro, L. G., Filgueira, W. & Junior, D. A. Estudo da interação proteína-ligante por meio de simulação computacional. *XI Salão Iniciação Científica PUCRS* 72–74 (2010).
35. De Felice, L. J., Glennon, R. A. & Negus, S. S. Synthetic Cathinones: Chemical Phylogeny, Physiology, and Neuropharmacology. *Life Sci.* **76**, (2014).
36. Glennon, R. A. & Dukat, M. Synthetic Cathinones: A Brief Overview of Overviews with Applications to the Forensic Sciences. **4**, 1–7 (2017).
37. Simmler, L. & Liechi, M. E. Interactions of Cathinone NPS with Human Transporters and Receptors in Transfected Cells. *Chapter Curr. Top. Behav. Neurosci.* 289–320 (2016). doi:10.1007/7854
38. Glennon, R. A. Bath salts, mephedrone, and methylenedioxypropylone as emerging illicit drugs that will need targeted therapeutic intervention. *Adv. Pharmacol.* (2014). doi:10.1016/B978-0-12-420118-7.00015-9.Bath
39. Bruni, A. T. A. T., de Carvalho, P. O. M. P. O. M., Rodrigues, C. H. P. C. H. P. & Leite, V. B. P. V. B. P. In silico methods in forensic science: Quantum chemistry and multivariate analysis applied to infrared spectra of new amphetamine- and cathinone-derived psychoactive substances. *Forensic Chem.* **9**, 21–34 (2018).
40. Bruni, A. T. & Carvalho, P. O. M. de. Quantum Chemistry calculations as an alternative to determine structures and properties of New Psychoactive Substances. in *7th EAFS – European Academy of Forensic Science Conference, ISBN 978-80-260-8659-8* 50 (2015).
41. Higham, L. T., Kreher, U. P., Raston, C. L., Scott, J. L. & Strauss, C. R. Horning-crown macrocycles: Novel hybrids of calixarenes and crown ethers. *Org. Lett.* **6**, 3261–3264 (2004).
42. Escohotado, A. *Historia general de las drogas*. (Editorial Espasa Calpe, 2004).
43. Nunes, L. M. & Jóluskin, G. O USO DE DROGAS: BREVE ANÁLISE HISTÓRICA E SOCIAL. *Rev. da Fac. Ciências Humanas e Sociais* **4**, 230–237 (2007).
44. Silva, D. de S. GÊNERO E ASSISTÊNCIA ÀS USUÁRIAS DE ÁLCOOL E OUTRAS DROGAS: TRATAMENTO OU VIOLÊNCIA. (Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro, 2005).
45. Feng, L.-Y., Battulga, A., Han, E., Chung, H. & Li, J.-H. New psychoactive substances of natural origin: A brief review. *J. Food Drug Anal.* **25**, 461–471 (2017).
46. PEREIRA, T. F. G. Novas substâncias psicoativas: avaliação dos riscos para a saúde dos consumidores. (Universidade Fernando Pessoa, 2014).
47. Forsskal, P. Flora Aegyptiaco-Arabica. Sive Descriptiones Plantarum, Quas per Aegyptum Inferiorem et Arabium Felicem Detexit, Illustravit Petrus Forsskal. Prof. Haun. Post Mortem Auctoris editit Carsten Niebuhr. Accedit Tabula Arabiae Felicis Geographico-Botanica. Haun. (1775). Available at: https://books.google.com.br/books?id=jMpAAAAAcAAJ&printsec=frontcover&dq=Flora+Aegyptiaco-Arabica.+Sive+Descriptiones+Plantarum,&source=bl&ots=PQkd6vP8ot&sig=eLAGE5QoV-Rh9IqjTs6vFjmjz7w&hl=en&ei=zVGCTPqbGYKdlgft1JTUDg&sa=X&oi=book_result&ct=result&redir_e. (Accessed: 15th March 2018)
48. Kelly, J. P. Cathinone derivatives: A review of their chemistry, pharmacology and toxicology. *Drug Test. Anal.* **3**, 439–453 (2011).
49. Hyde, J. F., Browning, E. & Adams, R. Synthetic Homologs of d,l- Ephedrine. *J. Am. Chem. Soc.* **50**, 2287 (1928).
50. Sanchez, J. S. de B. Sur un homologue de l'ephedrine. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **45**, 284 (1929).
51. BRADLEY, C. & BOWEN, M. SCHOOL PERFORMANCE OF CHILDREN RECEIVING AMPHETAMINE (BENZEDRINE) SULFATE. *Am. J. Orthopsychiatry Ment. Heal. Soc. Justice* **10**, 782–788 (1940).
52. Bloomberg, W. TREATMENT OF CHRONIC ALCOHOLISM WITH AMPHETAMINE (BENZEDRINE) SULFATE. *N. Engl. J. Med.* **220**, 129–135 (1939).
53. United Nations. The Single Convention on Narcotic Drugs. 44 (1972). doi:10.1017/S0020818300011620
54. United Nations. Convention on Psychotropic Substances. 1–28 (1971). doi:10.1016/0364-7722(79)90064-X
55. Peterson, D. W., C.K.Maitai & Sparler, S. B. Relative potencies of two phenylalkylamines found in

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

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

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

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

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