



UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA MEDICINAL E
MODELAGEM MOLECULAR

MIONY CAROLINA CARDOSO COSTA

**INVESTIGAÇÃO TEÓRICA DA SÍNTESE DE MDMA A PARTIR DO SAFROL E
ESTUDO DA ATIVIDADE DE ANFETAMINAS VIA QSAR**

BELÉM-PA

2018

MIONY CAROLINA CARDOSO COSTA

**INVESTIGAÇÃO TEÓRICA DA SÍNTESE DE MDMA A PARTIR DO SAFROL E
ESTUDO DA ATIVIDADE DE ANFETAMINAS VIA QSAR**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química Medicinal e Modelagem Molecular como requisito final à obtenção do Título de Mestre em Química Medicinal e Modelagem Molecular, desenvolvida sob orientação do Prof. Dr. Luiz Guilherme M. de Macedo.

Data da apresentação: **28 de Março 2018**

Conceito: _____

Banca Examinadora

Prof. Dr. Luiz Guilherme Machado de Macedo

INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS/UFPA – Orientador

Prof. Dr. Fábio Alberto de Molfetta

INSTITUTO DE CIÊNCIAS EXATAS E NATURAIS/UFPA – Membro

Prof. Dr. Anderson Henrique Lima e Lima

INSTITUTO DE CIÊNCIAS EXATAS E NATURAIS /UFPA – Membro

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP) Sistema de
Bibliotecas da Universidade Federal do Pará
Gerada automaticamente pelo módulo Ficat, mediante os dados fornecidos pelo (a) autor (a)

COSTA, MIONY CAROLINA CARDOSO COSTA
INVESTIGAÇÃO TEÓRICA DA SÍNTESE DE MDMA A PARTIR DO SAFROL E ESTUDO DA ATIVIDADE DE
ANFETAMINAS VIA QSAR / MIONY CAROLINA CARDOSO COSTA. — 2018
86 f.: il. color

Dissertação (Mestrado) - Programa de Pós-graduação em Química Medicinal e Modelagem Molecular
(PPQM3), Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Pará, Belem, 2018.
Orientação: Prof. Dr. DR. PROF. LUIZ GUILHERME MACHADO DE MACEDO

1. BIBLIOTECA CENTRAL DA UFPA. I. MACEDO, DR. PROF. LUIZ GUILHERME MACHADO DE MACEDO,
orient. II. Título

DEDICATÓRIA

Ao meu pai João Domingos (em memória) e a minha mãe Dalva Cardoso, que sempre estiveram ao meu lado com muito amor e carinho dedicando toda sua vida para garantir uma boa educação para mim e minhas irmãs.

AGRADECIMENTOS

Agradeço à Deus por seu eterno amor, gratidão, bondade e por tornar possível este momento.

À minha mãe Dalva do Socorro por seu amor.

Ao meu pai João Domingos por sua dedicação.

Aos meus tios paternos, pelo incentivo e apoio sempre na minha vida.

À minha irmã Glêice Costa por seu carinho.

Ao professor e orientador Dr. Luiz Guilherme que me orientou a seguir no caminho certo do conhecimento, estando sempre disposto a me ajudar e com muita paciência demonstrando através de sua experiência a maneira correta de conduzir meus estudos e trabalho.

Ao professor Dr. Fábio Molfetta que se disponibilizou e me orientou na parte estatística.

Ao meu amigo André Palheta pelo apoio e ajuda na parte estatística.

Aos meus familiares e amigos pelo apoio e incentivo.

À todos que de alguma forma contribuíram para realização deste trabalho.

RESUMO

As anfetaminas são fármacos que estimulam o sistema nervoso central. Elas provocam o aumento das capacidades físicas e psíquicas e são substâncias simpatomiméticas que têm a estrutura química básica de beta-fenetilamina. É também um fármaco que pode ser produzido a partir de reagentes de fácil acesso. Sua síntese é feita na maioria das vezes em laboratórios clandestinos de baixo custo e seu consumo é um problema de saúde pública. No presente trabalho foi investigada a reação de síntese de MDMA, a partir do Safrol, a qual ocorre em duas etapas: primeiro uma adição via halogenidreto, seguido de uma substituição nucleofílica. As propriedades termodinâmicas da reação do Safrol foram investigadas, e os espectros de RMN, UV-vísivel, IR do reagente, intermediário e produto são apresentados. Também é sugerida uma rota alternativa de síntese de maior rendimento. Para os cálculos de estrutura eletrônica foi utilizado o método DFT com diferentes funcionais e conjuntos de bases a fim de se obter resultados com precisão química (CBS-QB3) ou com o mínimo de desvio numérico com relação aos valores experimentais. Por fim, foi realizado o estudo do QSAR de 30 derivados da anfetamina e da molécula do MDMA, pois de acordo com a literatura apresenta atividade biológica, sendo que foi determinado um R^2 (quadrado do coeficiente de correlação) próximo de 0,866 e Q^2 (quadrado do coeficiente de correlação da validação cruzada) próximo de 0,74, esses dois valores, confirmam a alta variabilidade e previsibilidade do modelo.

Palavras-chave: Anfetamina. Síntese de MDMA. DFT. Termodinâmica. RMN. QSAR.

ABSTRACT

Amphetamine are drugs that stimulate the central nervous system. They cause increase of physical and psychic capacities, and they are sympathomimetic substances that have the basic chemical structure of beta-phenethylamine. It is also a drug that can be produced from easily accessible reagents. Its synthesis is most often done in low cost clandestine laboratories and its consumption is a public health problem. In the present work the MDMA synthesis reaction from Safrol was investigated. This that occurs in two steps: first a halogenhydride addition, followed by a nucleophilic substitution. The thermodynamic properties of the Safrol reaction were investigated, and the NMR, UV-visible, IR spectra of the reagent, intermediate and product are shown. An high yield alternative route of synthesis is also suggested. For the electronic structure calculations, the DFT method was used with different functionals and basis sets in order to obtain results with chemical accuracy (CBS-QB3) and minimal deviation with respect to the experimental values. Finally, a study of the QSAR of 30 amphetamine derivatives and the MDMA molecule was carried out, since according to the literature it has biological activity, and a R^2 (correlation coefficient square) of 0.886 and Q^2 (of the cross-validation correlation coefficient) near 0.74, these two values confirm the high variability and predictability of the model.

Keywords: Amphetamine. Synthesis of MDMA. DFT. Thermodynamics. NMR. QSAR.

LISTA DE FIGURAS

| | | |
|-------------------|---|----|
| FIGURA 1. | Reação do Safrol com ácido bromídrico. | 41 |
| FIGURA 2. | Mecanismo da metilamina e formação do MDMA. | 41 |
| FIGURA 3. | (A) Geometria da molécula do Safrol; (B) intermediária; (C) MDMA. | 45 |
| FIGURA 4. | Espectro da molécula do Safrol. | 50 |
| FIGURA 5. | Espectro da molécula do Bromosafrol. | 51 |
| FIGURA 6. | Espectro da molécula do MDMA. | 52 |
| FIGURA 7. | Espectro do UV-vísivel da molécula do Safrol. | 54 |
| FIGURA 8. | Espectro do UV-vísivel da molécula do Bromosafrol (R). | 54 |
| FIGURA 9. | Espectro do UV-vísivel da molécula do MDMA (R). | 55 |
| FIGURA 10. | Espectro do UV-vísivel da molécula do Bromosafrol (S). | 56 |
| FIGURA 11. | Espectro do UV-vísivel da molécula do MDMA (S). | 56 |
| FIGURA 12. | Histograma da variabilidade do IC ₅₀ | 58 |
| FIGURA 13. | Dendograma para seleção dos conjunto treinamento e teste | 59 |
| FIGURA 14. | Detecção de Outliers | 61 |
| FIGURA 15. | Histograma de contribuição dos descritores | 62 |
| FIGURA 16. | Gráfico de Dispersão por resíduo | 66 |
| FIGURA 17. | Histograma do Leave-N-Out | 68 |
| FIGURA 18. | Resultados obtidos para o Y aleatorização | 68 |
| FIGURA 19. | Gráfico de atividade e preditos | 68 |
| FIGURA 20. | Gráficos do Conjunto teste | 69 |
| FIGURA 21. | A nova rota proposta para a produção do MDA | 72 |

LISTA DE TABELAS

| | |
|---|----|
| TABELA 1. Os 30 derivados da anfetamina e do MDMA no estudo do QSAR | 29 |
| TABELA 2. Parâmetros estatísticos utilizados na validação cruzada | 36 |
| TABELA 3. Descrição dos compostos utilizados no conjunto treinamento | 37 |
| TABELA 4. Descrição dos compostos utilizados no conjunto teste | 37 |
| TABELA 5. Compostos utilizados na validação externa | 38 |
| TABELA 6. Propriedades termodinâmica fase aquosa e gasosa | 43 |
| TABELA 7. Cálculo do RMN da molécula do safrol | 46 |
| TABELA 8. Cálculo do RMN da molécula do Bromosafrol | 47 |
| TABELA 9. Cálculo do RMN da molécula do MDMA | 48 |
| TABELA 10. Intensidades do IR da molécula do Safrol | 50 |
| TABELA 11. Intensidades do IR do Bromosafrol | 51 |
| TABELA 12. Intensidades do IR do MDMA | 51 |
| TABELA 13. Transições eletrônicas do Safrol | 53 |
| TABELA 14. Transições eletrônicas do Bromosafrol (R) | 54 |
| TABELA 15. Transições eletrônicas do MDMA (R) | 55 |
| TABELA 16. Transições eletrônicas do Bromosafrol (S) | 55 |
| TABELA 17. Transições eletrônicas do MDMA (S) | 56 |
| TABELA 18. Descritores selecionados para construção do modelo | 60 |
| TABELA 19. Correlação dos descritores e o vetor de regressão | 61 |
| TABELA 20. Resultados dos parâmetros estatísticos da validação interna | 65 |
| TABELA 21. Descritores e atividade biológica na validação externa | 70 |

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

| | |
|----------------------------|---|
| DFT | <i>Density Functional Theory</i> |
| DV | Índice de acessibilidade total |
| E3m | Índice de acessibilidade de 3 componentes por peso |
| GGA | <i>Generalized Gradient Approximations</i> |
| HOMO | <i>Highest Occupied Molecular Orbital</i> |
| IR | Infravermelho |
| LD | <i>Local Density</i> |
| LNO | <i>Leave-n-Out</i> |
| LOO | <i>Leave-One-Out</i> |
| LUMO | <i>Lowest Unoccupied Molecular Orbital</i> |
| MDA | <i>Methylenedioxyamphetamine</i> |
| MDMA | <i>Methylenedioxymethamphetamine</i> |
| MOA | <i>Monoamine Oxidase</i> |
| NE | Não tem efeito |
| OPS | <i>Ordered Predictor Selection</i> |
| PADEL | <i>Pharmaceutical Data Exploration Laboratory</i> |
| IC₅₀ | Concentração Inibitória de 50 % da atividade Biológica |
| PLS | <i>Partial Least Squares</i> |
| PRESS | <i>Prediction Error Sum of Squares</i> |
| PRESS_{VAL} | <i>Predictive Residual Sum of Squares of Validation</i> |
| QSAR | <i>Quantitative Structure Activity Relationship</i> |
| r | Correlação de Pearson |

| | |
|-----------------------|--|
| RMN | Ressonância Magnética Nuclear |
| s | Desvio padrão |
| SEC | <i>Standard Error of Validation</i> |
| SEP | <i>Standard Error of Prediction</i> |
| SEV | <i>Standard Error of Validation</i> |
| SN1 | Substituição Nucleofílica Unimolecular |
| SS_Y | <i>Sun of Squares</i> |
| WHIM | <i>Weighted Holistic Invariant Molecular</i> |

SUMÁRIO

Capítulo 1

| | |
|--|----|
| 1.1. Histórico da anfetamina e o fármaco | 13 |
|--|----|

Capítulo 2

| | |
|---------------------------------|----|
| 2- Objetivos | 15 |
| 2.1 Objetivos Geral. | 15 |
| 2.2 Objetivos Específicos. | 15 |

Capítulo 3

| | |
|---|----|
| 3- Materiais e Métodos | 16 |
| 3.1- Modelagem Molecular | 16 |
| 3.2- Mecânica Molecular | 16 |
| 3.3- O método de Hartree-Fock e cálculo de descritores | 16 |
| 3.4- Teoria do Funcional de Densidade (DFT) | 21 |
| 3.5- Método CBS-QB3 | 26 |
| 3.6- Método QSAR- Quantitative Structure- Activity Relationships..... | 27 |
| 3.7- Obtenção dos descritores | 34 |
| 3.8- Montagem dos modelos de previsão | 34 |
| 3.9- Validação externa | 38 |
| 3.10- Programas Computacionais | 38 |

Capítulo 4

| | |
|---|----|
| 4- Resultados e Discussão | 41 |
| 4.1- Reação do Safrol | 41 |
| 4.2- Propriedades termodinâmicas obtidas na reação do Safrol..... | 43 |
| 4.3- RMN e Deslocamento Químico | 45 |
| 4.4- Espectroscopia no Infravermelho | 50 |
| 4.5- Espectro no UV-vísivel | 53 |
| 4.6 -QSAR- Quantitative Structure-Activity Relationships | 58 |
| 4.6.1) Do modelos QSAR | 58 |
| 4.6.2) Dos modelos do IC ₅₀ | 58 |

| | |
|---|-----------|
| 4.6.3) Da seleção do conjunto treinamento e teste | 58 |
| 4.6.4) Do cálculo dos descritores | 59 |
| 4.6.5) Validação Interna | 65 |
| 4.6.6) Conjunto teste | 69 |
| 4.6.7) Validação Externa | 70 |
| 4.7) A rota de síntese Econômica e de alto rendimento de MDA..... | 72 |
| 5) Conclusão..... | 74 |

Referências Bibliográficas

CAPÍTULO 1

1- INTRODUÇÃO

1.1 HISTÓRICOS DA ANFETAMINA E O FÁRMACO

As anfetaminas são drogas estimulantes do sistema nervoso central que provocam o aumento das capacidades físicas e psíquicas, além de serem substâncias simpatomiméticas que têm a estrutura química básica de beta-fenetilamina (MARCON et al, 2012). As anfetaminas propriamente ditas são a dextroanfetamina e a metanfetamina. Há no mercado vários fármacos derivados de anfetaminas, a saber: Benzedrine e Bifetamina, que são anfetaminas puras; Dexedrine, um sulfato de dextroanfetamina, com estrutura molecular semelhante ao hormônio adrenalina; Dexamyl, uma combinação de dextroanfetamina e amorbital, que é um sedativo; Methedrine e Desoxyn, que são metanfetaminas puras; Desbutal e Obedrin, que é combinação de metanfetaminas, anfetamina e dextroanfetamina (DEL-CAMPO, 2009).

As anfetaminas surgiram no século XIX, tendo sido sintetizadas pela primeira vez na Alemanha por Lazar Edeleanu em 1887. Cerca de 40 anos depois, a anfetamina começou ser usada por médicos para aliviar fadiga, alargar as passagens nasais e bronquiais, e estimular o sistema nervoso central. Em 1932, foi lançada na França a primeira versão comercial, na forma de pó para inalação, com o nome de Benzedrine. A Benzedrine surgiu na forma de pílulas cinco anos mais tarde, sendo que mais de 50 milhões de unidades foram vendidas nos três primeiros anos após a sua introdução no mercado (LOPES, 2013).

Em tempo, as anfetaminas foram aperfeiçoadas no Japão e Alemanha durante a Segunda Guerra mundial com o intuito de diminuir a fadiga de operários e combatentes de forma a cooperar no esforço de guerra. Até hoje é uma das drogas mais consumidas nos países orientais (LOPES, 2013).

Por outro lado, as anfetaminas também inibem a enzima monoamina oxidase, a qual catalisa a oxidação das aminas biogênicas, aumentando os níveis de dopamina e serotonina (BERMAN et al, 2009). É interessante observar que a

inibição desta enzima também tem sido estudada no tratamento de doenças como o mal de Parkinson e depressão (MITCHELL et al, 2001). As anfetaminas podem ser sintetizadas a partir de reagentes de fácil acesso como por exemplo alguns antigripais, pimenta, vanilina ou óleos usados em cosméticos (GALLAGHER; SHUMMON; MCDONAGH,2012). Logo a produção das anfetaminas é relativamente fácil e de baixo custo, o que explica a existência de tantos laboratórios clandestinos. As rotas de síntese das anfetaminas, por outro lado, geram vários subprodutos que podem causar danos severos aos usuários (AMORIN; GRUND, 2015). O principal motivo para investigar a síntese de MDMA através do estudo da termodinâmica e espectros de IR, UV-vísivel e RMN de derivados de anfetaminas envolvidos é que são pouco reportados na literatura, apesar de sua importância. Em especial, é também de interesse, pois parece haver uma correlação entre a atividade biológica (LD50, IC50) e os parâmetros de ressonância nuclear quadrupolar (EBRAHIMI, 2016).

Portanto, este trabalho de mestrado tem por objetivos investigar o mecanismo e a termoquímica da reação de síntese via Safrol (óleo de Sassafrás) facilmente obtido na fauna brasileira, além da espectroscopia e entendimento das características eletrônicas importantes para a compreensão da atividade biológica de cerca de 30 derivados destas moléculas (CANTREL; BOBAN; JOHNSON, 1988).

CAPÍTULO 2

2- OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Estudar a estrutura e a atividade das anfetaminas, e obter dados termodinâmicos da reação de síntese via Safrol e espectros vibracionais, eletrônicos e RMN de anfetaminas e alguns precursores, assim como realizar o estudo do QSAR.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Investigar o mecanismo da reação de síntese de anfetaminas a partir do safrol (óleo de Sassafrás);
- investigar a estabilidade termodinâmica dos reagentes, intermediários e produtos da síntese de anfetaminas a partir do Safrol, bem como a termoquímica da reação;
- obter espectros vibracionais, eletrônicos e de RMN com precisão química dos reagentes, intermediários e produtos da reação de síntese de anfetaminas a partir do Safrol;
- estudar a atividade biológica através da correlação entre atividade vis-à-vis resultado de cálculos da estrutura eletrônica-QSAR de 30 derivados da anfetamina e da molécula do MDMA;
- propor uma de rota de síntese econômica e de alto rendimento de MDMA.

CAPÍTULO 3

3) MATERIAIS E MÉTODOS

3.1) MODELAGEM MOLECULAR

A modelagem molecular é uma ferramenta de predição do comportamento de sistemas moleculares, por investigação de parâmetros geométricos e eletrônicos. Emprega-se um conjunto de ferramentas para a construção, edição e visualização, análise e armazenamento de sistemas moleculares e está associada a técnicas computacionais, que possibilitam o cálculo de sistemas mais complexos e, também a representação tridimensional dos sistemas analisados (ARROIO; HONÓRIO; SILVA, 2010).

Na modelagem, utiliza-se a química computacional que engloba a mecânica molecular, que é baseada na aproximação de *Born - Oppenheimer* e a mecânica quântica, que é o método do Hartree-Fock, baseada na equação de Schrödinger, que considera a natureza ondulatória dos elétrons no cálculo da energia total do sistema (LEACH, 2001).

3.2) MECÂNICA MOLECULAR

Métodos de mecânica molecular, também conhecidos como métodos de campo de forças, calculam a energia do sistema em função das posições nucleares baseado na aproximação de *Born Oppenheimer*. A mecânica molecular é caracterizada por considerar os movimentos nucleares e não tratar os elétrons, e por isso a mecânica molecular não fornece propriedades que dependem da distribuição eletrônica da molécula (LEACH, 2001; RODRIGUES, 2001).

3.3) O MÉTODO HARTREE-FOCK E CÁLCULO DE DESCRITORES

A equação de Schrödinger, o ponto de partida para o estudo de átomos e moléculas, considera a natureza ondulatória dos elétrons no cálculo da energia total do sistema. Cada função de onda, representada por $\psi(r)$, corresponde a um estado diferente. Para cada estado há uma energia e uma

posição particular, que pode ser calculada pela equação de onda. A densidade de probabilidade de se encontrar um elétron, em uma localização (r) específica no espaço é representada por ψ^2 (LEACH, 2001; HEHRE, 2003; MARQUES; BOTTI, 2006).

Os métodos de mecânica quântica descrevem as moléculas em termos de interações entre núcleos e elétrons. No caso de átomos hidrogenóides, a equação de Schrödinger, pode ser resolvida exatamente conforme a Equação 1 (HEHRE, 2003).

$$\hat{H}\psi = E\psi \quad (1)$$

O primeiro termo, que envolve o laplaciano, descreve a energia cinética eletrônica e o segundo termo descreve a energia potencial a uma distância r do núcleo de carga Z. E é a energia eletrônica e ψ a função de onda que, é função das coordenadas eletrônicas (r) (LEACH, 2001; HEHRE, 2003; MARQUES; BOTTI, 2006).

Em um sistema multieletrônico e multinuclear, o número de termos aumenta, com isso torna-se impossível de se resolver exatamente a equação Schrödinger. A Equação 2 apresenta uma forma simplificada do Hamiltoniano da equação de Schrödinger para um sistema de muitos átomos.

$$\hat{H} = -\frac{1}{2} \sum_i \nabla_i^2 - \sum_A \frac{1}{r_{Ai}} + \sum_{i < j} \frac{1}{r_{ij}} + \sum_{A < B} \frac{Z_A Z_B}{R_{AB}} \quad (2)$$

onde, \hat{H} é o operador Hamiltoniano, que representa a energia potencial e cinética dos elétrons à uma distância r do núcleo. As unidades atômicas são dadas em função da carga e massa nuclear, da massa dos elétrons e da distância entre o núcleo e os elétrons (LEACH, 2001; HEHRE, 2003; MARQUES; BOTTI, 2006).

A equação de Schrödinger tem uma solução exata em poucos casos, como por exemplo, para o átomo de hidrogênio. Na maioria dos casos, portanto, a

solução da equação correspondente não pode ser obtida de forma exata, o que, resultou no desenvolvimento de métodos para resolver aproximadamente o

problema de muitos corpos (LEACH, 2001; HEHRE, 2003; MARQUES; BOTTI, 2006).

Já que a função de onda $\psi(r)$ depende das coordenadas de todos os elétrons da molécula (SZABO; OTSLUND, 1996), Douglas Hartree propôs uma ideia baseada na aproximação *Born-Oppenheimer* em que a função de onda eletrônica pode ser separada em um produto de funções multieletrônicas da forma

$$\psi(r_1, r_2, \dots, r_N) = \psi_1(r_1) \psi_2(r_2) \dots \psi_N(r_N). \quad (3)$$

Esta função de onda poderia ter a solução exata via equação de Schrödinger caso não houvesse o termo de repulsão elétron-elétron conforme o hamiltoniano da Equação 2 (BACHRACH, 2007). Hartree então propôs representar termo de repulsão como um campo produzido pela posição média dos elétrons conforme apresentado na Equação 4

$$\left(-\frac{1}{2} \nabla^2 - \sum_{\alpha} \frac{Z_{\alpha}}{r_{\alpha}} + \sum_{\beta} \frac{1}{r_{\alpha\beta}} \right) \phi_{\alpha} = \epsilon_{\alpha} \phi_{\alpha} \quad (4)$$

Resolver a Equação 4 para um conjunto ϕ_{α} não é fácil, pois o potencial $\sum_{\beta} \frac{1}{r_{\alpha\beta}}$ depende também das funções ϕ_{β} . Logo utiliza-se um método iterativo para resolver este conjunto de equações (conhecidas como equações de Hartree). Inicialmente utiliza-se um conjunto de funções ϕ_{α} como ponto de partida. Este conjunto é utilizado para gerar $\sum_{\beta} \frac{1}{r_{\alpha\beta}}$ e as equações de Hartree são resolvidas a fim de gerar um conjunto ϕ_{α} melhorado. Este novo conjunto ϕ_{α} gera um novo potencial $\sum_{\beta} \frac{1}{r_{\alpha\beta}}$ e o processo continua até o conjunto ϕ_{α} se estabilizar, sendo o processo todo conhecido como campo auto-consistente (*Self - Consistent - field*, SCF) (BACHRACH, 2007).

Por outro lado, Vladimir Fock (FOCK, 1986) observou que a função de onda empregada por Hartree não satisfazia o princípio de exclusão de Pauli. Por esta

razão Fock sugeriu a utilização do determinante de Slater,

$$\Psi(r_1, r_2, \dots, r_n) = \frac{1}{\sqrt{n!}} \begin{vmatrix} \phi_{\alpha}(r_1) & \phi_{\alpha}(r_2) & \dots & \phi_{\alpha}(r_n) \\ \phi_{\beta}(r_1) & \phi_{\beta}(r_2) & \dots & \phi_{\beta}(r_n) \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \phi_{\gamma}(r_1) & \phi_{\gamma}(r_2) & \dots & \phi_{\gamma}(r_n) \end{vmatrix} \quad (5)$$

, o qual é antissimétrico e satisfaz o Princípio de Pauli. A partir daí tem-se as equações de Hartree-Fock.

Roothaan então combinou as ideias de Hartree e Fock com o conceito de orbital molecular para obter as soluções do SCF (ROOTHAAN, 1951). O procedimento se baseia na transformação do conjunto de equações apresentada na Equação 4 na forma matricial,

$$\mathbf{FC} = \mathbf{SC}\boldsymbol{\epsilon} \quad (6)$$

Onde S é a matriz de *Overlap* (recobrimento), C é a matriz de coeficientes utilizados na expansão dos orbitais moleculares como combinação de orbitais atômicos e $\boldsymbol{\epsilon}$ é a matriz das energias dos orbitais moleculares. A matriz de Fock F é definida em termos dos elementos $\mu\nu$ como (SZABO; OSTLUND, 1996).

$$F_{\mu\nu} = \langle \nu | \hat{h} | \mu \rangle + \sum_j^{n/2} [2 \frac{(jj)}{\mu\nu} - \frac{(j\mu)}{j\nu}] \quad (7)$$

onde \hat{h} é o hamiltoniano e os outros dois termos descrevem as energias de Coulomb e de troca, respectivamente.

O método de Hartree-Fock-Roothaan pode ser compreendido resumidamente através de operações de matrizes. A partir da matriz de recobrimento (*overlap*) S e assumindo a existência de uma matriz X tal que

$$\mathbf{X}^+ \mathbf{S} \mathbf{X} = \mathbf{1} \quad (8)$$

Onde X^+ é a matriz adjunta de X . Logo, a matriz de coeficientes C pode ser transformada em uma nova matriz C'

$$C' = X^{-1} C \quad (9)$$

A Equação 6 pode então ser reescrita como

$$X^+ F X C' = X' S X C' \quad \varepsilon = C' \varepsilon \quad (10)$$

Definindo a matriz de Fock transformada como

$$F' = X^+ F X \quad (11)$$

Obtem-se a expressão de Roothaan

$$F' C' = C' \varepsilon \quad (12)$$

Em outras palavras, o algoritmo Hartree-Fock-Roothaan pode ser descrito a partir dos seguintes passos (BACHRACH, 2007):

- 1) Especificação da posição nuclear, tipo do núcleo, e o número de elétrons.
- 2) Escolha do conjunto de base. O conjunto de base é a descrição matemática dos orbitais atômicos.
- 3) Cálculo de todas as integrais necessárias para descrever o hamiltoniano, os termos de troca e correlação, e a matriz de recobrimento.
- 4) Diagonalizar a matriz **S** a fim de obter a matriz de transformação **X**.
- 5) A partir de uma matriz de coeficientes inicial *C* (*guess*), obtem-se a matriz densidade *D*.
- 6) Calcular a matriz de Fock **F** e depois a matriz de Fock transformada *F'*.
- 7) Diagonalizar *F'* para obter *C'* e ε .
- 8) Obter uma nova matriz de coeficientes com a expressão $C = X C'$ e a correspondente (nova) matriz de densidade.
- 9) Decidir se o procedimento convergiu. Geralmente adota-se a diferença de energia entre dois ciclos é menor que um valor determinado e o desvio padrão dos coeficientes da matriz de densidade também é menor que um valor pré- estabelecido. No caso de não convergir, volta-se para o passo 6.

3.4) TEORIA DO FUNCIONAL DA DENSIDADE (DFT)

O formalismo do funcional da densidade mostra que o estado fundamental e suas propriedades podem ser determinados a partir da distribuição da densidade eletrônica. Os trabalhos pioneiros de Fermi (FERMI, 1928) e Thomas (THOMAS, 1927) explicitaram a importância da densidade eletrônica com a sua aplicação em átomos.

Apenas a partir dos anos 60 houve progressos significativos para a teoria do funcional da densidade. Em 1962 Wilson (WILSON, 1962) descobriu que a energia do estado fundamental de um sistema eletrônico em um campo de um conjunto de núcleos atômicos fixos poderia ser calculada se a densidade eletrônica fosse conhecida como função das coordenadas X, Y, Z e de um parâmetro Z . Este parâmetro Z , necessário já que o teorema de Hohenberg-Kohn não era conhecido, pode ser variado de tal forma que

$$\frac{\partial W}{\partial Z} = \left(\frac{\partial}{\partial t} \right) \int \Psi^* H \Psi dZ \quad (13)$$

onde W é a energia e Ψ é a função de onda. A integração da Equação... introduz a função de densidade eletrônica ρ , função das coordenadas XYZ e do parâmetro Z como já mencionado. Uma vez que $\rho = N \int \Psi^* \Psi d\mathbf{r}$, tem-se que para uma função antissimétrica

$$\frac{\partial W}{\partial Z} = 2 Z \sum_{\alpha, \beta} \frac{Z_{\alpha} Z_{\beta} e^2}{r_{\alpha, \beta}} - \sum_{\alpha} Z_{\alpha} e^2 \int \rho \frac{(x, y, z)}{r_{\alpha}} dx dy dz \quad (14)$$

Onde r_{α} é a distância do núcleo α para o ponto xyz . No caso limite de $Z \rightarrow 0$,

$$W = \sum_{\alpha, \beta} \left(\frac{Z_{\alpha} Z_{\beta} e^2}{r_{\alpha\beta}} \right) - \sum_{\alpha} Z_{\alpha} e^2 \int_{Z=0}^{Z=1} \int \frac{\rho(x, y, z, Z)}{r_{\alpha}} dx dy dz \quad (15)$$

Este resultado é interessante, pois mostra que a energia do estado fundamental de um sistema eletrônico em um campo gerado por núcleos fixos pode ser calculado se a função de densidade eletrônica for conhecida com uma certa precisão em função das coordenadas e do parâmetro Z, o qual mede a escala das cargas nucleares.

Entretanto, o grande avanço para a aplicação do DFT foi descoberta com o desenvolvimento do formalismo do funcional da densidade por Hohenberg e Kohn utilizando o princípio variacional. (HOHENBERG; KOHN, 1964).

Neste trabalho, Hohenberg e Kohn primeiramente mostraram que há uma relação biunívoca entre o potencial externo $V_{\text{ext}}(r)$ e a função de onda não degenerada do estado fundamental. Logo a densidade do estado fundamental para um sistema de N elétrons poderia ser descrita por

$$n(\mathbf{r}) = N \int |\Psi(\mathbf{r}, \mathbf{r}_2, \dots, \mathbf{r}_N)|^2 d\mathbf{r}_2 \dots d\mathbf{r}_N \quad (16)$$

, onde Ψ é a função de onda do estado fundamental.

Esta ideia foi então aplicada para se obter a energia total utilizando-se do princípio variacional. Para isto, Hohenberg e Kohn definiram o funcional $E[n(\mathbf{r})]$, o qual é considerado universal já que é válido para qualquer potencial externo V_{ext} , como

$$E[n(\mathbf{r})] = \langle \Psi | \hat{H} + \hat{U}[n] | \Psi \rangle \quad (17)$$

e mostraram que a energia do funcional $E[n(\mathbf{r})]$ satisfaz o princípio variacional

$$\delta E[n(\mathbf{r})] = 0 \quad (18)$$

, onde

$$E_{[n, V_{\text{ext}}]} = \int d\mathbf{r} V_{\text{ext}}(\mathbf{r}) n(\mathbf{r}) + F[n]. \quad (19)$$

Logo depois do trabalho pioneiro de Hohenberg e Kohn, Kohn e Sham em 1965 (KOHN; SHAM, 1965) simplificaram a tarefa de se obter boas aproximações para o funcional de energia $E_{[n, V_{ext}]}$ utilizando-se da decomposição

$$E_{[n]} = T_s[n] + \frac{1}{2} \int dr n(r) \Phi(r) + E_{xc}[n] \quad (20)$$

, onde T_s é a energia cinética de um sistema de densidade n na ausência de interações elétron-elétron, Φ potencial coulombico para os elétrons, e E_{xc} define a energia de troca e correlação. A introdução do T_s remove muitas deficiências do modelo proposto por Thomas-Fermi como, por exemplo, a incapacidade de tratar ligações químicas. Em princípio, todos os termos podem ser calculados de forma exata, com exceção da energia de troca e correlação E_{xc} . Logo as aproximações para E_{xc} são cruciais nas aplicações da teoria do funcional da densidade

O princípio variacional aplicado para Equação (20) resulta em,

$$\frac{\delta E_{[n, V_{ext}]}}{\delta n(r)} = \frac{\delta T_s}{\delta n(r)} + V_{ext}(r) + \Phi(r) + \frac{\delta E_{xc}[n]}{\delta n(r)} = \mu \quad (21)$$

, onde μ é um multiplicador de Lagrange. Comparando com a equação correspondente para um sistema com a mesma densidade e com um potencial externo $V(r)$ sem as interações elétron-elétron,

$$\frac{\delta E_{[n]}}{\delta n(r)} = \frac{\delta T_s}{\delta n(r)} + V(r) = \mu, \quad (22)$$

A solução da Equação (22) pode ser encontrada através da solução da equação para partículas que não interagem entre si,

$$+ \square(\square) \square \square(\square) = \varepsilon \square$$
$$\square \square(\square)$$

(23)

resultando em

$$n(r) = \sum_{i=1}^N f_i |\phi_i(r)|^2. \quad (24)$$

As funções ϕ_i são os orbitais Kohn-Sham [KOHN; SHAM, 1965], e f_i são os números de ocupação determinados pela estatística de Fermi-Dirac em temperaturas acima de 0 K. A condição imposta pela equação

$$\frac{\delta E_{xc}}{\delta \phi_i(r)} = \epsilon_i + \phi_i + \frac{\delta E_{xc}}{\delta \phi_i(r)} \quad (25)$$

pode ser então satisfeita por um processo auto-consistente.

A solução deste sistema de equações (ver Equação 25) resulta na energia e densidade do estado fundamental. O interessante é observar que em lugar de determinar uma função de onda de um sistema de elétrons que interagem entre si, o método do funcional da densidade reduz o problema à solução de um sistema de equações monoelétrônicas. Uma vez que há métodos eficientes já utilizados para o método Hartree-Fock, as vantagens do método de Kohn-Sham são grandes uma vez que com uma boa aproximação do E_{xc} , as soluções são obtidas praticamente como as do Hartree-Fock. Há ainda a vantagem adicional do cálculo do termo da energia cinética ser calculada na Equação 25 diretamente dos orbitais ϕ_i (KOHN; SHAM,1965).

A fim de resolver o sistema de equações representado pela Equação 25, Kohn e Sham (KOHN; SHAM,1965) também propuseram a aproximação “Local Density” (LD),

$$E_{xc}^{LD} = \int dr n(r) E_{xc} [n(r)] \quad (27)$$

onde E_{xc} é a energia de troca e correlação por partícula de um gás de elétrons homogêneo de densidade n . Esta é uma boa aproximação para sistemas em que a densidade é praticamente constante. Por outro lado, os próprios autores

chamam a atenção que não esperam que esta aproximação descreva bem uma

ligação química. Generalizações para sistemas “spin-polarizados” foram desenvolvidas logo no início da década de 1970 a fim de minimizar esta limitação (BARTH; HEDIN, 1972; RAJAGOPAL; CALLAWAY, 1973).

Apesar dos cálculos *LD* e *LSD* terem sido populares na década de 70 e no início da década de 80, ficou evidente que cálculos que utilizam densidade local possuíam deficiências que dificultavam sua aplicação para problemas de interesse químico. É conveniente comentar que também na década de 70 e 80 cálculos em nível Hartree-Fock-Slater também se tornaram populares (HEIJSER; KESSEL; BAERENDS, 1976; MULLER; JONES; HARRIS, 1983).

O ponto de inflexão no sentido de ampla aceitação do DFT para problemas químicos veio com a utilização do funcional de Becke (Becke, 1988) e Lee, Yang e Parr (LEE; YANG; PARR, 1988), e conseguinte apresentação dos resultados no simpósio Sanibel em 1992 (GILL et al, 1992). Foi o início da utilização dos populares funcionais híbridos, cuja justificativa formal de sua utilização foi publicada apenas em 1997 (GORLING; LEVY, 1997).

É oportuno mencionar os funcionais GGA (*Generalized Gradient Approximations*) introduzidos no final da década de 1980, que também apresentam grande evolução quando comparados com funcionais *LD* e *LSD* (PERDEW; BURKE; ERNZERHOF, 1996). É importante também informar que mais recentemente foi introduzido o conceito de funções de onda multireferenciais para funcionais híbridos (SAVIN, 2014).

Neste trabalho de mestrado utilizou extensivamente o método DFT com diferentes propósitos – estudo da termodinâmica, espectros de RMN, Uv-vísivel, IR, QSAR – e desta forma foram utilizados diferentes funcionais e conjuntos de base, a saber:

- a) Termodinâmica e estruturas: Geometrias e cálculo de frequência obtidos em nível B3LYP/ 6-31+G (d,p), com e sem a inclusão de solvente.
- b) UV-vísivel: com a geometria pré-otimizada, utilizou-se o funcional LC-PBE (20) com a base 6-311+G (2d, p) e solvente água conforme sugerido por Jacquemin et al (JACQUEMIN et al, 2009).
- c) RMN: as geometrias foram otimizadas em nível B3LYP/ 6-31+G (d, p) e o cálculo de RMN em nível 6-311+G (2d, p), com o funcional mpw1pw91 e solvente clorofórmio conforme sugerido por Lodewyle, Siebert e Tantillo (LODEWYLE; SIEBERT; TANTILLO, 2012).

d) QSAR: todas as estruturas utilizadas no estudo, foram otimizadas em nível em B3LYP/6-31*G (d, p) e solvente água.

Em todas as estruturas não foi observada a existência de frequências negativas, indicando a natureza de mínima energia.

Também foi utilizada a metodologia CBS-QB3 especificamente para estimar a termodinâmica da reação de síntese de MDMA a partir do Safrol com precisão química (MONTGOMERY JR; FRISCH; OCHTERSKI; PETERSSON, 2000).

3.5) MÉTODO CBS-QB3

O cálculo de energias relativas é bem mais desafiador que o cálculo de otimização (BAUSCHLICHER; LANGHOFF,1991). O ideal é calcular as diferenças de energia com erro próximo (ou menor) que 2 Kcal/mol — isto é, com precisão química, termo este popularizado por Pople e colaboradores (POPLE; HEAD-GORDON; FOX; RAGHAVACHARI; CURTIS, 1989), quando do desenvolvimento do método G1.

Os métodos e as energias *ab initio* necessários para resultados com precisão química úteis para termoquímica são chamados de métodos e energias de alta precisão. Estes métodos de alta precisão utilizam métodos fortemente correlacionados e conjuntos de bases de ótima qualidade em várias etapas a fim de reduzir o custo computacional. As duas classes de métodos mais populares para se obter energias com precisão química, são os métodos Gaussian originados no grupo do J.A. Pople e os métodos CBS (*Complete Basis set limit*) do grupo do G.A. Petersson.

A ideia por trás dos métodos do Gaussian é utilizar diferentes níveis de teoria em nível mp2, mp3 e mp4 em conjunto com cálculos DFT, de interação de configurações ou *Coupled-Cluster*. Há 4 versões destes métodos - G1 (POPLE et al 1989; CURTIS et al, 1990), G2 (CURTIS; REDFRN; POPLÉ, 1993; CURTIS, et al 1992; CURTIS et al, 1991), G3 (CURTIS et al, 1999; CURTIS et al, 1998) e G4 (CURTIS et al, 2007). Os métodos G1 e G2 são considerados obsoleto, enquanto a versão G3 é mais popular do que a G4 é cerca de 3 vezes mais custoso computacionalmente. A versão mais popular de que a G3 (mp2) (CURTIS et al, 1999) que é 8 vezes mais rápida que a G3 “pura”, a qual utiliza mp4 e possui desvio quadrático médio de 1,3 Kcal/mol para a entalpia do

conjunto de teste G2. A principal diferença entre os métodos G3 e G4 é que o primeiro utiliza também cálculos em nível CI, enquanto o G4 utiliza *Couped Cluster*.

Já os métodos CBS, têm como princípio geral a extrapolação para o limite do conjunto de base completo. Há três tipos de métodos CBS: O CBS-4 (MONTGOMERY JR. Et al, 2000), o CBS-Q (OCHTERSKI et al, 1996; MONTGOMERY JR. et al, 1998; MONTGOMERY JR. et al, 1999) e o CBS-APNO, este último factível para moléculas até cerca de 6 átomos. O CBS-QB3 (B3 é por utilizar o funcional B3LYP) é o mais lucrativo de custo benefício com desvio quadrático médio de apenas 1,10 Kcal/mol (MONTGOMERY JR.; FRISCH; OCHTERSKI; PETERSSON, 1999).

O método CBS-QB3 é recomendado na literatura (POKON; LIPTAK; FELDGUS; SHIELDS, 2001), com relação ao custo computacional e precisão (BOND, 2007) e por esta razão ele foi utilizado nesta investigação. Ainda, o método CBS-QB3 utiliza as geometrias obtidos em nível B3LYP com base 6-31 G* com os seguintes cálculos de *single point*:

- a) Energia em nível mp2/ 6-311 + G (3d2f, 2df, 2p) com extrapolação CBS;
- b) energia em nível mp4 (SDQ)/ 6-31+ G (df, p);
- c) energia em nível QCISD (T)/ 6-31 + G*.

Por fim, maiores detalhes sobre o método podem ser encontrados no artigo de Montgomery Jr. E colaboradores (MONTGOMERY, JR.; FRISCH; OCHTERSKI; PETERSSON, 1999).

3.6) MÉTODO QSAR- *Quantitative Structure-Activity Relationships*

O estudo de relações estrutura-atividade quantitativas (QSAR- *Quantitative Structure-Activity Relationships*) procura estabelecer um a relação matemática, sob a forma de uma equação, entre a atividade biológica e os parâmetros (ou propriedades) físico-químicos que possuam influência sobre a atividade terapêutica de uma classe de compostos (THOMAS, 2003).

O estudo do QSAR baseia-se na premissa que alterações na atividade biológica e estão associadas com as variações estruturais em um conjunto de compostos. Deste modo, é possível correlacionar quantitativamente descritores

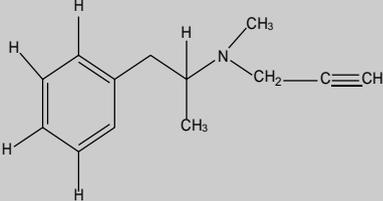
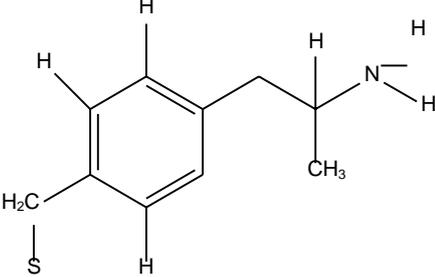
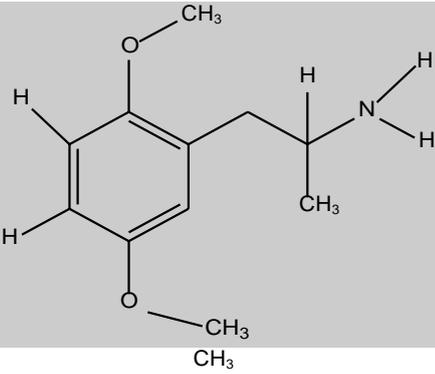
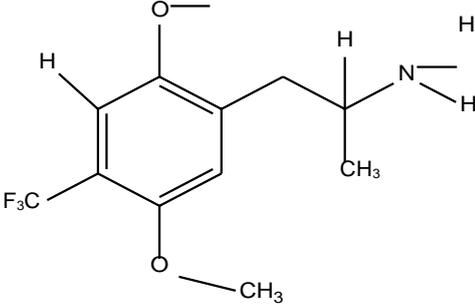
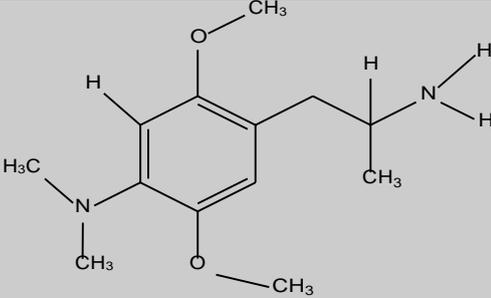
moleculares de compostos ativos e atividade biológica em modelos matemáticos. Este fenômeno pode ser explicado por modelos matemáticos mono ou multiparamétricos em que a atividade biológica pode ser determinada por parâmetros que medem a influência de cada uma das propriedades, como mostrado na Equação 28:

$$AB = aE_s + bE_p + cE_s + d \quad (28)$$

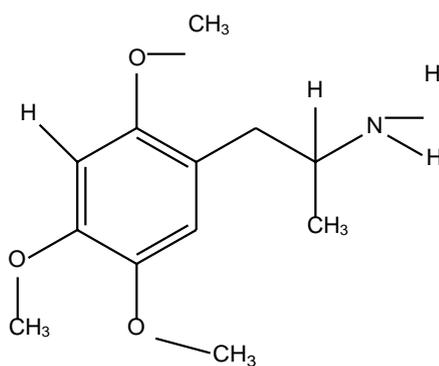
,onde AB é a atividade biológica; a , b e E_s são constantes de substituintes referentes à distribuição eletrônica e à hidrofobicidade (razão entre o quanto a molécula é solúvel em meio polar e características esféricas o que influencia diretamente na absorção e distribuição da molécula no organismo), bem como às características estéricas (propriedades relacionadas à forma e tamanho da molécula), respectivamente a , b , c expressam a contribuição de cada propriedade para a atividade biológica; d é uma constante (THOMAS, 2003).

Atualmente, o desenvolvimento de uma nova droga ou fármaco clinicamente útil pode chegar a 15 anos. Os estudos de QSAR são uma das mais importantes contribuições na área de química medicinal, visto que eles visam à identificação de compostos protótipos e dão embasamento físico-químico para o planejamento de análogos mais específicos, com maior atividade intrínseca ou com melhor perfil farmacológico, aumentando, desta forma, as chances de sucesso de inserção de novos fármacos no arsenal terapêutico (THOMAS, 2003). Estes estudos são mais comumente realizados utilizando programas de computadores que calculam as propriedades físico-químicas de substâncias químicas e que avaliam a relação destas com a atividade biológica, gerando equações de regressão ou modelos de previsão. Estes estudos integram, também, a área conhecida como planejamento de fármacos auxiliado por computador (THOMAS, 2003). Considerando o exposto, neste trabalho de mestrado foi realizado o estudo do QSAR baseado em 30 derivados da amfetamina e da molécula do MDMA, apresentado na Tabela 1.

TABELA 1. Os 30 derivados de anfetaminas e do MDMA utilizados no estudo do QSAR nesta dissertação

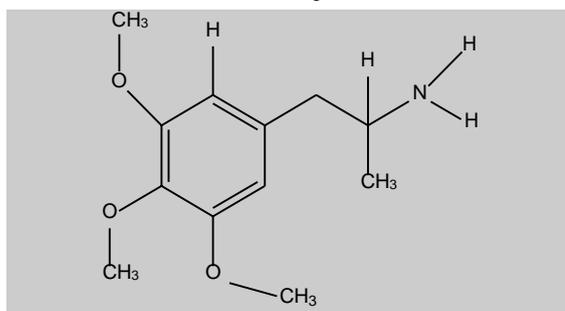
| COMPOSTO | MOLÉCULA | MAO-A (IC_{50}) \square M |
|-----------------------------|--|---------------------------------|
| <i>l</i> -Deprenyl (cp2) |  | 50 |
| MTA (cp5) |  | 0,2 |
| 2,5-DMA (Cp11) |  | >100 |
| DOTFM (Cp15) |  | NE |
| FLA 527 (Cp16) |  | NE |

TMA-2
(Cp17)



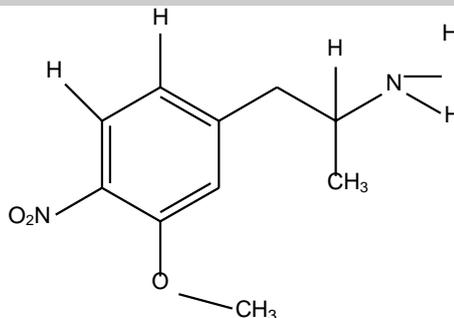
NE

TMA
(Cp18)



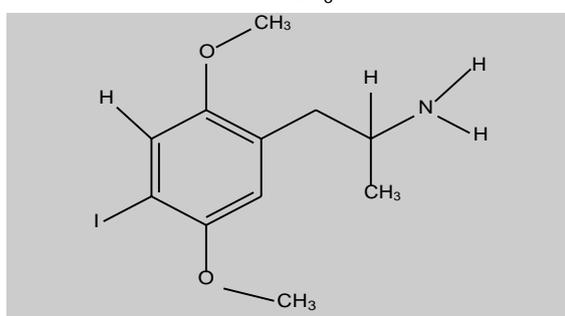
NE

DON
(Cp21)



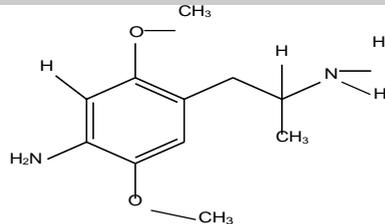
NE

DOI
(Cp22)



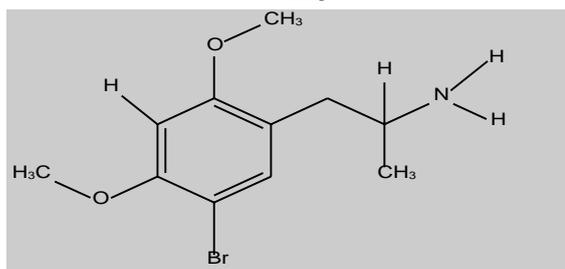
43

DOA
(Cp23)



NE

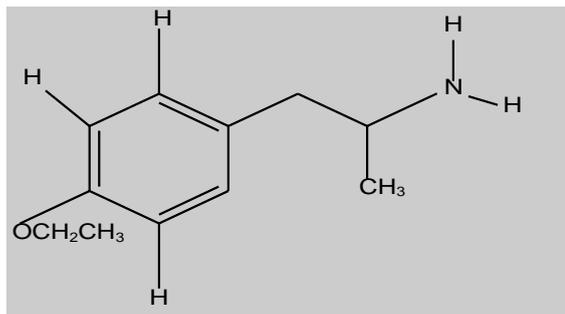
5 Br-2,4-DMA
(Cp25)



13

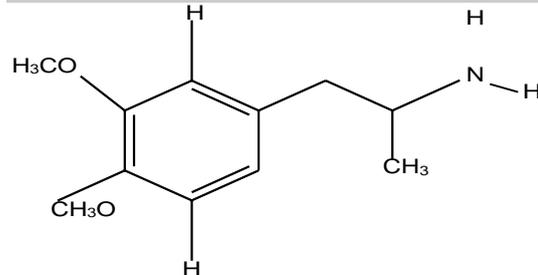
| | | |
|--|--|------------|
| <p>2-NO₂-4,5-DMA (Cp26)</p> | | <p>NE</p> |
| <p>2 NO₂-4,5-MDA (Cp28)</p> | | <p>NE</p> |
| <p>1 Cl-4,5-MDA (Cp29)</p> | | <p>6,3</p> |
| <p>AMIFLAMINE (Cp1)</p> | | <p>2,0</p> |
| <p>AMPHETAMINE (Cp3)</p> | | <p>11</p> |
| <p>ETA (Cp4)</p> | | <p>0,1</p> |
| <p>ITA (Cp6)</p> | | <p>0,4</p> |

4-EtOA
(Cp7)



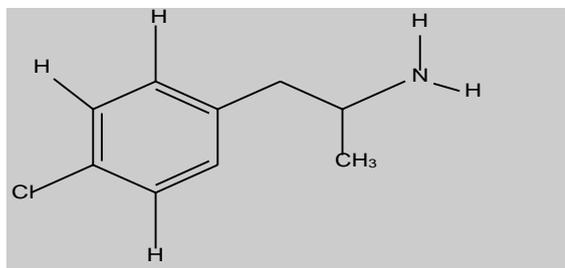
0,2

4-MetOA
(Cp8)



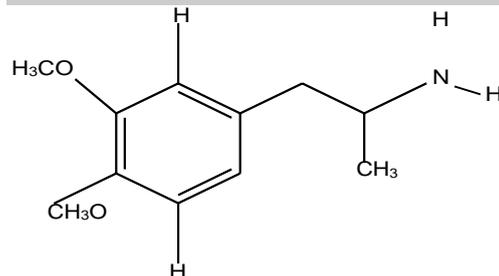
0,3

PCA
(Cp9)



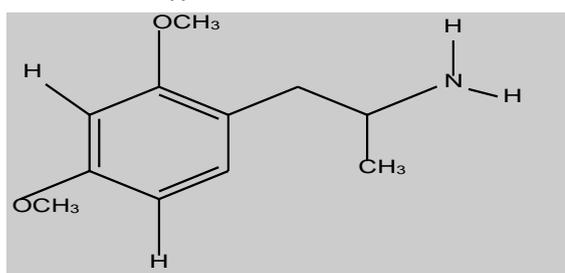
4,0

3,4-DMA
(Cp10)



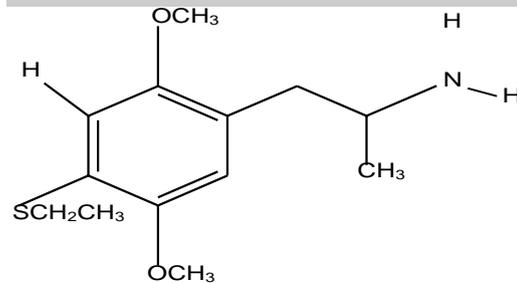
20

2,4-DMA
(Cp12)



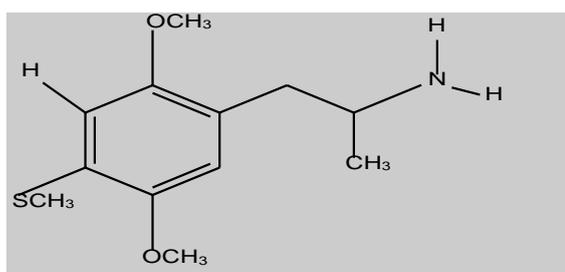
0,6

ALEPH-2
(Cp13)



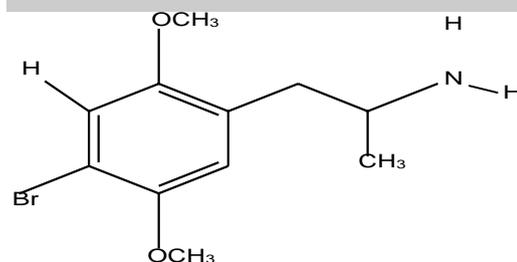
3,2

ALEPH-1
(Cp14)



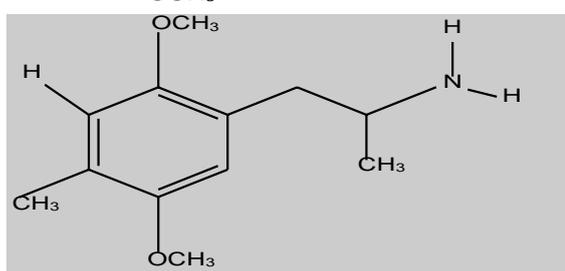
5,1

DOB
(Cp19)



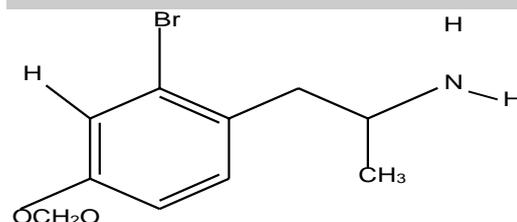
100

DOM
(Cp20)



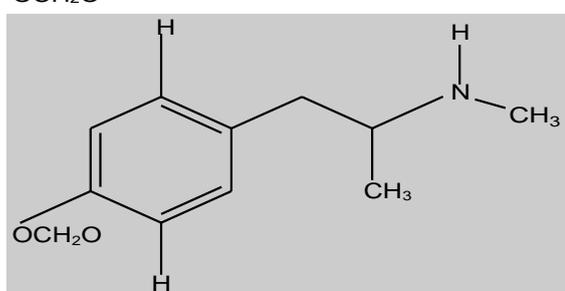
24

2 Br-DMA
(Cp24)



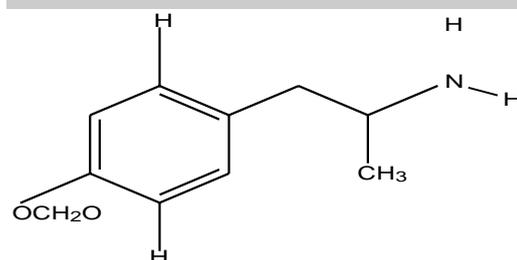
24

MDMA
(Cp30)



30

MDA
(CP31)



9,3

NE = não tem efeito.

As moléculas que estão com a descrição “NE”, de acordo com a literatura não tem efeito, ou seja, não possui atividade biológica, mas foram utilizadas na validação externa, logo foram eliminadas da análise da validação interna,

restando então 22 amostras, as quais foram utilizadas e de onde obtemos o modelo de regressão.

3.7) Obtenção dos Descritores Físico-Químicos

As moléculas apresentadas na Tabela 1, possuem um carbono quiral cada, Entretanto a conformação “R”, é a que possui menor energia de acordo com a literatura, e portanto foi a conformação utilizada no estudo do QSAR (OLIVEIRA; GAUDIO, 2001). A partir das estruturas otimizadas foram calculados 1024 descritores físico-químicos (moleculares, geométricos, eletrônicos e topológicos) que provavelmente teriam relação de atividade biológica com o IC₅₀ no programa *Pharmaceutical Data Exploration Laboratory* (PADEL).

3.8) Montagem dos Modelos de Previsão

Foi estabelecida uma matriz de dados com 1024 descritores para 22 compostos. Desta matriz de descritores moleculares foram analisados os quais teriam correlação com a atividade biológica, e desta forma foi realizado um corte pela correlação de descritores que tiveram uma correlação de Pearson (r) menor que 0,3 com o logaritmo da atividade biológica (IC₅₀) (OLIVEIRA; GAUDIO, 2001).

A seleção de variáveis foi feita no programa QSAR *Modeling* (MARTINS; FERREIRA, 2013) utilizando o algoritmo OPS (seleção ordenada de predição) que tem como função otimizar a construção do modelo PLS (Mínimos Quadrados Parciais) a fim de organizar os descritores mais importantes, então foram selecionados 15 descritores para as 22 amostras, que geraram os melhores modelos de regressão. Em seguida foi utilizado o programa BuildQSAR 2.1.0.0 ((OLIVEIRA; GAUDIO, 2001) que consiste em uma busca sistemática de variáveis, resultando em uma equação de regressão com 5 descritores para as 22 amostras.

Para a montagem dos modelos de previsão quantitativos, é necessário uma variável dependente experimental. Neste caso, o logaritmo da porcentagem de inibição do MAO-A (log IC₅₀) in vitro dos derivados da anfetamina, determinado a partir dos estudos experimentais realizados por Scorza e colaboradores (SCORZA et al, 1997). Com a determinação das combinações de variáveis mais

promissoras, foi construído o modelo, o qual foi avaliado para verificar se a especificação adapta-se convenientemente aos dados observados. Essa avaliação foi dividida em três partes: avaliação do grau de ajuste, do grau de significância e do grau de previsibilidade (GAUDIO; ZANDONADE, 2001).

O primeiro é medido em termos de sua capacidade de reproduzir o valor observado dos objetos. A avaliação do grau de ajuste é feita através do cálculo do coeficiente de correlação R e do desvio-padrão s para cada modelo. O que se espera de um modelo em relação ao grau de ajuste é que ele apresente R o mais próximo possível de 1 (ou -1, no caso de uma regressão inversa), que o valor de s seja o mais próximo possível de zero, e que os resíduos apresentem distribuição normal em torno de zero. Também relacionado ao grau de ajuste do modelo, tem-se o quadrado do coeficiente de correlação R^2 , o qual corresponde à fração da variabilidade total que é explicada pelo modelo. Por exemplo, um modelo de QSAR em que $R^2 = 0,9$ é dito capaz de explicar 90% da variabilidade total dos valores observados da atividade biológica, em torno de sua média (GAUDIO; ZANDONADE, 2001).

Determinou-se que seriam avaliados os graus de significância e previsibilidade apenas dos modelos que apresentassem um valor de R^2 acima de 0,7 para correlação com o $\text{Log \%IT}_{\text{obs}}$. A literatura geralmente recomenda $R > 0,7$ (ou seja, $R^2 > 0,5$) como o limite mínimo aceitável (FERREIRA; MONTANARI; GAUDIO, 2002).

O grau de significância é medido através da execução de testes de validação (teste estatístico de hipótese). Para testar a significância estatística do R^2 , aplica-se um teste de hipótese conhecido como teste F. Este teste F verifica o quanto da variabilidade da atividade observada experimentalmente, $\text{Log \%IT}_{\text{obs}}$, pode ser explicada pelas variáveis X_1, X_2, \dots, X_k . Para validar R^2 através do teste F, é preciso comparar o valor de F obtido no modelo com o valor de referência. Esse, em geral, se refere ao nível de confiança de 95%. As diferenças entre os valores experimentais e preditos do modelo são usados para calcular a raiz quadrada média do erro de validação cruzada (RMSECV, *Root Mean Square Error of Prediction*) e o coeficiente de correlação (Q^2) para o LOO (*Leave-One-Out*). O

erro quadrático médio de calibração (RMSEC, *Root Mean Square of Calibration*) e o coeficiente de determinação (R^2) expressam a qualidade do ajuste entre os dados e o modelo de calibração (GAUDIO; ZANDONADE, 2001). Esses parâmetros estatísticos avaliados na validação interna estão presentes na Tabela 2.

Tabela 2: Parâmetros estatísticos utilizados na validação interna dos modelos e suas respectivas equações

| PARÂMETRO | SIGNIFICADO | EQUAÇÃO | REFERÊNCIA |
|-------------|--|---|----------------------|
| R^2 | Coeficiente de determinação ^a | $R^2 = 1 - \frac{\sum_i (y_i - \hat{y}_{ci})^2}{\sum_i (y_i - \bar{y})^2}$ | >0,6 |
| RMSEC | Raiz quadrada do erro de calibração ^a | $\sqrt{\frac{\sum_i (y_i - \hat{y}_{ci})^2}{n - p - 1}}$ | < Possível |
| F | Teste de Fischer | $\frac{\sum_i (y_{obsi} - y_{ci})^2}{k} \div \frac{\sum_i (y_{obsi} - \bar{y}_{obs})^2}{n - p - 1}$ | >Valor de referencia |
| Q^2_{LOO} | Coeficiente da determinação da validação cruzada ^{c, d} | $Q^2_{LOO} = 1 - \frac{\sum_i (y_i - \hat{y}_{vi})^2}{\sum_i (y_i - \bar{y})^2}$ | > 0,5 |

^a qualidade do ajuste; ^b significância; ^c validação cruzada; ^d qualidade da predição interna; y: atividade biológica; \bar{Y} : atividade biológica média; obs: valores experimentais; c: atividade estimada no modelo de regressão; n: número de compostos do conjunto de treinamento; p: número de variáveis latentes; \bar{Y}_{obs} : atividade média observada para o conjunto de treinamento completo (DE MELO et al., 2010).

No trabalho foram utilizados 22 compostos, sendo que 17 foram utilizados na validação interna, na montagem dos modelos (conjunto treinamento) e 5 outros compostos no conjunto teste. Como podemos verificar nas Tabela 3 e 4. Na Tabela 3 apresentada estão as 17 moléculas utilizadas no conjunto treinamento, essas moléculas foram utilizadas para montagem dos modelos.

Tabela 3. Descrição dos compostos usadas no conjunto treinamento

| DESCRIÇÃO | COMPOSTO | MAO-A (IC₅₀) □ M |
|------------------|-----------------|------------------------------------|
| CP1 | AMIFLAMINE | 2.0 |
| CP2 | I-DEPRENYL | 50 |
| CP3 | AMPHETAMINE | 11 |
| CP4 | ETA | 0.1 |
| CP6 | ITA | 0.4 |
| CP7 | 4-EtOA | 0.2 |
| CP8 | 4-MetOA | 0.3 |
| CP10 | 3,4-DMA | 20 |
| CP14 | ALEPH-1 | 5.1 |
| CP19 | DOB | 100 |
| CP20 | DOM | 24 |
| CP22 | DOI | 43 |
| CP25 | 5 Br- DMA | 13 |
| CP27 | 2 Br- MDA | 13 |
| CP29 | 2 Cl—MDA | 6.3 |
| CP30 | MDMA | 30 |
| CP31 | MDA | 9.3 |

O treinamento teste foi realizada através da comparação de valores preditos e experimentais de um conjunto teste, não utilizados na construção do modelo. Espera-se o menor desvio possível entre os valores. No trabalho foi utilizado 5 compostos (cp5, cp9, cp12, cp13 e cp17) da Tabela 1 para realização do conjunto teste.

Tabela 4. Descrição dos compostos utilizados no conjunto teste

| DESCRIÇÃO | COMPOSTO | MAO-A (IC₅₀) □ M |
|------------------|-----------------|------------------------------------|
| CP5 | MTA | 0.2 |
| CP9 | PCA | 4.0 |
| CP12 | 2,4-DMA | 0.6 |
| CP13 | ALEPH-2 | 3.2 |
| CP17 | 2 Br-DMA | 9.3 |

3.9) Validação Externa

A validação externa foi realizada no estudo do QSAR, com o objetivo de dar mais confiabilidade ao modelo gerado. De acordo com Scorza e colaboradores, 9 derivados da anfetamina presentes na Tabela 1, não apresentaram valor de atividade biológica, ou seja, não tiveram efeitos, sendo eles: cp11, cp15, cp16, cp17, cp18, cp21, cp23 e cp26. As moléculas citadas sem efeitos, foram otimizadas e implementadas no programa Padel, onde foi gerado os descritores e seus respectivos valores de preditos, logo depois os valores do descritores de cada molécula foram substituídos na Equação 29, resultando no cálculo do valor do pIC_{50} , já que Scorza e colaboradores determinaram eles sem atividade biológica.

Tabela 5: Compostos utilizados na Validação Externa

| DESCRIÇÃO | COMPOSTO | MAO-A (IC_{50}) \square M |
|------------------|-------------------------|--|
| CP11 | 2,4-DMA | NE |
| CP15 | DOTFM | NE |
| CP16 | FLA 527 | NE |
| CP17 | TMA-2 | NE |
| CP18 | TMA | NE |
| CP21 | DON | NE |
| CP23 | DOA | NE |
| CP26 | 2-NO ₂ - DMA | NE |

3.10) PROGRAMAS COMPUTACIONAIS

Nesta seção é realizado um resumo sobre os programas utilizados neste trabalho.

a) GAUSSIAN 09

O *Gaussian 09*, foi utilizado extensivamente nas energias, estruturas moleculares, frequências vibracionais, espectroscopia e propriedades moleculares de moléculas e reações em uma ampla variedade de ambientes químicos. Para todas as moléculas da reação do Safrol e derivados da anfetamina, além das propriedades termodinâmicas, em nível CBS-QB3. A

licença deste programa pertence ao grupo do fármacos, de onde fazemos parte (DEWAR; ZOEBSCH; HEALY; STEWART, 1985).

b) QSAR Modeling

A modelagem QSAR é um programa de computador desenvolvido para gerar e validar modelos QSAR ou QSPR (estrutura quantitativa de atividade ou propriedades). Com a modelagem QSAR, pode-se criar modelos de regressão de mínimos quadrados parciais (PLS), realizar seleção de variáveis com o algoritmo de seleção de preditores ordenados (OPS) e validar modelos usando a validação cruzada “*y-randomization*” e “*leave-N-out*”. O programa foi desenvolvido usando a versão Java 6 e é executado em qualquer sistema operacional que suporte Java *Runtime Environment* versão 6. É utilizado para a predição da atividade biológica de novos compostos usando relações matemáticas baseadas em propriedades estruturais, físico-químicas e conformacionais de potenciais agentes previamente testados. Relações QSAR são úteis para entender e explicar o mecanismo de ação de fármacos em nível molecular e permite o desenvolvimento de novos compostos com propriedades biológicas desejáveis. Em tempo, o estudo do QSAR foi realizado neste trabalho, usando as moléculas a serem apresentadas na Tabela 1(MARTINS; FERREIRA, 2013).

c) BuildQSAR

O programa BuildQSAR foi projetado para ajudar na tarefa de construir e analisar modelos quantitativos através da análise de regressão. A parte principal do programa é uma planilha, na qual o usuário pode entrar com o conjunto de dados compostos pela definição da estrutura dos compostos, em ou mais tipos de valores de atividade biológica e muitas propriedades físico-químicos (OLIVEIRA; GAUDIO, 2001).

d) PADEL

É um software da área da farmácia usado para calcular descritores moleculares, escrito em JAVA. OS formatos de arquivo mais comuns (por exemplo, MDL mol, SMILES) são suportados, mas o formato de arquivo recomendado é MDL mol. No presente trabalho o programa PADEL foi utilizado

para gerar os descritores dos 30 derivados da anfetamina e da molécula do MDMA para o estudo do QSAR (YAP, 2011).

d) MarvinSketch

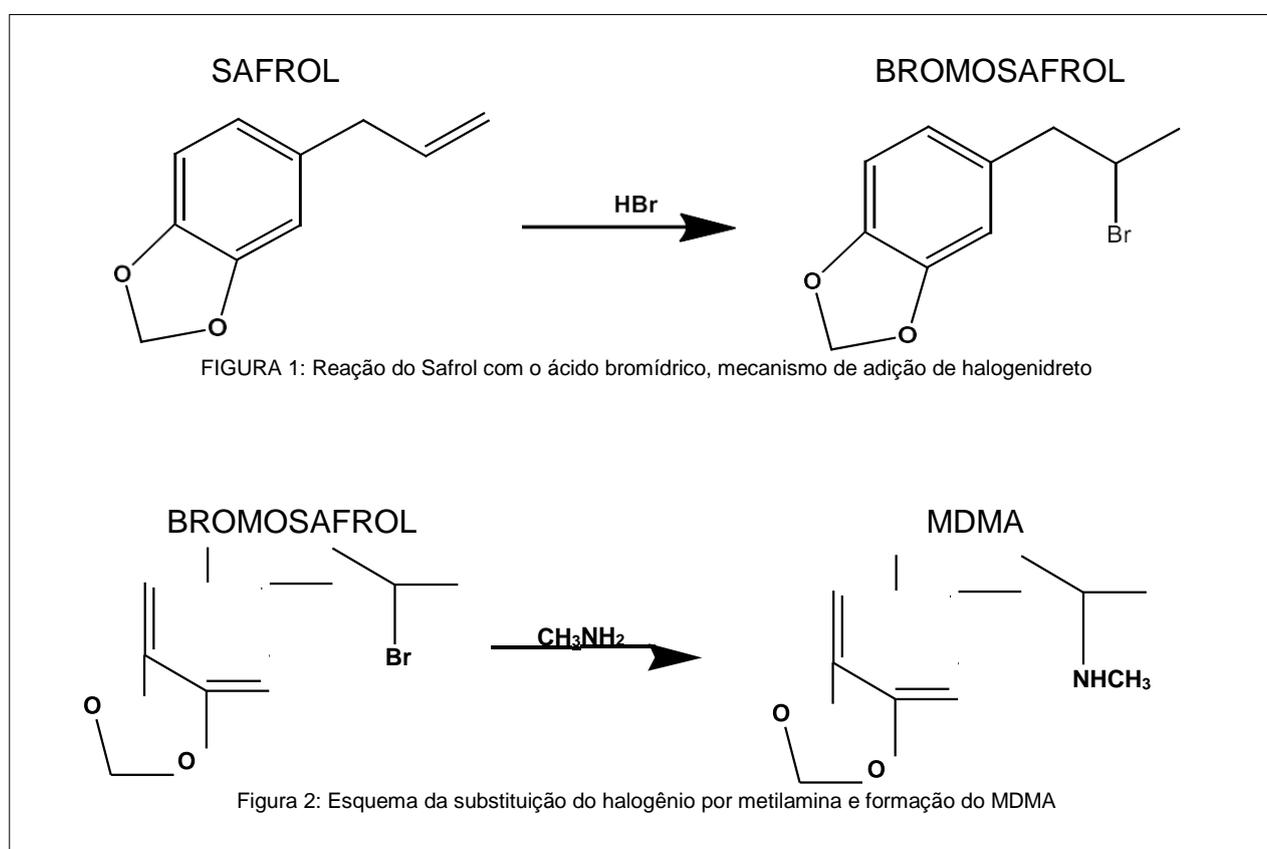
É um programa computacional que apresenta um extenso conjunto de funcionalidades que permite o desenho rápido e preciso de compostos químicos, reações, estrutura de Markush (é uma representação da estrutura química usada para indicar um grupo de compostos químicos relacionados) e para consultar estrutura, além disso, o MarvinSketch tem estrutura e verificadores de valência integrados para fornecer orientação e calculadoras de propriedades integradas para obter resultados em tempo real. O MarvinSketch não apenas traduz a química para um ambiente digital, mas também suporta a mais ampla seleção de formatos de arquivos químicos padrão reconhecidos industrialmente (MOIT; FILHO; COSTA, 2017). No presente trabalho foi utilizado para visualizar e salvar as moléculas do QSAR no formato mol.

CAPÍTULO 4

4- RESULTADOS e DISCUSSÃO

4.1) Reação do Safrol

A síntese de MDMA a partir do Safrol (óleo de Sassafrás) é uma das rotas de síntese mais utilizadas por laboratórios clandestinos (SWIST; WILAMOWSKI; PARCZEWSKI, 2005). Esta síntese é realizada em duas etapas, a saber: a) obtenção de derivado halogenado do Safrol (Bromosafrol); b) Substituição do halogênio por metilamina. Estas duas etapas são ilustradas na Figura 1 e na Figura 2.



Fonte: SWIST; WILAMOWSK; PARCZEWSKI(2005)

Historicamente obtenção do derivado do Safrol foi realizada primeiramente pela empresa alemã Merck (Chemical Abstracts 8,250, 1914-CAS 5463-71-8) e depois aperfeiçoada por Biniecki e Krajewski no ano de 1960 (BINIECKI; KRAJWSKI, 1960). A síntese do Bromosafrol é realizada a 0°C por provavelmente duas razões: a solubilidade do HBr é maior nesta temperatura e a formação do Bromosafrol secundário também parece ser favorável nesta temperatura (a formação de Bromosafrol primário resulta na síntese de MDA,

uma anfetamina menos potente). A reação é realizada por 14 hs. A extração é realizada com éter (dietil éter), secada com carbonato de potássio e destilado em vácuo. Segundo os autores Biniecki e Krajewski, o rendimento nesta etapa é de 97%. É provável que o iodosafról e o clorosafról também possam ser usados. Nesta etapa os cálculos teóricos preveem uma barreira de ativação para hidroboração da ligação dupla do Safrol de 23,46 kcal/mol utilizando funcional B3LYP e base 6-31+G** e em fase gasosa.

Há dois caminhos possíveis para a hidroboração do Safrol – um mecanismo iônico e outro por radical livre que resulta em mistura de isômeros. Portanto talvez não seja uma boa ideia purificar o óleo de Sassafrás, pois o eugenol presente inibe a formação de radicais livres, bem como a utilização de atmosfera inerte e proteção de luz no espectro do ultra-violeta. Em tempo, o mecanismo iônico favorece a adição via regra de Markovnikov.

A segunda etapa utiliza metilamina, um reagente controlado, que pode ser obtido facilmente através de reações com álcool metílico e amônia (DAVIES; ELDERFIELD,1928). O intermediário é então colocado para reagir com metilamina, 40 % em água destilada, e por fim acidificado com a adição de HCl. A reação deve ocorrer à pelo menos 130°C por mais de 3 horas sob destilação. O estudo teórico deste trabalho inicialmente procurou sem sucesso um estado de transição via mecanismo SN2 já que o carbono é secundário e tanto SN2 quanto SN1 são possíveis. Uma possível explicação é que solventes próticos não são favoráveis à reação SN2, apesar do Bromo ser um bom grupo de saída (é polarizável, não é uma base forte ao deixar o carbono, é capaz de retirar elétrons do carbono).

Logo, a reação deve ser SN1. Este mecanismo iônico ocorre em três etapas via formação de carbocátion:

- (a) O primeiro passo é a quebra heterolítica da ligação $C^{\delta+} - C^{\delta-}$ para a formação do carbocátion e um íon haleto (é bom ter em mente que este é um processo reversível);
- (b) o segundo passo é a adição nucleofílica da metilamina ao carbocátion;
- (c) o excesso de metilamina (ou água) é capaz de retirar o próton excedente, deixando formada a amina primária.

Por outro lado, o cálculo químico-quântico de uma reação SN1 não é trivial devido ao papel catalisador do solvente (YAMABE; TSUCHIDA, 2004). Para ser

fidedignamente modelado, é necessário utilizar um método de Monte Carlo quântico, *Carr-Parinello ou Born- Oppenheimer Molecular Dynamics*. Entretanto, o custo computacional elevado não permitiu que este tipo de cálculo fosse realizado. Por fim, uma vez que a reação deve seguir um mecanismo SN1, a quantidade de nucleófilo não é tão importante, pois a etapa lenta depende da quantidade de Bromosafrol.

4.2) Propriedades termodinâmicas obtidas da reação do Safrol em fase gasosa e aquosa.

Utilizou-se a metodologia CBS-QB3 a fim de estimar os parâmetros termodinâmicos da reação de síntese do MDMA a partir do Safrol, as geometrias e o cálculo de frequência obtidos em nível B3LYP/6-31+G (d, p), com e sem inclusão de solvente (água). Os valores da variação da entalpia e da energia livre de Gibbs para a reação global de síntese de MDMA via adição de halogenidretos a 298,15 K e 1 atm em fase gasosa e aquosa são apresentados na Tabela 6.

Tabela 6. Valores de energia (em Kcal/mol) para ΔH e ΔG das duas etapas e reação do global da síntese a partir do safrol em fase gasosa e aquosa

| <i>Propriedade Termodinâmica</i> | <i>Etapa 1 ^{a)}</i> | <i>Etapa 2 ^{b)}</i> | <i>Total</i> |
|--------------------------------------|------------------------------|------------------------------|--------------|
| ΔG (gas) | 5,33 | - 10,39 | -4,06 |
| ΔG (aq) | -7,26 | 1,56 | -5,7 |
| ΔH (gas) | - 21,02 | 2,65 | -18,37 |
| ΔH (aq) | -17,88 | -38,96 | -56,14 |

a) Etapa de adição de Halogenidreto; b) etapa de substituição SN1 envolvendo a metilamina

Inicialmente observa-se que os valores de ΔG em fase gasosa e aquosa são muito próximos; entretanto os valores respectivos na Etapa 1 (adição de halogenidreto) muda de sinal, de 5,33 para – 7,26 Kcal/mol tornando-se espontânea. A etapa 2 também muda de sinal, tornando-se endergônica. A

adição de calor na segunda etapa serve além de favorecer termodinamicamente a reação, provavelmente também a favorece cineticamente. Os valores de ΔH indicam que a etapa 1 é exotérmica, o que justifica também o banho de gelo nesta etapa. O curioso é que a adição do efeito do solvente torna a entalpia fortemente exotérmica, e por conseguinte indicando diminuição da entalpia. Por fim, provavelmente estes valores devem ter desvios em um cálculo com a adição explícita de solvente devido à importância do solvente em uma reação SN1 e à polarização solvente-soluto que não é possível inferir em um cálculo via solvente contínuo.

4.3) RMN e Deslocamento Químico

A ressonância magnética nuclear (RMN) pode ser utilizada no lugar da espectroscopia de massa cromatográfica (GC-MS) como método de rotina para a análise de drogas e/ou fármacos. O RMN possui diversas vantagens quando comparado ao GC-MS, incluindo diferenciação estereoquímica e habilidade de analisar material não volátil. Além disso, o GC-MS necessita utilizar injetores que trabalham a temperaturas altas o suficiente para decompor as moléculas a serem analisadas (PAIVA; LAMPMAN; KRIZ; VYVYAN, 2015). Na Figura 3 são apresentadas as estruturas bem como a numeração dos átomos adotado para a discussão da parte de RMN e IR.

Figura 3. (A) Geometria da molécula do Safrol. (B) Molécula do Bromosafrol. (C) Molécula do MDMA (S).

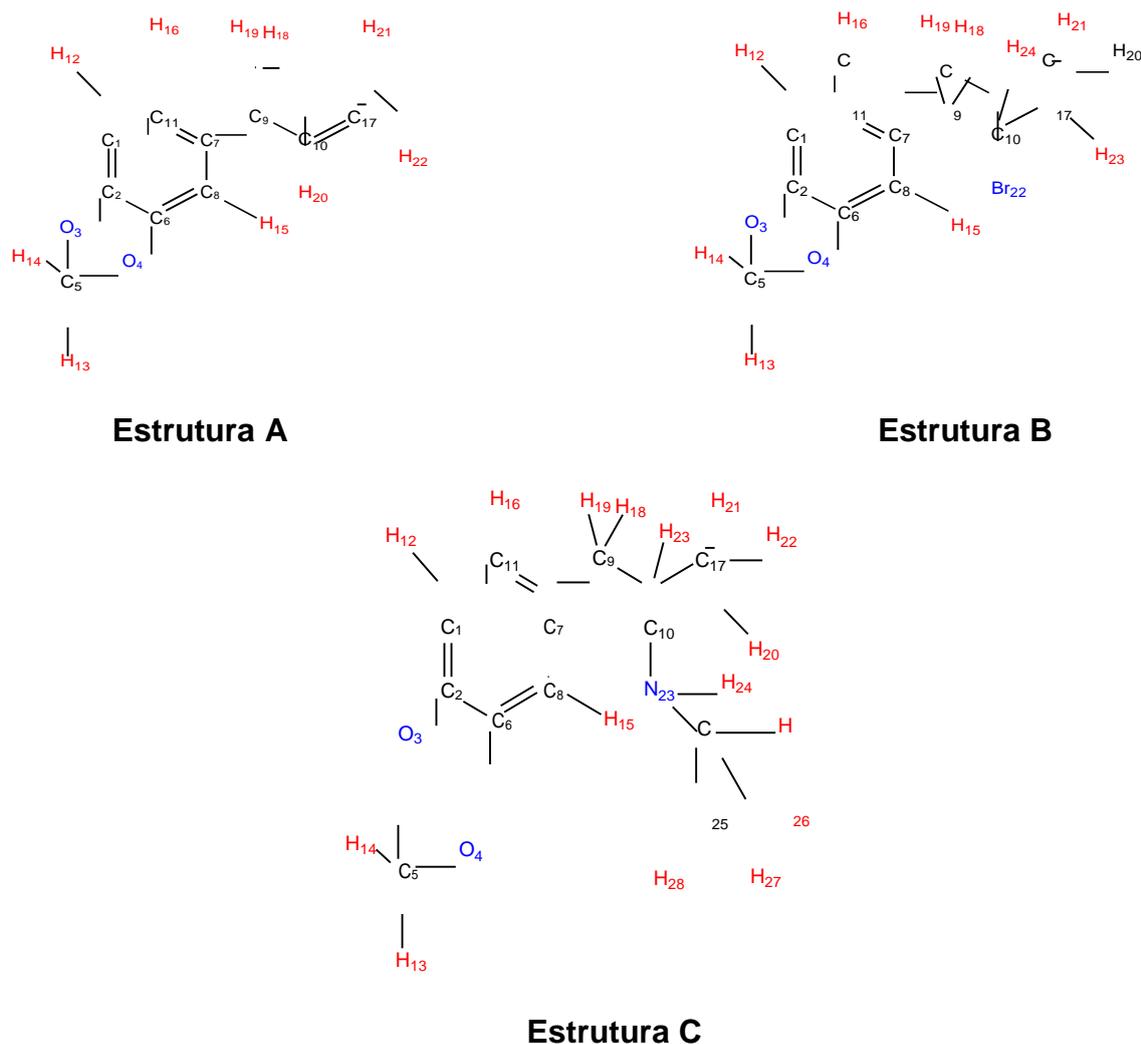


Tabela 7. Resultados do cálculo do RMN do deslocamento Químico da molécula do Safrol

| <i>ÁTOMOS</i> | <i>DESLOCAMENTO (ppm)</i> |
|-----------------------|---------------------------|
| <i>C₁</i> | 74,24 |
| <i>C₂</i> | 33,59 |
| <i>C₅</i> | 81,56 |
| <i>C₆</i> | 31,49 |
| <i>C₇</i> | 45,30 |
| <i>C₈</i> | 72,90 |
| <i>C₉</i> | 142,56 |
| <i>C₁₀</i> | 37,45 |
| <i>C₁₁</i> | 60,16 |
| <i>C₁₇</i> | 66,23 |
| <i>H₁₂</i> | 24,60 |
| <i>H₁₃</i> | 25,39 |
| <i>H₁₄</i> | 25,70 |
| <i>H₁₅</i> | 24,58 |
| <i>H₁₆</i> | 24,62 |
| <i>H₁₈</i> | 28,20 |
| <i>H₁₉</i> | 28,26 |
| <i>H₂₀</i> | 25,32 |
| <i>H₂₁</i> | 26,13 |
| <i>H₂₂</i> | 26,26 |

Tabela 8. Resultados do cálculo do RMN do deslocamento Químico da molécula Bromosafrol

| ÁTOMOS | DESLOCAMENTO (S) ppm | DESLOCAMENTO (R) ppm |
|------------------------|----------------------|----------------------|
| <i>C</i> ₁ | 115,29 | 107,05 |
| <i>C</i> ₂ | 153,95 | 146,6 |
| <i>C</i> ₅ | 100,29 | 100,39 |
| <i>C</i> ₆ | 147,01 | 148,07 |
| <i>C</i> ₇ | 133,80 | 132,99 |
| <i>C</i> ₈ | 111,10 | 107,87 |
| <i>C</i> ₉ | 47,38 | 47,49 |
| <i>C</i> ₁₀ | 69,25 | 64,17 |
| <i>C</i> ₁₁ | 120,33 | 121,43 |
| <i>C</i> ₁₇ | 26,67 | 23,17 |
| <i>H</i> ₁₂ | 6,75 | 6,647 |
| <i>H</i> ₁₃ | 5,96 | 6,00 |
| <i>H</i> ₁₄ | 5,70 | 5,73 |
| <i>H</i> ₁₅ | 6,76 | 6,65 |
| <i>H</i> ₁₆ | 6,69 | 6,63 |
| <i>H</i> ₁₈ | 2,60 | 2,74 |
| <i>H</i> ₁₉ | 3,12 | 3,33 |
| <i>H</i> ₂₀ | 1,60 | 1,22 |
| <i>H</i> ₂₁ | 1,82 | 1,28 |
| <i>H</i> ₂₃ | 1,64 | 1,53 |
| <i>H</i> ₂₄ | 4,08 | 4,28 |

Tabela 9. Resultados para o deslocamento químico (em ppm) para a molécula de MDMA

| ÁTOMOS | DESLOCAMENTO (S) ppm | DESLOCAMENTO (R) ppm |
|-----------------|----------------------|----------------------|
| C ₁ | 107,33 | 106,50 |
| C ₂ | 145,28 | 145,24 |
| C ₅ | 100,04 | 99,84 |
| C ₆ | 146,82 | 146,75 |
| C ₇ | 134,25 | 136,96 |
| C ₈ | 109,92 | 110,18 |
| C ₉ | 44,56 | 36,50 |
| C ₁₀ | 52,08 | 54,57 |
| C ₁₁ | 122,48 | 120,30 |
| C ₁₇ | 14,78 | 19,58 |
| C ₂₅ | 28,81 | 24,26 |
| H ₁₂ | 6,68 | 6,67 |
| H ₁₃ | 5,94 | 5,92 |
| H ₁₄ | 5,66 | 5,64 |
| H ₁₅ | 6,67 | 7,06 |
| H ₁₆ | 6,95 | 6,61 |
| H ₁₉ | 2,81 | 2,75 |
| H ₂₀ | 1,13 | 0,97 |
| H ₂₁ | 0,98 | 1,14 |
| H ₂₂ | 1,13 | 1,51 |
| H ₂₄ | 0,98 | 0,75 |
| H ₂₆ | 1,95 | 2,31 |
| H ₂₇ | 2,13 | 2,71 |
| H ₂₈ | 1,36 | 2,31 |
| H ₂₉ | 3,03 | 2,30 |

A ausência de frequências imaginárias indicam que todas as estruturas otimizadas correspondem a um ponto de mínimo. Nas Tabelas 7, 8 e 9 são apresentadas as frequências das ligações do Safrol, do intermediário e do produto (MDMA).

Como já comentado anteriormente, a caracterização físico-química de MDMA e derivados é, pouco reportada na literatura, em especial para espectros de RMN (BUCHAMAN, 2010). Em 2016, foi publicado por Z. F. Ebrahimi (EBRAHIMI, 2016), um estudo onde mostra que deve haver correlação entre parâmetros característicos de atividade biológica como LD₅₀ e IC₅₀ com parâmetros de ressonância quadrupolar do MDMA. Uma vez que os deslocamentos químicos gerados neste trabalho— os quais são apresentados nas Tabelas 7, 8 e 9 para o safrol, o intermediário e o MDMA respectivamente deverão ser mais precisos que os reportados por Ebrahimi em nível B3LYP/6-31+G*, e que não há valores experimentais para comparação direta, então estes dados deverão ser melhor aproveitados no estudo do QSAR.

Por outro lado, chama a atenção que o deslocamento químico em certos átomos, varia consideravelmente do Safrol para o MDMA. Por exemplo, o deslocamento químico varia para o átomo de C₁ de 74,2ppm para 107,34 (isômero S) ou 106,5 (isômero R) do MDMA. É também observada variação significativa para todos os átomos de H.

4.4) ESPECTROSCOPIA NO INFRAVERMELHO

A espectroscopia estuda a interação da radiação eletromagnética com a matéria, sendo um dos seus objetivos o estudo dos níveis de energia de átomos ou moléculas. Na espectroscopia do infravermelho (IR, abreviação no inglês) é uma técnica que utiliza radiação com comprimento de onda na faixa do infravermelho para obter informações sobre a composição de estruturas moleculares, quando grupos funcionais recebem feixes de radiação IR, estes grupos passam a ter um movimento vibracional com frequências particulares para aquela radiação (PAIVA; LAMPMAN; KRIZ; VYVYAN, 2015).

TABELA 10. Intensidades IR da molécula do Safrol

| <i>FREQUÊNCIA (cm⁻¹)</i> | <i>INTENSIDADE</i> | <i>VIBRAÇÃO</i> | <i>ESTIRAMENTO</i> |
|-------------------------------------|--------------------|-----------------|--|
| 1067,1 | 119,9 | Assimétrico | H ₁₄ -C ₅ -O ₃ |
| 1285,1 | 281,8 | Tesoura | C ₁ -C ₁₁ |
| 1527,8 | 217,6 | Tesoura | H ₁₃ -C ₅ -H ₁₄ |
| 3012,19 | 146,9 | Assimétrico | C ₅ -H ₁₄ |
| 3137,1 | 142,1 | Assimétrico | C ₅ -H ₁₃ |

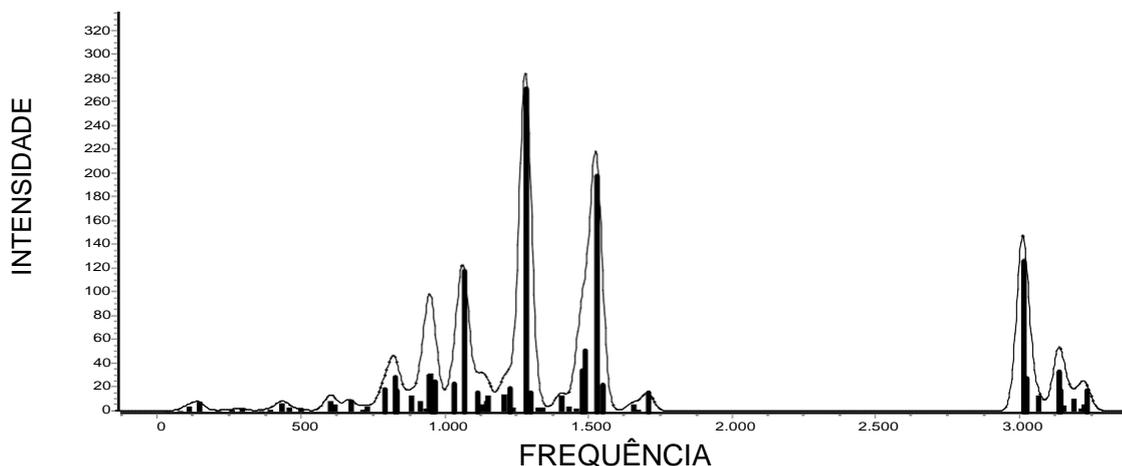


Figura 4. Espectro da molécula do Safrol.

TABELA 11. Intensidades IR da molécula do Bromosafrol

| <i>FREQUÊNCIA (cm⁻¹)</i> | <i>INTENSIDADE</i> | <i>VIBRAÇÃO</i> | <i>ESTIRAMENTO</i> |
|-------------------------------------|--------------------|-----------------|--|
| 1069,7 | 146,5 | Simétrico | O ₃ -C ₅ -O ₄ |
| 1276,7 | 282,1 | Tesoura | C ₂ -C ₆ |
| 1522,3 | 222,1 | Tesoura | H ₁₃ -C ₅ -H ₁₄ |
| 3010,1 | 155,9 | Assimétrico | C ₅ -H ₁₄ |
| 3132,9 | 142,2 | Assimétrico | C ₅ -H ₁₃ |

Figura 5. Espectro da molécula do Bromosafrol.

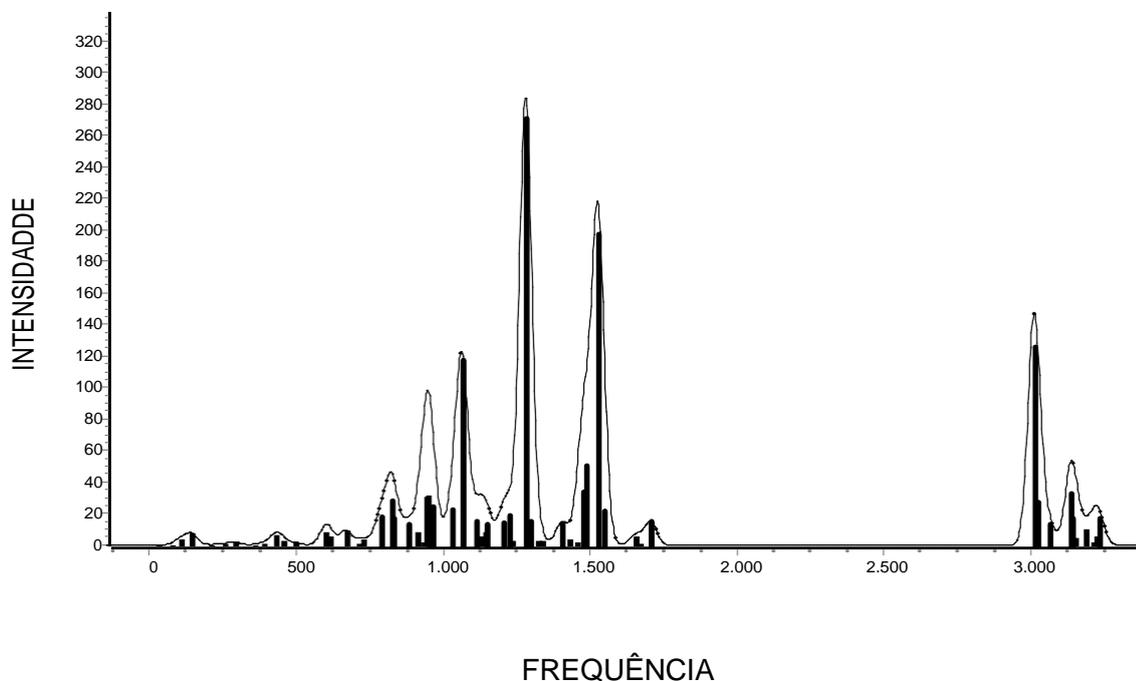
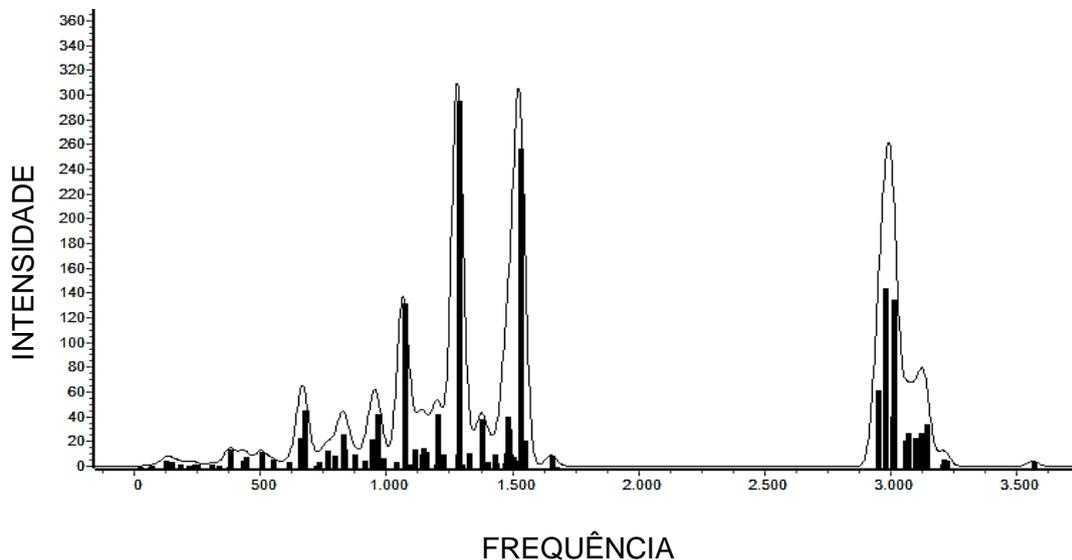


Tabela 12. Intensidade IR da molécula do MDMA

| <i>FREQUÊNCIA (cm⁻¹)</i> | <i>INTENSIDADE</i> | <i>VIBRAÇÃO</i> | <i>ESTIRAMENTO</i> |
|-------------------------------------|--------------------|-----------------|---|
| 1058,9 | 136,2 | Simétrico | O ₃ -C ₅ -O ₄ |
| 1279,6 | 311,1 | Tesoura | C ₂ -C ₆ |
| 1528,6 | 306,0 | Tesoura | H ₂₇ -C ₂₅ -H ₂₈ |
| 2988,6 | 261,3 | Assimétrico | H ₁₈ -C ₉ -H ₁₉ |
| 3124,4 | 281,1 | Assimétrico | H ₂₈ -C ₂₅ -H ₂₆ |

Figura 6. Espectro da molécula do MDMA.



São apresentadas na Tabela 10, os principais picos do espectros de IR para a molécula do Safrol. Observa-se o principal pico em $1285,1 \text{ cm}^{-1}$, o qual possui intensidade de 281, 8, e que corresponde à vibração de tesoura nos átomos $\text{C}_1\text{-H}_{11}$. Para $1527,8 \text{ cm}^{-1}$, o segundo maior pico e com 217,6 de intensidade, corresponde ao modo de vibração dobramento angular (tesoura) nos átomos $\text{H}_{13}\text{-C}_5\text{-H}_{14}$; o terceiro maior pico, observado em $3012,19 \text{ cm}^{-1}$ com intensidade 146,9, e corresponde por fim ao estiramento assimétrico nos átomos $\text{C}_5\text{-H}_{14}$.

Apresentados na Tabela 11 as intensidades no IR da molécula Bromosafrol. Observa-se que os dados da Tabela 11 apresentam pequena diferença em relação aos dados da Tabela 10, sendo que os três principais picos, tiveram valores próximos com os da molécula do Safrol, tanto na intensidade, quanto na frequência. Por exemplo, em $1276,7 \text{ cm}^{-1}$, a qual possui intensidade 282,1, e que corresponde à vibração de tesoura nos átomos $\text{C}_2\text{-C}_6$; o segundo pico em $1522,3 \text{ cm}^{-1}$ e intensidade 222,1 corresponde ao modo de vibração dobramento angular; o terceiro pico em $3010,1 \text{ cm}^{-1}$ e intensidade 155,9, e corresponde ao modo de vibração assimétrico nos átomos $\text{C}_5\text{-H}_{14}$.

Os principais picos do espectro do IR de MDMA são apresentados na Tabela 12. Os principais picos em ordem decrescente são observados em $1279,6 \text{ cm}^{-1}$,

1528,6 cm^{-1} e 3134,4 cm^{-1} . Estes picos por sua vez tem as intensidades de 311,1, 306,0, e 281,1, e os dois primeiros correspondem à vibração de tesoura nos átomos C₂-C₆ e H₂₇-C₂₅-H₂₈ e o terceiro à vibração assimétrica entre os átomos H₂₈-C₂₅-H₂₆.

4.5) ESPECTRO NO UV-VISÍVEL

A espectroscopia no ultravioleta (UV-vísivel) envolve a espectroscopia de fótons (espectrofotometria). Ela utiliza luz na faixa do visível, do ultravioleta (UV) próximo e do infravermelho. Nas faixas de energias correspondentes ao UV, na região de comprimento de onda 100nm até 400nm, as moléculas sofrem transições eletrônicas. Neste caso, a absorção da radiação na faixa do ultravioleta faz com que um elétron, por exemplo, seja promovido a partir de um orbital ocupado para um orbital desocupado de maior energia. Nestas transições, os elétrons de valência são promovidos de seu estado fundamental para o estado de maior energia (estado excitado). Em geral, a transição mais provável é do orbital molecular ocupado de maior energia (HOMO, *Highest Occupied Molecular Orbital*) orbital molecular desocupado de mais baixa energia (LUMO, *Lowest Unoccupied Molecular Orbital*) (PAIVA; LAMPMAN; KRIZ; VYVYAN, 2015).

Tabela 13. Transições eletrônicas da molécula do Safrol

| TRANSIÇÃO | λ (nm) | FORÇA DO OSCILADOR |
|-----------------|----------------|--------------------|
| HOMO-1 → LUMO+1 | 200,27 | 0,6302 |
| HOMO → LUMO +3 | 207,43 | 0,1147 |
| HOMO → LUMO +1 | 238,68 | 0.1046 |
| HOMO → LUMO | 272,90 | 0,0931 |

Figura 7. Espectro do UV-vísivel da molécula do Safrol

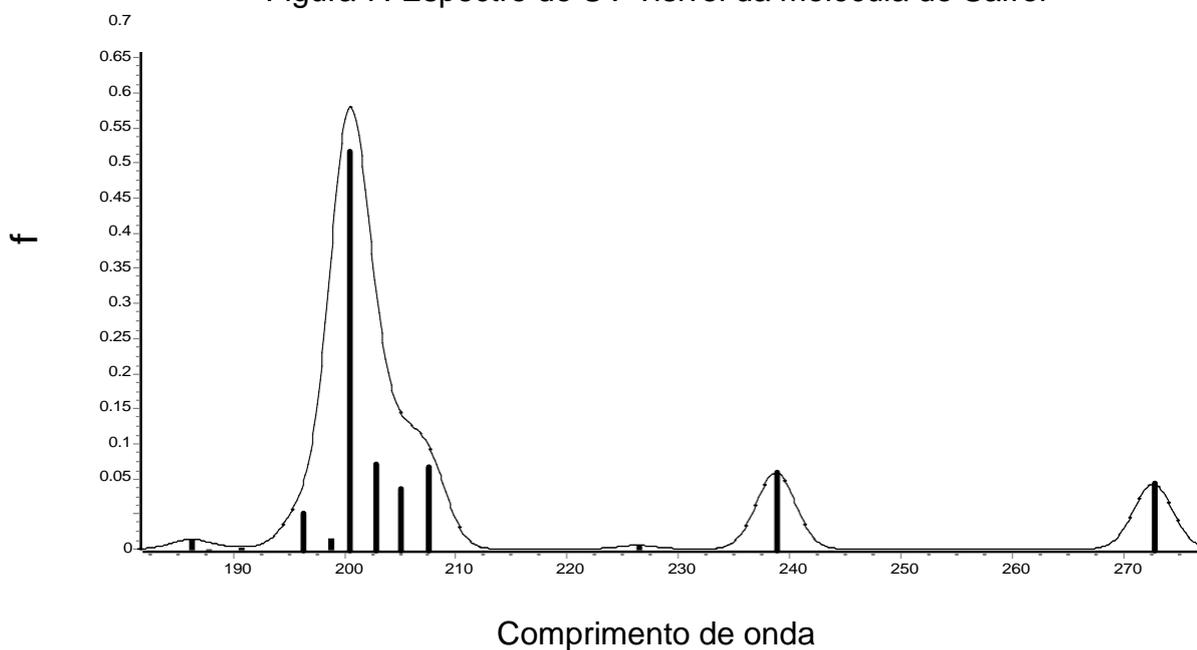


Tabela 14. Transições eletrônicas da molécula do Bromosafrol (R)

| TRANSIÇÃO | λ (nm) | FORÇA DO OSCILADOR |
|----------------------------|----------------|--------------------|
| HOMO -2 \rightarrow HOMO | 238,39 | 0,0106 |
| HOMO -1 \rightarrow LUMO | 263,25 | 0,0244 |
| HOMO \rightarrow LUMO | 276,06 | 0,0644 |
| HOMO -1 \rightarrow HOMO | 300,03 | 0,0295 |

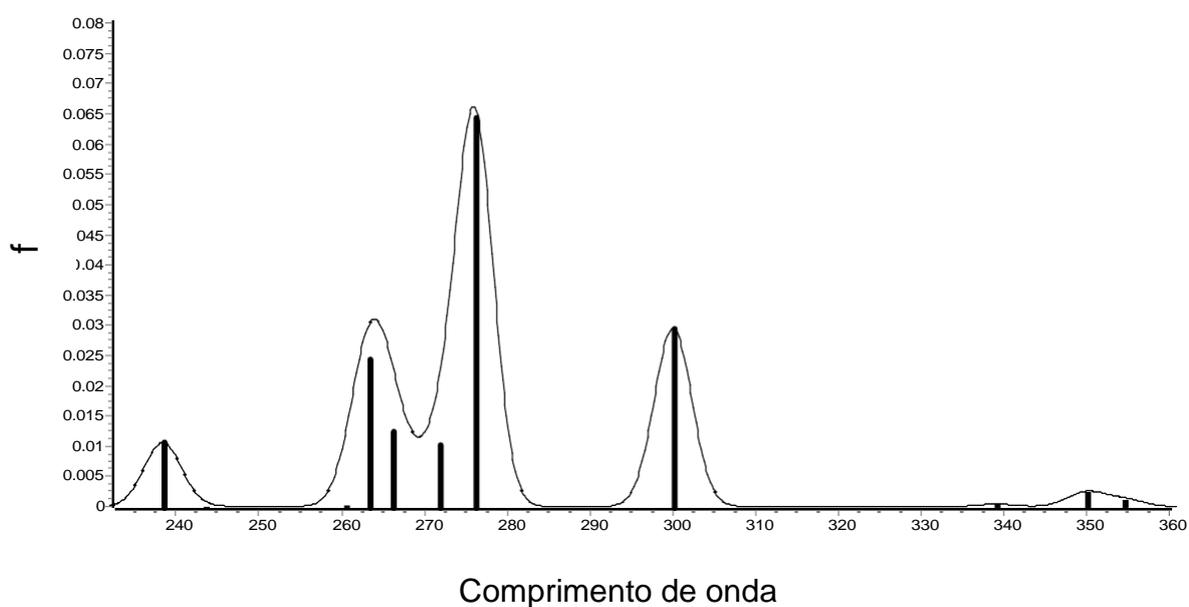


Figura 8. Espectro do UV-vísivel da molécula do Bromosafrol (R).

Tabela 15. Transições eletrônicas do MDMA (R)

| TRANSIÇÃO | λ (nm) | FORÇA DO OSCILADOR |
|--------------------------------|----------------|--------------------|
| HOMO -1 \longrightarrow LUMO | 271,46 | 0,0857 |
| HOMO \longrightarrow LUMO+6 | 306,75 | 0,0146 |
| HOMO \longrightarrow LUMO +4 | 328,66 | 0,0189 |
| HOMO \longrightarrow LUMO +1 | 424,11 | 0,0224 |

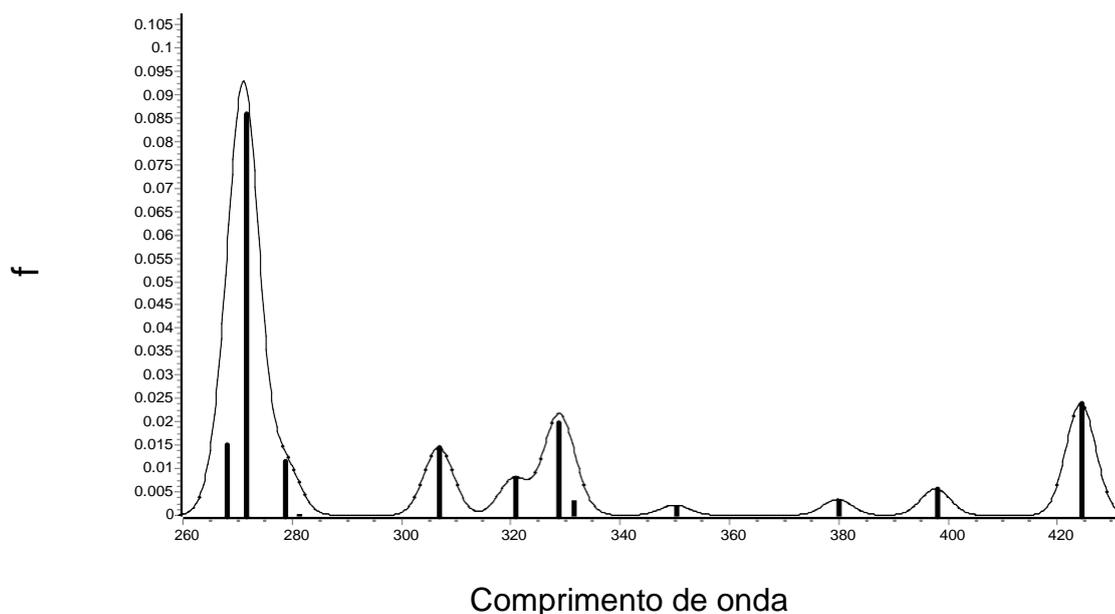


Figura 9. Espectro do UV-vísivel da molécula do MDMA (R)

Tabela 16. Transições eletrônicas do Bromosafrol (S)

| TRANSIÇÃO | λ (nm) | FORÇA DO OSCILADOR |
|-----------------------------------|----------------|--------------------|
| HOMO -1 \longrightarrow LUMO +2 | 197,27 | 0,6851 |
| HOMO -1 \longrightarrow LUMO | 201,06 | 0,1930 |
| HOMO \longrightarrow LUMO+2 | 239,74 | 0,0917 |
| HOMO \longrightarrow LUMO | 271,19 | 0,0901 |

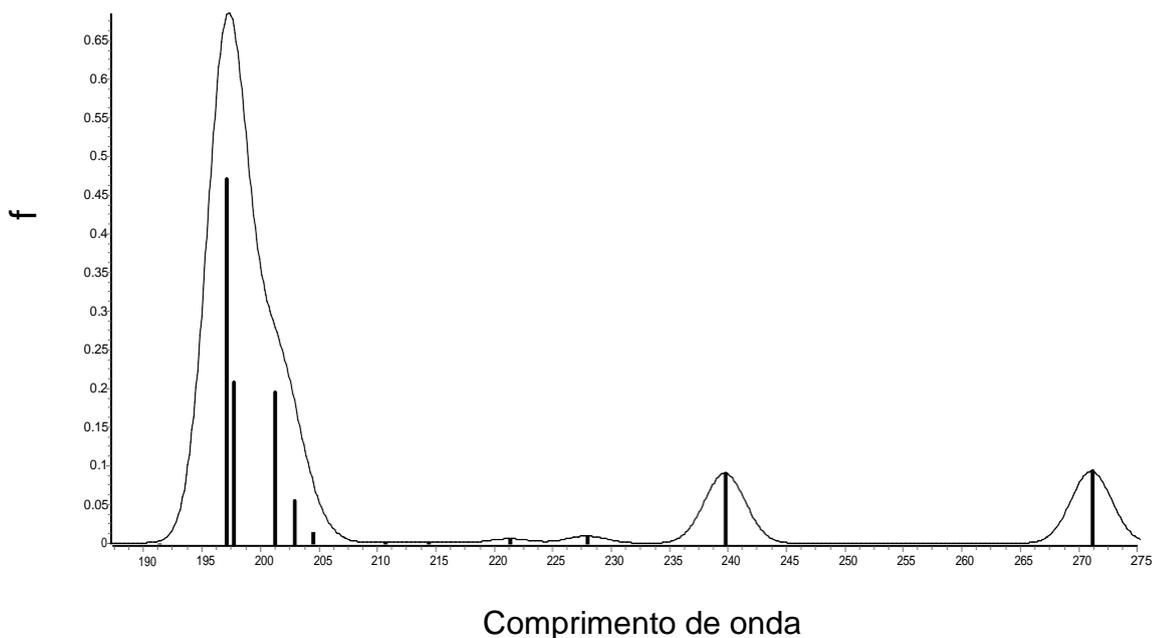


Figura 10. Espectro do UV-vísivel da molécula do Bromosafrol (S).

Tabela 17. Transições eletrônicas do MDMA (S)

| TRANSIÇÃO | λ (nm) | FORÇA DO OSCILADOR |
|----------------------------|----------------|--------------------|
| HOMO -2 \rightarrow LUMO | 202,19 | 0,2125 |
| HOMO \rightarrow LUMO +2 | 236,88 | 0,0697 |
| HOMO \rightarrow LUMO +1 | 244,16 | 0,0316 |
| HOMO \rightarrow LUMO | 274,04 | 0,0923 |

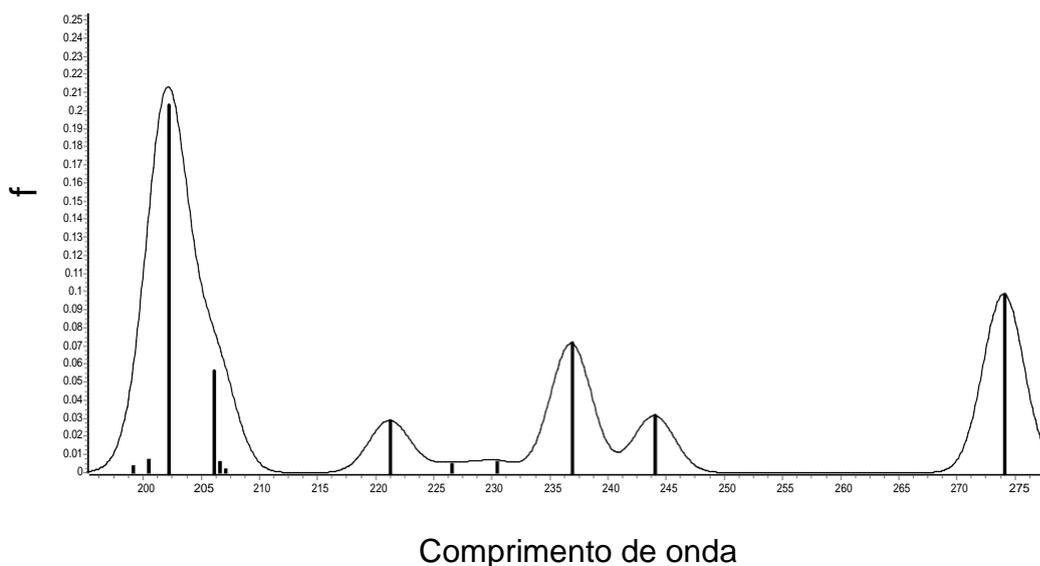


Figura 11. Espectro do UV-vísivel da molécula do MDMA (S).

As principais transições eletrônicas para a molécula de safrol são apresentadas na Tabela 13. A transição mais intensa, de força de oscilador de

0,6302 é observada em 276,05 nm, correspondendo à transição HOMO-1 para o LUMO +1. As transições eletrônicas para a molécula do Bromosafrol (R) são apresentadas na Tabela 14, sendo a transição mais intensa, de força de oscilador 0,0644 é observada em 276,06 nm, correspondendo à transição HOMO para LUMO.

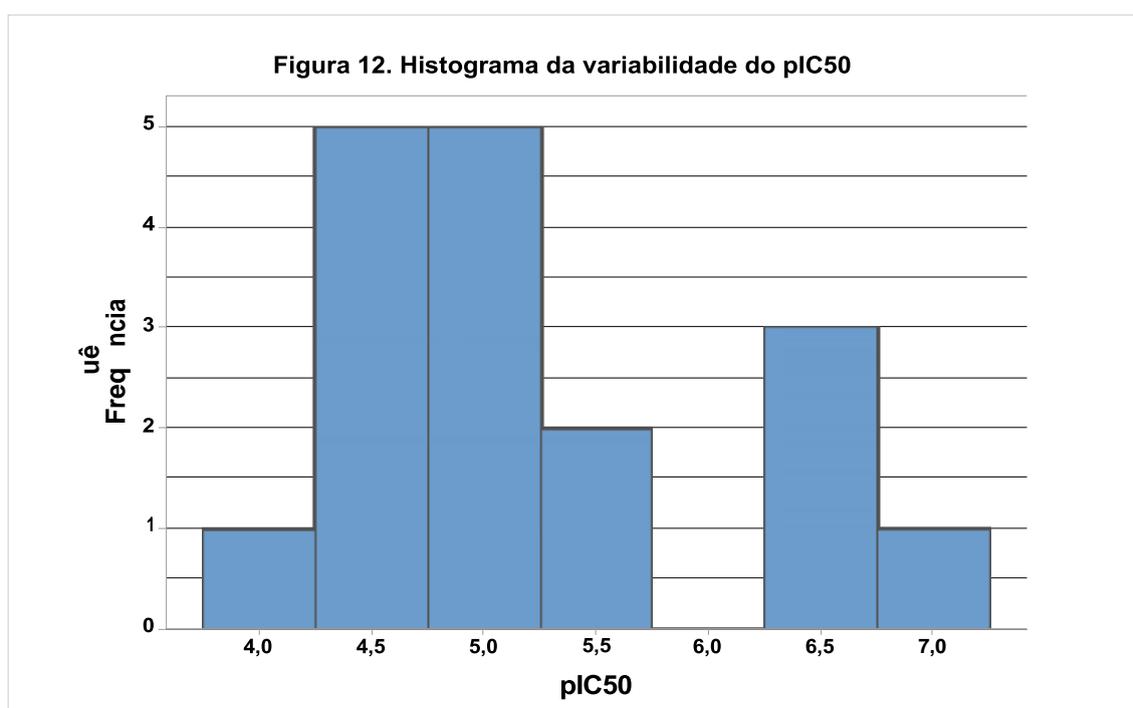
Apresentada na Tabela 15 as transições eletrônicas para a molécula do MDMA (R), sendo a força do oscilador de 0,0857 é observada em 271,46 nm, correspondendo a transição HOMO-1 para LUMO sendo a mais intensa. As transições eletrônicas da molécula do Bromosafrol (S) são apresentadas na Tabela 16, sendo a mais intensa, de força de oscilador 0,6851, observada em 197,27 nm e corresponde a transição HOMO-1 para LUMO+2. Por fim, apresentadas na Tabela 17, as principais transições eletrônicas da molécula do MDMA (S), sendo a mais intensa, de força de oscilador 0,2125, observada em 202,19 nm e correspondendo a transição HOMO-2 para LUMO.

4.6) QSAR (*Quantitative Structure-Activity Relationships*)

4.6.1) Do modelo QSAR

4.6.2) Variabilidade do pIC₅₀

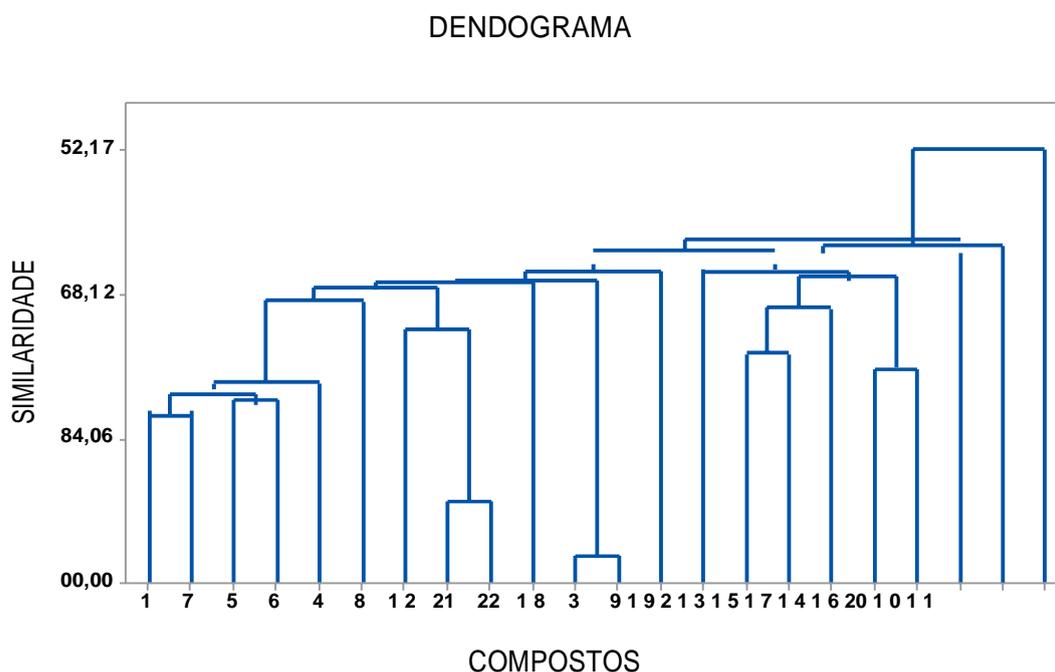
Para a construção de um modelo QSAR válido é necessário que apresentem uma boa variabilidade dos valores de atividade, variabilidade de no mínimo duas casas logarítmicas (GAUDIO; ZANDONADE, 2001). Portanto o grupo de derivados da molécula da anfetamina e da molécula do MDMA são capazes de gerar um modelo QSAR altamente preditiva, já que a variabilidade das atividades dos compostos são de quatro (4) casas logarítmicas (Figura 12) bem superior ao valor exigido pela literatura.



4.6.3) Seleção do conjunto treinamento e teste

A seleção do conjunto treinamento (80%) e teste (20%) foi feita através do dendograma (Figura 13) de forma aleatória, mas levando em consideração a similaridade, sabendo apenas os valores de atividade biológicas dos compostos, logo, como conjunto treinamento: cp1, cp2, cp3, cp4, cp6, cp7, cp8, cp10, cp14, cp19, cp20, cp22, cp25, cp27, cp29, cp30, cp31. O conjunto teste é composto por: cp5, cp9, cp12, cp13 e cp14.

Figura 13. Dendograma para a seleção dos conjunto treinamento e teste.



4.6.4) Cálculo dos descritores

Foi realizado o corte pela correlação de $\pm 0,3$ em relação à atividade biológica. Após, o corte pela correlação de 1024 descritores, foram eliminados descritores que só possuíam valor igual a 0 ou invariante, restando então 542 descritores, que após o QSAR *Modeling*, chegou-se a uma matriz de 15 descritores e 3 variáveis latentes. A utilização do programa BuildQSAR possibilitou a redução a 5 descritores, estes utilizados para gerar o modelo.

Os cinco descritores obtidos pela busca sistemática e posteriormente avaliados de acordo com os melhores parâmetros estatísticos, como: melhor ajuste (R^2), Q_{LOO}^2 , menores erros de predição (PRESS), foram submetidos à validação cruzada no programa QSAR *Modeling*, com a separação dos 22 compostos em conjunto treinamento e teste.

A Equação 29 apresenta o melhor modelo de regressão obtido para o conjunto treinamento de acordo com a validação cruzada e a Tabela 18 apresenta os valores de cada descritor para os 17 compostos utilizados para gerar o modelo, a partir do método PLS.

Tabela 18. Descritores selecionados para construção do modelo.

| COMPOSTOS | Dv | ATSC6c | VE2_D | TDB6s | E3m | pIC₅₀ |
|------------------|-----------|---------------|--------------|--------------|------------|-------------------------|
| <i>Cp1</i> | 0,871039 | -0,115532 | 0,0038163 | 10,8594 | 0,104527 | 5,69897 |
| <i>Cp2</i> | 1,00681 | -0,029640 | 0,0103291 | 12,9143 | 0,0940296 | 4,30103 |
| <i>Cp3</i> | 0,996706 | -0,059966 | 0,0064251 | 10,5026 | 0,0820671 | 4,95861 |
| <i>Cp4</i> | 0,753437 | -0,042116 | 0,0014295 | 10,0858 | 0,0943927 | 7 |
| <i>Cp6</i> | 0,872917 | -0,047994 | 0,0 | 9,75836 | 0,109021 | 6,39794 |
| <i>Cp7</i> | 0,831030 | -0,067023 | 0,0014295 | 10,8582 | 0,107307 | 6,69897 |
| <i>Cp8</i> | 0,830578 | -0,061409 | 0,0027077 | 10,8548 | 0,160853 | 6,52288 |
| <i>Cp10</i> | 0,903339 | 0,128507 | 0,0077649 | 11,7444 | 0,120576 | 4,69897 |
| <i>Cp14</i> | 0,755133 | -0,026373 | 0,0056535 | 12,7872 | 0,0603956 | 5,29243 |
| <i>Cp19</i> | 0,940511 | -0,000220 | 0,0072263 | 12,9718 | 0,0384032 | 4 |
| <i>Cp20</i> | 0,825809 | 0,0505274 | 0,0072263 | 12,4037 | 0,0723483 | 4,61979 |
| <i>Cp22</i> | 1,03555 | 0,0204388 | 0,0072263 | 12,2926 | 0,0492977 | 4,36653 |
| <i>Cp25</i> | 0,917750 | -0,194839 | 0,0058942 | 11,9149 | 0,0727692 | 4,88606 |
| <i>Cp27</i> | 0,981141 | -0,078356 | 0,0021218 | 12,7474 | 0,0832583 | 4,88606 |
| <i>Cp29</i> | 0,890234 | -0,106167 | 0,0111343 | 11,6198 | 0,0629664 | 5,20066 |
| <i>Cp30</i> | 0,822879 | -0,085911 | 0,0014295 | 13,2347 | 0,0922874 | 4,52288 |
| <i>Cp31</i> | 0,780907 | -0,085911 | 0,0014295 | 13,2267 | 0,0969106 | 5,03152 |

$$IC_{50} = - (3,6848) DV - (1,3355) ATSC6c - (42,6295) VE2-D - (0,500) TDB6S + (3,6848) E3m. \quad (29)$$

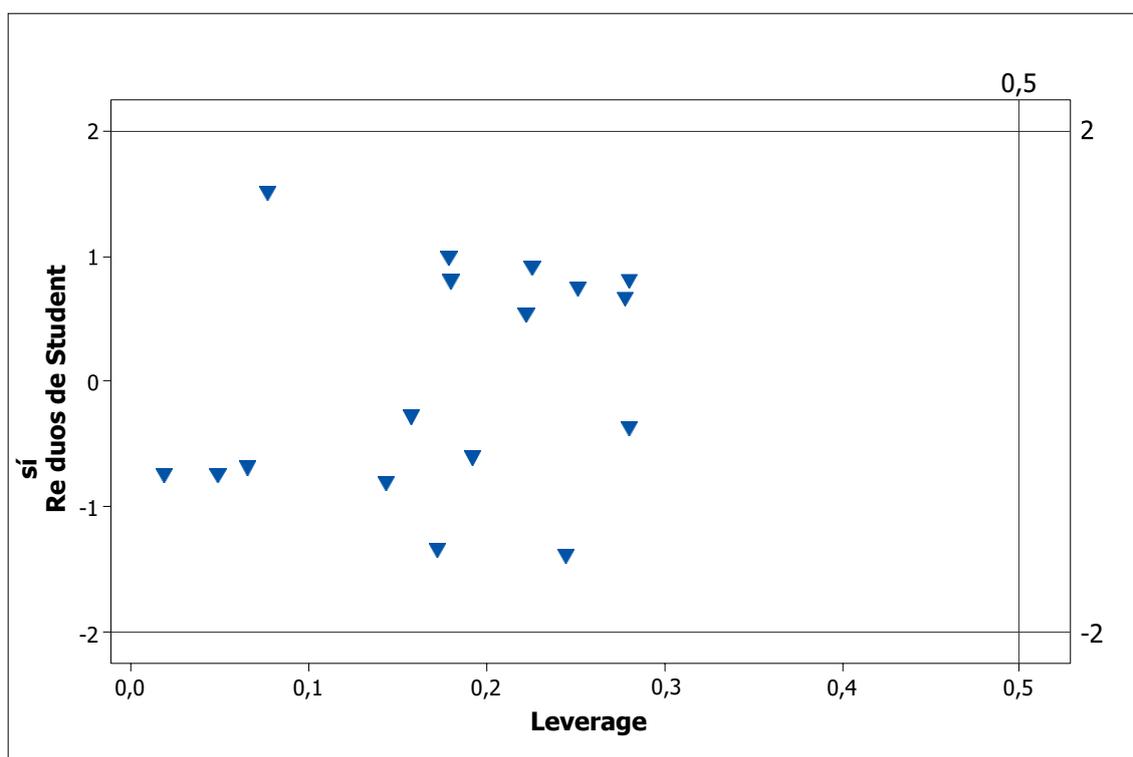
O modelo foi selecionado pelo método de seleção ordenada de Predição (OPS), utilizando o Q_{LOO}^2 e a partir da análise do resíduos *Student* em função do *Leverage*, apresentado na Figura 14, foi observado a ausência de compostos com comportamentos anômalos (*Outliers*).

Na Tabela 19 pode-se observar a relação negativa entre os descritores DV, ATSC6c, VE2_D e TDB6s com a atividade biológica e a relação positiva do descritor E3m com a atividade dos compostos.

Tabela 19. Correlação dos descritores e o vetor de regressão.

| <i>DESCRITORES</i> | <i>r</i> | <i>VETOR DE REGRESSÃO</i> |
|--------------------|----------|---------------------------|
| <i>DV</i> | -0,556 | - 3,6848 |
| <i>ATSC6c</i> | -0,243 | -1,3355 |
| <i>VE2_D</i> | -0,611 | -42,6295 |
| <i>TDB6S</i> | -0,784 | -0,5 |
| <i>E3m</i> | 0,592 | 3,9488 |

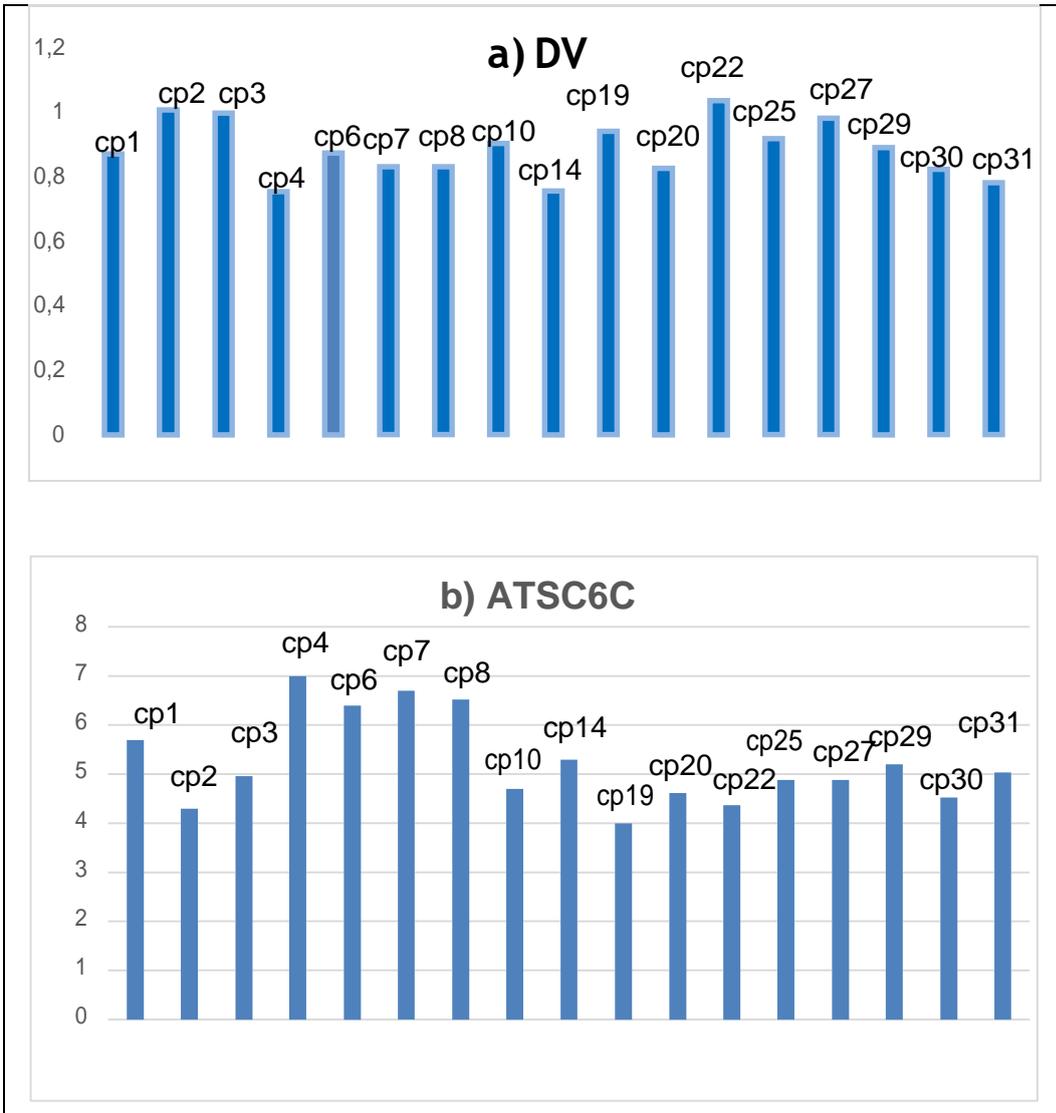
Figura 14. Gráfico de detecção de *Outliers*.

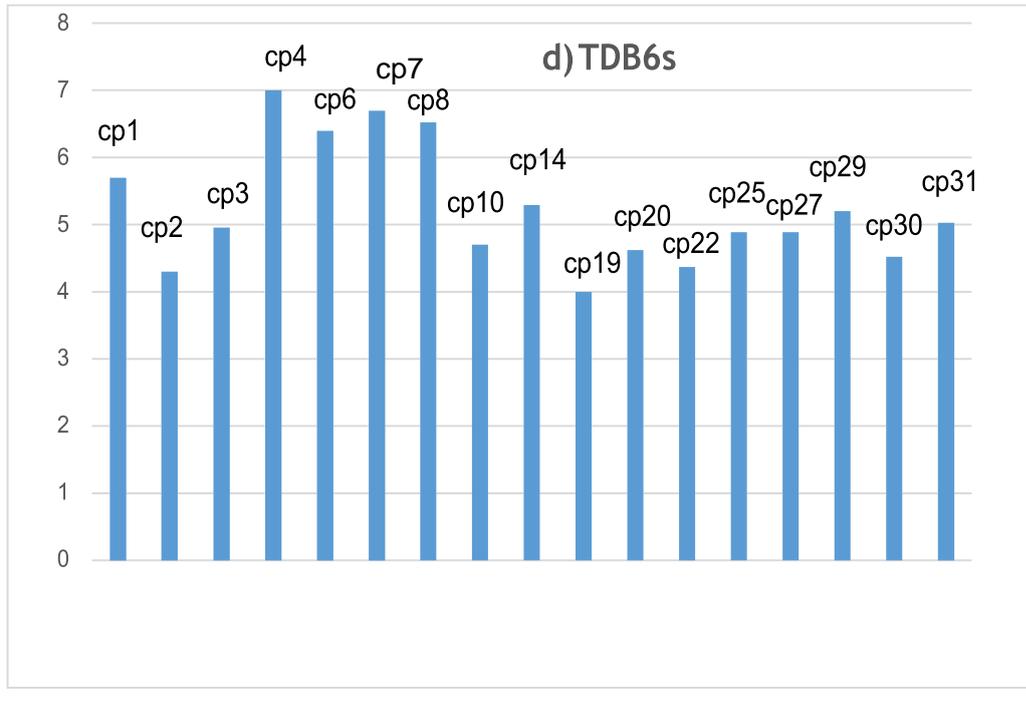
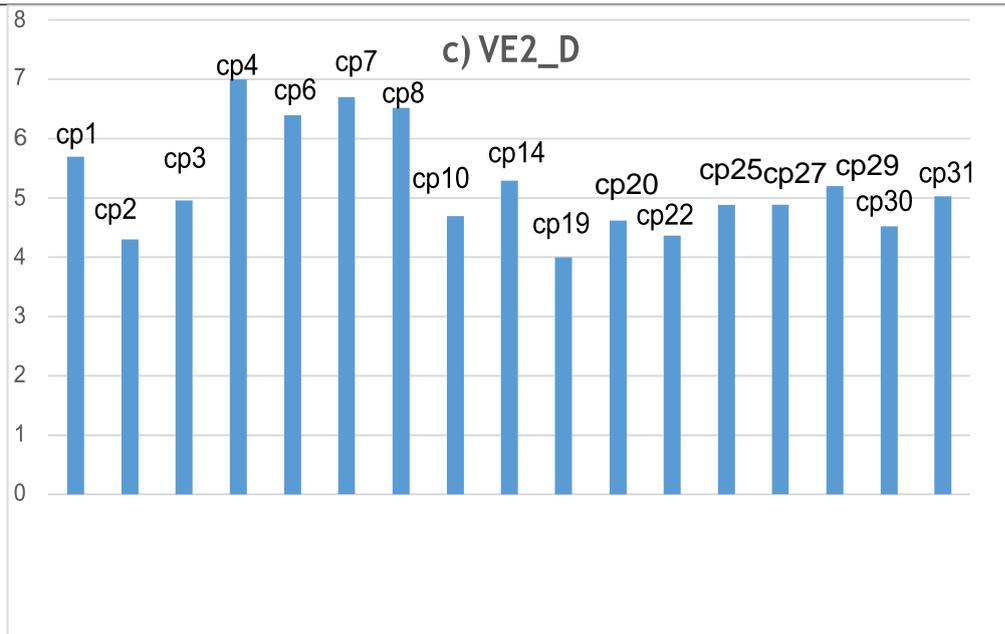


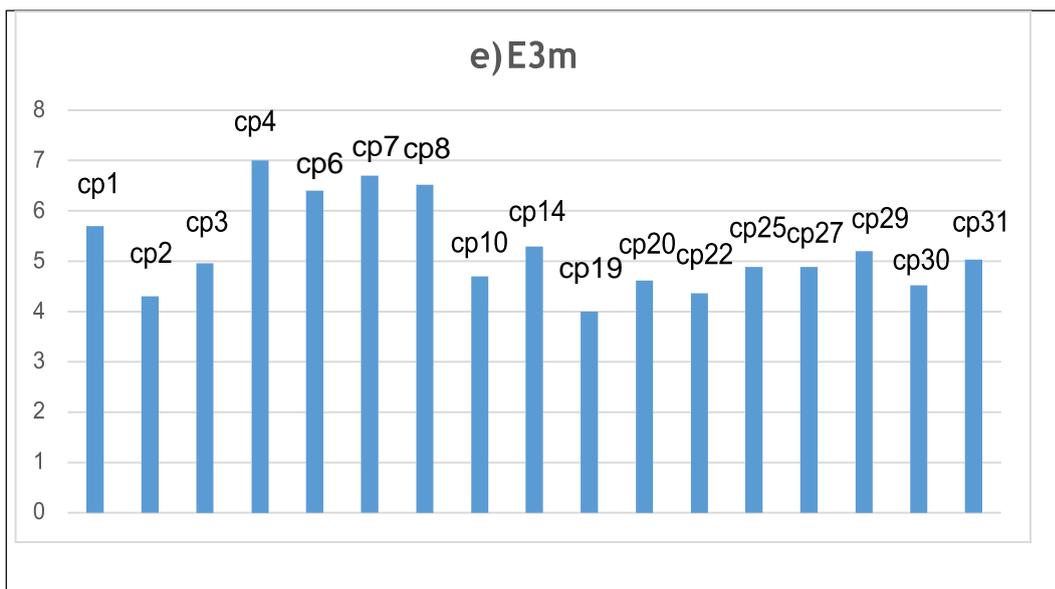
Na Figura 14 observa-se que esses compostos possuem resíduos dentro da faixa de Resíduos de *Student* de $\pm 0,2$, portanto não possuem amostras anômalas (*Outliers*).

Os cinco descritores selecionados todos foram obtidos pelo programa PADEL (*DV*, *ATSC6c*, *VE2_D*, *TDB6s* e *E3m*) (YAP, 2011). As contribuições de cada propriedade selecionada para descrição de atividade biológica dos derivados da anfetamina e da molécula do MDMA são observados na Figura 15.

Figura 15. Histograma de contribuição dos descritores selecionados. a) DV; b) ATSC6c; c) VE2_D; d) TDB6s; e) E3m.







O VE2_D, é um descritor topológico que significa a distância entre dois átomos, ou seja, entre as ligações covalentes entre eles, a distância entre dois átomos numa molécula representada em duas dimensões são as menores possíveis (PUZYN; LESZCZYNSKI; CRONIN, 2010). Então quando menor a distância, maior a atividade biológica, na Figura 15c, observa-se alta valor da atividade nos composto deste descritor, podemos confirmar na Equação 29, a alta contribuição do VE2-D.

O descritor DV, é um descritor topológico, que mede a distância do volume entre dois átomos (PUZYN; LESZCZYNSKI; CRONIN, 2010). Portanto, quanto maior a distância do volume, menor a atividade biológica, na Figura 15a, observa-se baixa atividade biológica deste descritor, assim como pouca contribuição na equação do modelo de regressão.

Ainda o descritor E3m é um descritor WHIN (Weighted Holistic Invariant Molecular) que tenta capturar as informações relevantes em 3 dimensões, com relação, respectivamente ao tamanho, forma, simetria e distribuição dos átomos (PUZYN; LESZCZYNSKI; CRONIN, 2010). O descritor E3m, está relacionado ao tamanho (massa) dos átomos, ou seja, quanto maior o valor da massa da molécula, maior será a atividade biológica, na Figura 15e, os compostos apresentam alta atividade biológica e na Equação 29 ele apresenta contribuição positiva.

Por fim, temos os descritores ATSC6c e TDBS6. O ATSC6c (estrutura topológica de Broto-Moreau) é um descritor de Autocorrelação 2D, ele mede a distância topológica entre 6 átomos (BROTO; MOREAU;1984), quanto menor a distância, maior será a atividade biológica, na figura 15b, pode-se observar alta atividade biológica, porém na Equação 29 ele tem pouquíssima contribuição. O descritor TDB6s (estrutura topológica de Broto-Moreau) é um descritor topológico tridimensional baseado em distâncias (BROTO; MOREAU;1984), novamente quanto menor a distância, maior o valor de atividade biológica, como podemos ver na Figura 15d, porém na Equação de regressão, a contribuição dele foi mínima.

Os descritores selecionados apresentaram um grau de ajuste $R^2 = 0,886$ e de preditividade $Q^2 = 0,741$, indicando que tais propriedades foram capazes de explicar 86,6% e prever 74,1% da variância total. Os parâmetros da validação interna apresentaram valores acima do recomendado pela literatura, $R^2 > 0,6$ e $Q^2 > 0,5$ (GAUDIO; ZANDONADE, 2001).

4.6.5) Conjunto treinamento (Validação Interna)

Na Tabela 20 estão listados os parâmetros da validação interna para o conjunto treinamento.

Tabela 20. Resultados dos parâmetros estatísticos da validação interna para *Leave-One Out*.

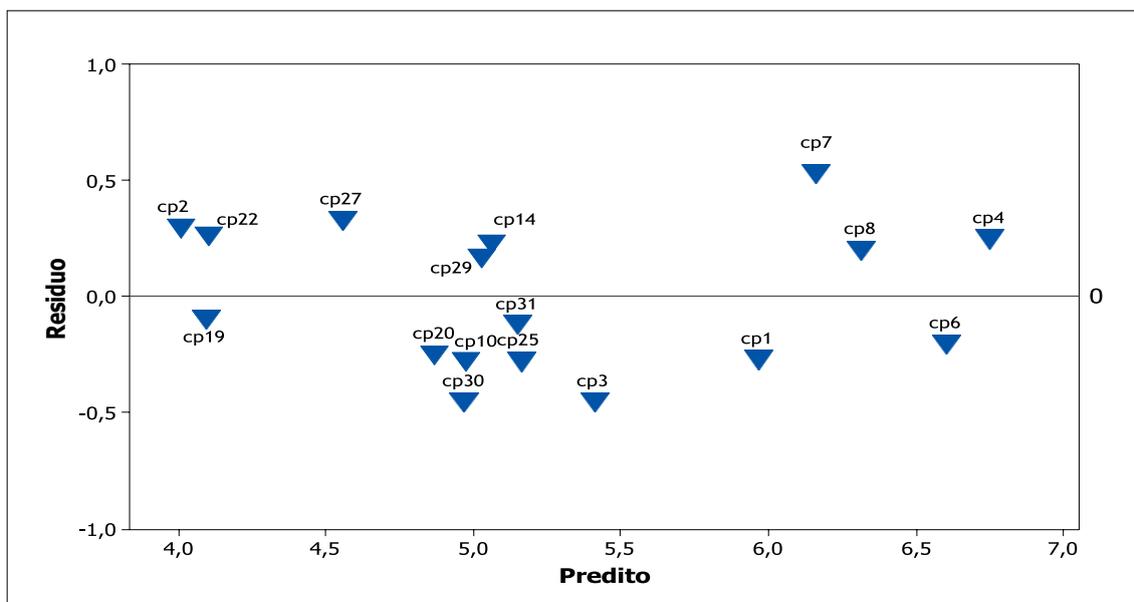
| PARÂMETROS | VL1 | VL2 | VL3 |
|-------------------|------------|------------|------------|
| SEV | 0,443 | 0,457 | 0,447 |
| SEC | 0,368 | 0,303 | 0,296 |
| Q^2 | 0,746 | 0,729 | 0,741 |
| R^2 | 0,824 | 0,881 | 0,886 |
| $PRESS_{Val}$ | 3,340 | 3,558 | 3,403 |
| $PRESS_{cal}$ | 2,308 | 1,561 | 1,494 |
| $F(n, n-k-1)$ | | | 30,56 |
| SSy | | | 14,196 |
| R^2 | | | 0,866 |

Os desvios padrão da validação e calibração, respectivamente (SEV, *Standard Error of Validation* e SEC, *standard Error of Calibration*) apresentaram melhor qualidade estatística da validação interna quanto menores os valores, possui um desvio pequeno do valor experimental (GAUDIO; ZANDONADE, 2001).

De acordo com Tabela 20, percebe-se que a soma dos quadrados dos resíduos de predição da validação ($PRESS_{val}$, *Predictive Residual Sum of Squares of Validation*) determina que quanto menor a diferença entre o valor experimental e o predito, maior é capacidade de predição do modelo. Então, pode se afirmar que o modelo de regressão é satisfatório, pois o valor do PRESS é baixo e, sendo assim, é mais baixo que o valor em relação ao valor de referência SSy soma dos quadrados do vetor y (SSy , *Sum of Squares*). Observe-se a mesma situação em relação ao $PRESS_{cal}$, quanto menor o valor do $PRESS_{cal}$ mais ajustado é o modelo (GAUDIO; ZANDONADE, 2001).

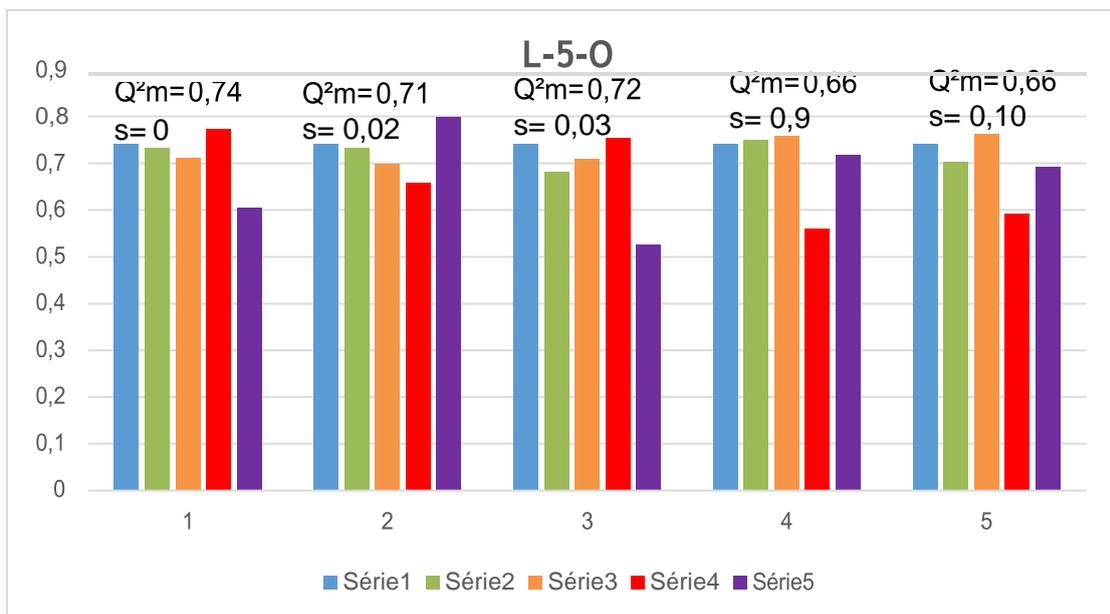
Na Figura 16, gráfico de dispersão por resíduo, observa-se que os valores preditos de atividade biológica estão próximos dos valores de atividade experimental determinados por Scorza e colaboradores, confirmando a confiabilidade do modelo.

Figura 16. Gráfico de dispersão por resíduo



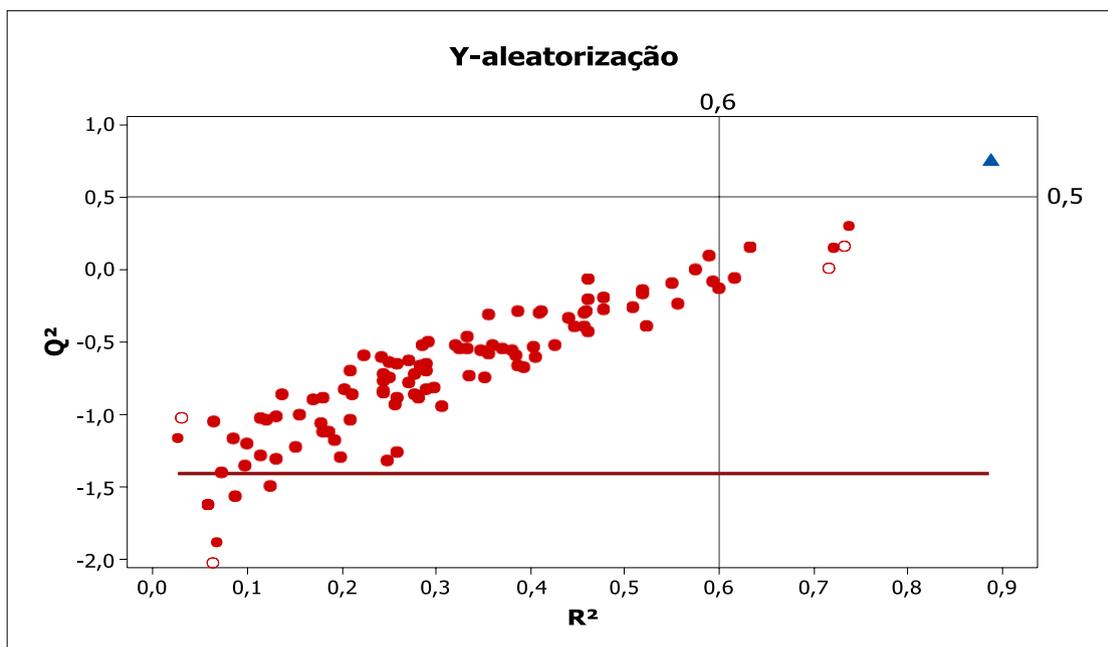
O gráfico do *Leave-N-Out* (Figura 17) que significa deixar n amostras de fora, o N varia de 1 até 5, para determinar a robustez do modelo matemático foi realizado em triplicata, onde observa-se baixa alteração no seu valor de Q^2 e baixo desvio padrão (s), confirmando, portanto, que o modelo construído pelo método PLS e algoritmo OPS possui boa capacidade preditiva, ou seja, é um modelo robusto.

Figura 17. Histograma do *Leav-N-Out* (L5O)



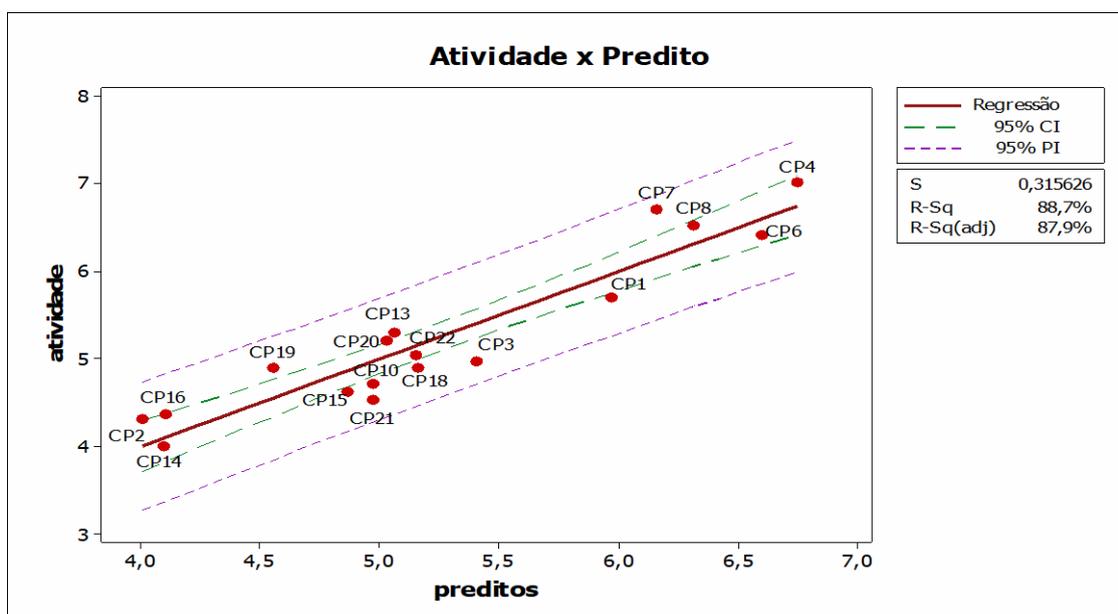
Na Figura 18 é apresentado o resultado do teste de aleatorização de y que denota que o modelo não apresenta correlação ao acaso, pois os valores obtido na correlação de Pearson contra R^2 e Q_{LOO}^2 do modelo obtido, após a randomização, ficou dentro dos valores de referência determinado pela literatura, ou seja, $R^2 > 0,6$ e $Q^2 > 0,5$, altamente ajustado e preditivo (GAUDIO; ZANDONADE, 2001).

Figura 18. Resultados obtidos para a Y-aleatorização



A Figura19 (gráfico de atividade x predito) ilustra os valores da atividade e valores dos preditos dos compostos, verifica-se então que o modelo construído, tem bom ajuste e boa preditividade, pois os compostos estão dentro do intervalo de confiança (CI), ou seja alinhados.

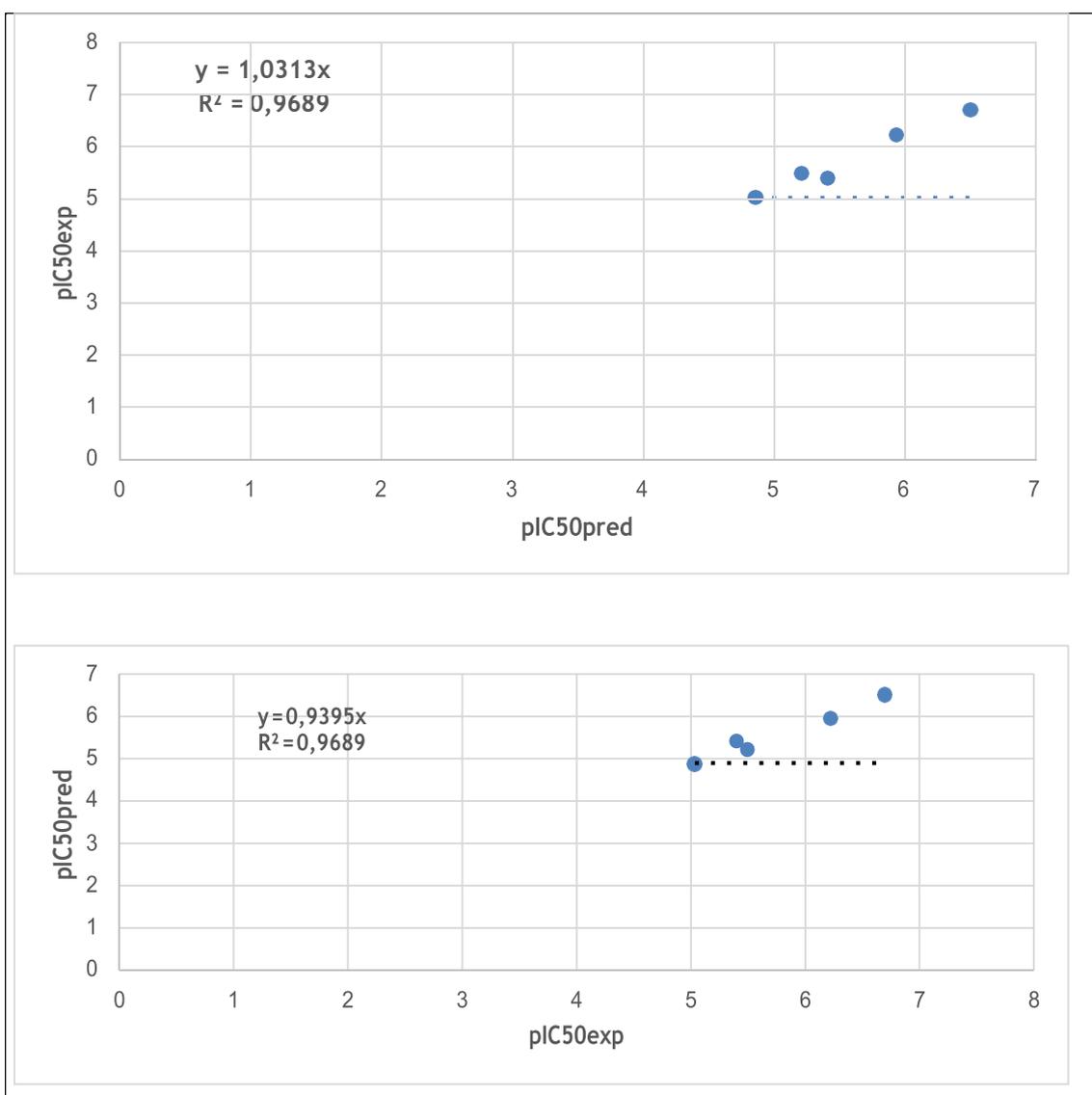
Figura 19: Gráfico de atividade e preditos.



4.6.6) Conjunto teste

No conjunto teste foi utilizado 5 moléculas apresentadas na Tabela 1, cp5, cp9, cp12, cp13, cp24 essas moléculas foram selecionadas aleatoriamente, o conjunto teste é utilizado para confirmar a confiabilidade do modelo. Na Figura 20 são apresentados os gráficos de pIC50 experimental em função do predito e predito em função do experimental, respectivamente.

Figura 20. Gráficos do conjunto teste.



4.6.7) Validação externa

A Tabela 21 apresenta os valores dos descritores selecionados e do pIC_{50} calculado no presente trabalho dos compostos que Scorza e colaboradores não determinaram valor de atividade biológica. Após ter sido realizado o cálculo de descritores, os valores foram substituídos na Equação 29 e assim foi determinado o pIC_{50} dos compostos cp11, cp15, cp16, cp17, cp18, cp21, cp23 e cp26.

De acordo Scorza e colaboradores, algumas moléculas apresentaram baixo valor ou até mesmo nenhum dado para atividade, isso se deve aos grupos orgânicos ligantes da molécula da anfetamina, por o exemplo o composto cp17

(TMA-2), nesta molécula possui três grupos metóxi ligantes, esses grupos metóxi, causaram o desaparecimento total da atividade biológica, já na molécula cp21 (DON), além de tem grupo metóxi e um ligante NO_2 (nitro), foram observados que o NO_2 diminui a atividade, no composto cp26 (2- NO_2 -DMA) possui dois grupos metóxi e um ligante NO_2 , causando o total desaparecimento da atividade, tanto que o valor do pIC_{50} calculado foi - 1,19, ou seja, não existe atividade negativa. Então grupos metóxi, Nitro, trifluormetil, ou seja, grupos “volumosos” ligados a moléculas da anfetamina, diminui ou até mesmo elimina qualquer probabilidade do composto ser um possível inibidor da enzima MOA-A.

Portanto, como pode-se observar na Tabela 20 os valores de pIC_{50} calculado neste trabalho, confirmam o baixo valor de atividade determinado pela literatura, então são compostos que não inibem a enzima.

Tabela 21. Valores dos descritores e atividade biológica na validação externa

| COMPOSTO | Dv | ATSC6c | VE2_D | TDB6s | E3m | pIC_{50} |
|-----------------|-----------|---------------|--------------|--------------|------------|------------------------------|
| <i>Cp11</i> | 0,95005 | 0,05948 | 0,0046314 | 12,8064 | 0,080889 | 4,33 |
| <i>Cp15</i> | 0,89265 | 0,016373 | 0,0071128 | 21,0795 | 0,212761 | 0,88 |
| <i>Cp16</i> | 0,82658 | -0,09625 | 0,0058432 | 12,7773 | 0,097461 | 5,02 |
| <i>Cp17</i> | 0,80784 | -0,09042 | 0,0056535 | 13,8399 | 0,069816 | 4,45 |
| <i>Cp18</i> | 1,02104 | 0,199052 | 0,0098455 | 13,4633 | 0,182934 | 3,73 |
| <i>Cp21</i> | 0,83433 | -0,02956 | 0,0058432 | 18,1830 | 0,102401 | 2,22 |
| <i>Cp23</i> | 0,89781 | 0,011356 | 0,0072262 | 13,6229 | 0,071931 | 4,03 |
| <i>Cp26</i> | 0,82506 | 0,330025 | 0,0045486 | 24,6069 | 0,149353 | - 1,19 |

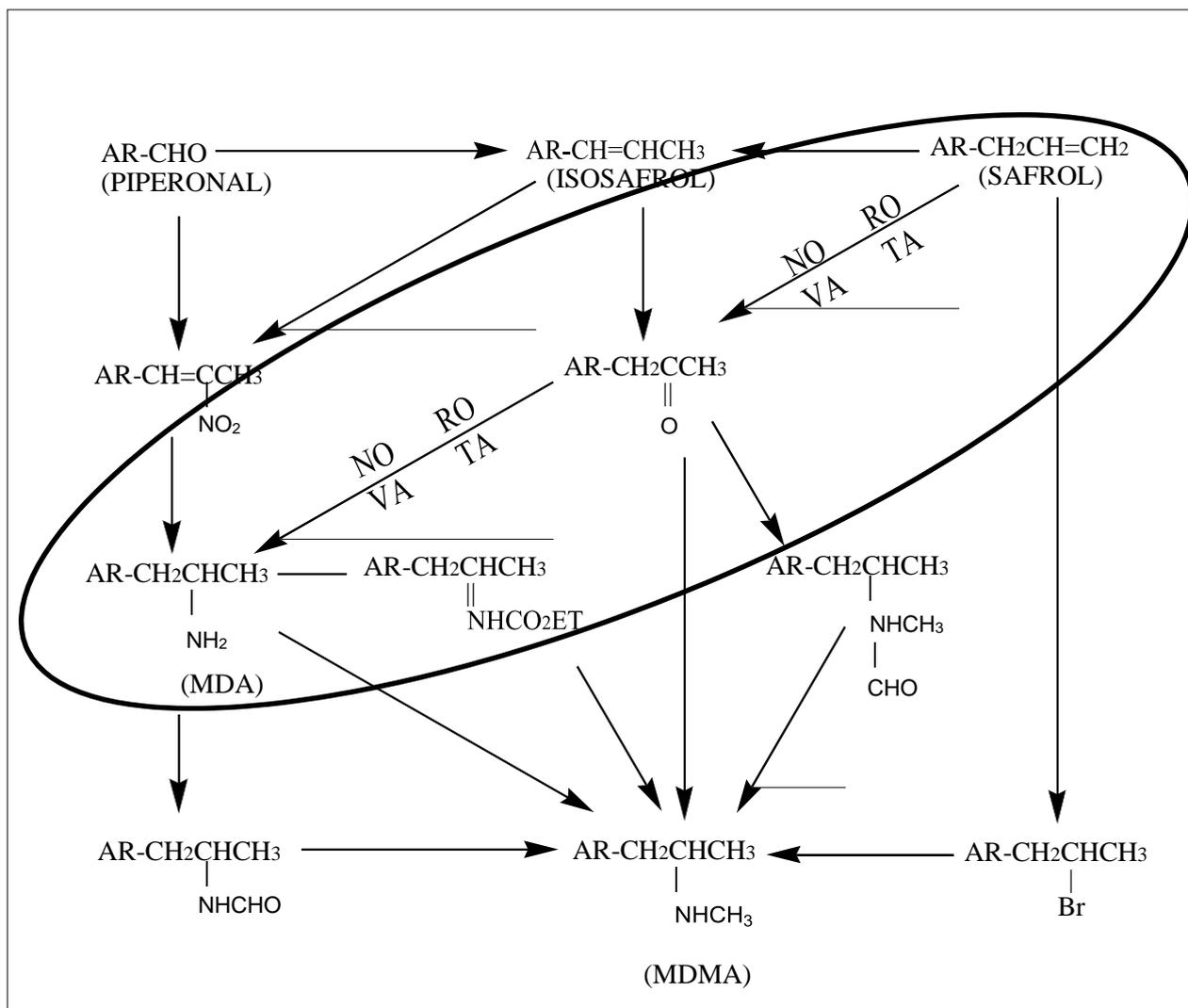
Por fim, através dos resultados obtidos no estudo do QSAR, e da equação do modelo (Equação 29) e dos descritores que possuem contribuição positiva e negativa para a atividade biológica e de acordo com a Figura 20 do gráfico de atividade e predito, onde o modelo apresentou 95% confiança.

A molécula do MDMA e de mais de 30 derivados da anfetamina sugerem que a equação gerada pelo modelo de regressão, apresentam alta variabilidade e caráter preditivo, pois os resultados obtidos neste trabalho, apresentam R^2 próximo de 0,866 e Q^2 próximo de 0,74. Essas informações confirmam a relação dessas moléculas, com a inibição da enzima monoamine oxidase (MOA-A), a qual catalisa a oxidação de aminas biogênicas e também como provável fármaco no tratamento de doenças neurológicas, como o mal de Parkinson e depressão.

4.7) A ROTA DE SÍNTESE ECONÔMICA E DE ALTO RENDIMENTO DE MDA.

A proposta de uma nova rota de síntese é apresentada na Figura 21, juntamente com as principais rotas reportadas na literatura. A nova rota consiste em etapas— a primeira, uma oxidação de alcenos para a produção de cetona e a segunda etapa, uma aminação redutiva de carbonila.

Figura 21. A nova rota proposta para a produção do MDA.



Fonte: BAIJU; GRAVEL; DORIS; NAMBOOTHIRI (2016)

A primeira etapa pode ser realizada a partir da oxidação de Wacker-Tsuji: A oxidação de Wacker (BAIJU; GRAVEL; DORIS; NAMBOOTHIRI, 2016) é um processo industrial comumente utilizado para produzir etanal a partir de eteno com a utilização de paládio como catalisador, oxigênio gasoso e cobre como catalisador. A reação de Wacker- Tsuji (BAIJU; GRAVEL; DORIS;

NAMBOOTHIRI, 2016), que é modificação da reação de Wacker, utiliza água como fonte de oxigênio e é uma oxidação de olefinas que utiliza especificamente paládio (II) e não precisa necessariamente de cobre como catalisador. A grande vantagem desta reação, além de produzir cetonas metílicas seguindo a regra de Markovnikov, é o alto rendimento em condições brandas.

Já a segunda etapa é uma aminação redutiva com aminas utilizando decaborano como catalisador em metanol. Esta reação também acontece em condições brandas e com rendimentos superiores a 90% em todos os casos estudados (BAE; LEE; CHO; JOON, 2000), mesmo na presença de aminas com caráter nucleofílico fraco como a 4-nitroanilina. Estas duas etapas em conjunto deverão ter rendimento maior do que a síntese reportada na literatura utilizando adição de halogenidreto e posterior adição de metilamina, com a grande vantagem de não necessitar de aquecimento, alta pressão ou resfriamento.

5- CONCLUSÃO

Neste trabalho a síntese de MDMA a partir do Safrol, a qual é a uma das principais rotas de síntese, foi investigada através da teoria do funcional da densidade para inferir sua termodinâmica, espectroscopia (RMN, UV e IR) das moléculas envolvidas na síntese (reagentes, intermediário e produto) além do estudo do QSAR de mais de 30 derivados.

A investigação do mecanismo sugere mecanismo via SN1 e os valores termodinâmicos obtidos através do método CBS-QB3 explicam a necessidade de resfriamento na etapa de adição e o aquecimento na substituição eletrofílica. Os cálculos de RMN e Uv-vísivel— obtidos nos níveis de teoria 6-31+G (2d, p) / MPW1PW91/clorofórmio e 6-311+G(2d,p)/ LC-PBE (20) / água respectivamente, indicam espectros fidedignos que podem ser utilizados como referência para análises qualitativos.

O estudo do QSAR da molécula do MDMA e de mais de 30 derivados sugerem que as equações geradas pelos modelos de regressão, apresentam alta variabilidade e caráter de preditividade pois os resultados obtidos neste trabalho, apresentam R^2 próximo de 0,866 e Q^2 próximo de 0,74. Essas informações confirmam a relação dessas moléculas com a inibição da enzima monoamine oxidase (MOA-A), a qual catalisa a oxidação de aminas biogênicas, e também sua utilização como provável fármaco no tratamento de doenças neurológicas, como o mal de Parkinson e depressão.

Por fim, é sugerida uma nova rota de síntese mais econômica em etapa única e temperatura e pressão ambientes a partir do Isosafrol no lugar do Safrol e com piperonilacetona, reagente também de baixo custo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ARROIO, A.; HONÓRIO, K.M.; SILVA, A.B.F. Propriedades químico-quânticas empregadas em estudos das relações estrutura-atividade. **Química Nova**, São Paulo, v.33, p.694-699, 2010.
- BACHRACH, S.M. **Computational Organic Chemistry**. Hoboken. Editora: Wiley- Interscience: 1ª edição, 2007.
- BAE, J.W.; LEE, J.H.; CHO, Y.J.; YOON, C.M. A reductive amination of carbonyls with amines using decaborane in metanol. **Journal of Chemical Society, Perkin Transactions 1**, [S.I.], v.24, p.145-146, 2000.
- BAIJU, T. V.; GRAVEL, E.; DORIS, E.; NAMBOOTHIRI, J.N.N. Recent developments in Tsuji-Wacker oxidation. **Tetrahedron Letters**, [S.I.], v.57, n.36, p.3993-4000, 2016.
- BAUSCHLICHER, JR.; C.W.; LANGHOFF, S.R. Quantum Mechanical Calculations to Chemical Accuracy. **Science**, [S.I.], v.254, p.394-398, 1991.
- BERMAN, S. M.; KUCZENSKI, R.; MECTACKEN, J. T.; LONDON, E. D. Potential adverse effects of amphetamine treatment on brain and behavior: a review. **Molecular Psychiatry**, [S.I.], v. 14, p.123-142, 2009.
- BINIECKI, S.; KRAJWSKI, E.; Otrzymywanie D, L-N-metylo-B- (3,4-metylenodwwoksyfenylo-izopropylaminy I D, L-N- metylo-B- (3,4-Dwumetoksyfenylo) - izopropylamine. **Acta Poloniae Pharmaceutica**, [S.I.], v.17, p.421-425, 1960.
- BOND, D. Computational Methods in organic thermochemistry.1. Hydrocarbon enthalpies and free energies of formation. **The Journal of Organic Chemistry**, [S.I.], v.72, n.15, p.5555-5566, 2007.
- BROTO, P; MOREAU, G.; VANDYCKE, C. Molecular-Structures - Perception, autocorrelation descriptor and sar Studies - Perception of Molecules Topological structure and 3-dimensional Structure. **European Journal of Medicinal Chemistry**. [S.I.], v.1, p. 5-61, 1984.
- BUCHAMAN, H. A.; DAIED, N. N.; MEIER-AUGUSTEIN, W.; MIDDLEDITCH, M. Emerging use of isotopic ratio mass spectroscopy as a tool for discrimination of 3,4-methylenedioxymethamphetamine by synthetic route. **Analytical Chemistry**, [S.I.] v.80, p.3350-3356, 2008.
- BUCHANAN, H.A.S.; DAEID, N.N; KERR, W.J.; CARTER, HILL, J.C. Role of five synthetic reactions conditions on stable isotopic composition of 3,4-methylenedioxymethamphetamine. **Analytical Chemistry**, [S.I.], v.82, p.5484-5489, 2010.
- CAR, R.; PARINELLO, M.; Unified approach for molecular Dynamics and density functional Theory. **Physical Reviews Letters**, [S.I.], v.35, p.2471, 1985.

CARTER, J.F.; TITTERTON, E.L.; MURRAY, M.; SLEEMAN, R. Isotopic Characterisation of 3,4-methylenedioxyamphetamine and 3,4-methylenedioxy-nethylamphetamine (ecstasy). **The Analyst**, [S.I.], v.127, p.830-833, 2002.

CASON, T. A. D.; MEYERS, J. A.; JANKIN, D.C. Proton and carbon-13 NMR assignments of 3,4-methylenedioxy-amphetamine(MDA) and some analogues of MDA, **Forensic Science International**, [S.I.], v.86, p.15-24, 1997.

CASON, T.A.D. The Characterization of some 3,4-methylenedioxy-amphetamine (MDA) analogues, **Journal of Forensic Science**, [S.I.], v. 34, p.928-961, 1989.

CURTIS, J.A.; REDFERN, P.C.; RAGHAVACHARI, K. Gaussian-4 Theory using reduced order Perturbation Theory. **The Journal of Chemical Physics**, [S.I.], v.127, n.12, p.124105-1-124105-8, 2007.

_____ ; CARPENTER, J.E.; RAGHACHARI, K.; POPLE, J.A. Validity of additivity approximations used in Gaussian-2 Theory. **The Journal of Chemical Physics**, [S.I.], v.96, n.12, p.9030-9034, 1992.

_____ ; JOVES, C.; TRUCKS, G.W.; RAGHACHARI, K.; POPLE, J.A. Gaussian-1 Theory of molecular energies for second row compounds. **The Journal of Chemical Physics**, [S.I.], v.93, n.4, p.2537-2545, 1990.

_____ ; RAGHACHARI, K.; POPLE, J.A. Gaussian-2 Theory using reduced Moller-Plesset orders. **The Journal of Chemical Physics**, [S.I.], v.98, n.2, p.1293-1298, 1993.

_____ ; RAGHAVACHARI, K.; REDFERN, P.C.; RASSOLOV, V.; POPLE, J.A. Gaussian-3 (G3) Theory for molecules containing first and second-row atoms. **The journal of Chemical Physics**, [S.I.], v.109, n.18, p.7764-7776, 1998.

_____ ; RAGHAVACHARI, K.; TRUCKS, G.W.; POPLE, J.A. Gaussian-2 Theory for molecular energies of first and second row compounds. **The Journal of Chemical Physics**, [S.I.], v.94, n.11, p.7221-7230, 1991.

_____ ; REDFERN, P.C.; RAGHACHARI, K. Gaussian-4 Theory. **The Journal of Chemical Physics**, [S.I.], v.126, n.8, p.084108-1-084108-12, 2007.

_____ ; REDFERN, P.C.; RAGHACHARI, K.; RASSOLOV, V.; POPLE, J.A. Gaussian-3 theory using reduced Moller-Plesset Order. **The Journal of Chemical Physics**, [S.I.], v.10, n.10, p.4703-4709, 1999.

CZISMADIA, I.G.; ENRIZ, R.D.; The role of computational medicinal Chemistry in the drug Discovery process. **Journal of molecular Structure**, [S.I.], v. 82 , p.23-42, 2004.

DAVIES, T.L.; ELDERFIELD, R.C.; The catalytic preparation of methylamine from methyl Alcohol and Ammonia. **Journal of American Chemical Society**, [S.I.], v.50, p.1786-1789, 1928.

DEL-CAMPO, E. R. A. **Medicina Legal II**. São Paulo. Editora Saraiva: 1ª edição, p.115-116, 2009.

THOMAS, G. **Descoberta de fármacos por modelagem. Inc: Química Medicinal: uma introdução**. Rio de Janeiro. Editora: Guanabara Koogan: 1ª edição, p.23-72, 2003.

EBRAHIMI, F. Z.; WILSON, D.J.D. DFT investigation of the electronic structure of amphetamine: effect of substituent on and N Chemical Shielding and electric field gradient tensors. **International Journal Computational Biology and Drug Design**, [S.I.], v.8, p.311-325, 2015.

EBRAHIMI, Z.F. ab initio study on 3,4-methylenedioxymethamphetamine MDMA (ecstasy) and its derivatives. **Internacional Journal Computational Biology and Drug Design**, [S.I.], v.9, p.148-161, 2016.

FERMI, E. Eine statistische method zur bestimmung einiger eigensehaften des atoms und ilve Anwendung auf die theori des periodischen systems der elemente. **Zeitschrift fur Physik**, [S.I.], v.48 p.73-79, 1928.

FOCK, V.A. **Princípios de Mecânica Quântica**. Moscou: Editora Mir Moscovo, 1986.

FRESQUI, M.A.C.; FERREIRA, M.C.; TRSIC, M.; The influencio of R and S configurations of a series of amphetamine derivaties on quantitative structure-activity relationship models. **Analytica Chimica Acta**, [S.I.], v.759, p.43-52, 2013.

GALLAGHER, R.; SHUMMON, R.; MCDONAGH, A.M. Synthesis and impurity profiling of MDMA prepared from commonly available starting materials. **Forensic Science International**, [S.I.], v.222, p.306-313, 2012.

GAUDIO, A.C.; ZANDONADE, E.; Proposição, Validação e análise dos modelos que correlacionam estrutura Química e atividade biológica. **Química Nova**, São Paulo, v.24, p.658-671, 2001.

GAUDIO, C.A.; MONTANARY, A.C.; FERREIRA, C.M.M.; Seleção de variáveis em QSAR. **Química Nova**, São Paulo, v.25, p.439-448, 2002.

GILL, P. M.W.; JOHNSON, B.G.; POPLE, J. A.; FRISCH, M.J. Na investigation of the performance of a hybrid of Hartree-Fock and Density Functional Theory. **International Journal of Quantum Chemistry (Quantum Chemistry Symposium)**, [S.I.], v.44, p.319-331, 1992.

GODOY, G.A.; FIERRO, A.; MCLEAN, H.T.; CASTILLO, M.; CASSELS, K.B.; PARADA, R.M.; NICHOLS, E.D. Sulfur-substituted α – Alkyl Phenethylamines as selective and Reversible MAO-A Inhibitors: Biological Activities Site Modeling. **Journal of Medicinal Chemistry**, [S.I.], v.48, p.2407-2419, 2005.

GORLING, A.; LEVY, M. Hybrid schemes combining the Hartree-Fock method and density-functional Theory: Underlying formalism and properties of correlation functionals. **The Journal of Chemical Physics**, [S.I.], v.106, p.2675-2680, 1997.

HEHRE, W. J.; **A guide to molecular Mechanisms and Quantum Chemical Calculations**. Irvine. Wavefunction Inc: 2003.

HEIJSER, W.; KESSEL, A.T.van; BAERENDS, E. J. Self- consistent molecular Hartree-Fock-Slater calculations IV. Electron densities, spectroscopic constants, and proton affinities of some small molecules. **Chemical Physics**, [S.I.], v.16, p.371-379, 1976.

HOHENBERG, P; KOHN, W. Inhomogenous electron gas. **Physical Review B**, [S.I.], v.136, p.B864-B871, 1964.

JACQUEMIN, D.; WATHELET, V.; PERPÈRTE, E.A.; ADAMO, C. Extensive TD-DFT Benchmark: Singlet- Excited States of Organic Molecules. **Journal of Chemical Theory and Computation**, [S.I.], v.5, p.2420-2435, 2009.

KEITH, J. A.; HENRY, P.M. The mechanism of the Wacker reaction: A tale of two hydroxypalladations. **Angewandte Chemie International Edition**, [S.I.], v. 48, p. 9038-9049, 2009.

KNOLL, J. Pharmacological Basis of the therapeutic Effect of (-) Drepenyl in age-related Neurological Diseases. **Medicinal Research Reviews**, [S.I.], v.12, p.505-524, 1992.

KOHN, W.; SHAM, L. J. Self-consistent equations including exchange and correlation effects. **Physical Review**, [S.I.], v.140, p. A1133- A1138, 1965.

KUHNE, T.D.; KRACK, M.; MOHAMED, F.R.; PARRINELO, M.; Efficient and accurate Car-Parrinello-like approach to Born-Oppenheimer molecular dynamics. **Physical Reviews Letters**, [S.I.], v.98, p.066401, 2007.

LABANOWSKI, J.K.; ANDZELM, J.W. **Density Functional Methods in Chemistry**, Springer-Verlag, New York, 1991.

LEACH, A.; **Molecular Modeling: Principles and Applications**. Editora Pearson Education Limited: 2^o edição, p.4-51, 2001.

LEE, G.; GRAIG, D.; KANNANGARA, G.; DAWSON, M.; CONN, C.; ROBERTSON, J.; WILSON, M. Analysis of 3,4-methylenedioxy-N-methylamphetamine (MDMA) in "Ecstasy" tablets by C¹³ solid static Nuclear magnetic Resonance (NMR) Spectroscopy. **Journal of Forensic Sciences**, [S.I.], v.44, p.761-771, 1999.

LEVY, M.; Universal variational functionals of electron densities, 1st order density matrices, and natural spin-orbitals and solution of the V-representability problem. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, [S.I.], v.76, p.6062-6065, 1979.

LIU, J.; DECATUR, J.; PRONI, G.; CHAMPEIL, E. Identification and quantification of 3,4-methylenedioxy-N-methylamphetamine (MDMA, ecstasy) in human urine by ^1H NMR spectroscopy. Application to five cases of intoxication. **Forensic Science International**, [S.I.], v. 194, p.103-107, 2010.

LODEWYLE, M.W. SIEBERT, M.R.; TANTILLO, D. J.; Computational prediction of ^1H and ^{13}C Chemical Shifts: A useful tool for natural products, mechanistic and synthetic organic Chemistry. **Chemical Reviews**, [S.I.], v.112, p.1839-1862, 2012.

LOPES, P. << Anfetaminas>>. R7. Brasil Escola. Disponível em: <http://brasilecola.uo.com.br/drogas/anfetaminas.htm>. Acessado em 13 de Fevereiro de 2017.

MAIA, G. J.; GREEN, L.C; MILCHARD, J. M.; New Sources of natural Safrole. **Perfumer & Flavorist**, [S.I.], v.18, p.19-22, 1993.

MARCON, C.; SILVA, M.A.L.; MORAES, B.M.C.; MARTINS, S.J.; CARPES, D.A. Uso de Anfetaminas e Substâncias relacionadas na sociedade Contemporânea. **Disciplinarum Scientia**, [S.I.], v.13, n.2, p.247-263, 2012.

MARQUES, M.A.L.; BOTTI, S. **O que é e para que serve a Teoria dos Funcionais da Densidade?** Gazeta de física, v. 29, f. 4, 2006. Disponível em: < http://nautilus.fis.uc.pt/gazeta/revistas/29_4/vol29_4_Art02.pdf >. Acesso em: 7 out. 2017.

MARTIN, P.J.; FERREIRA, C.M.M.; QSAR modeling: Um novo pacote computacional open source para gerar e validar modelos QSAR. **Química Nova**, v.36, p.554-560, 2013.

MELO, B.E.; MARTINS, A.P.J.; JORGE, M.C.T; FIOZI,C.M.;FERREIRA, C.M.M.; Multivariate QSAR study on the antimutagenic activity of flavonoids against 3-NFA an Salmonella typhimurium TA98. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v.45, p.4562-4569, 2010.

MILHAZES, N.; BORGES, F.; CALHEIROS, R.; MARQUES, M. P. M; Identification of synthetic precursors of amphetamine- like drugs using Raman Spectroscopy and ab initio calculations: β - methyl - β – nitrostyrene derivatives. **The Analyst**, [S.I.], v.129, p.1106-1117, 2004.

MILHAZES, N.; MARTINS, P.; URIARTE, E.; GARRIDO, J.; CALHEIROS, R.; MARQUES, M. P.M; BORGES, F.; Electrochemical and Spectroscopic Characterization of amphetamine-like drugs: Application to the Screening of 3,4-methylene-droxymethamphetamine (MDMA) and its Synthetic precursors. **Analytica Chimica Acta**, [S.I.], v.596, p.231-241, 2007.

MITCHELL, D. J.; NIKOLIC, D.; RIVERA, E.; SABLIN, S. O.; CHOI, S.; VAN BREEMEN, R.B.; SINGER, T.P.; SILVERMAN, R.B. Spectrometric Evidence for Flavin-1-phenylecyclopropylamine inactivator adduct with monoamine oxidase. **The Silveman Group Northwestern University**, v.40, p.5447-5455, 2001.

MOITA, C.S.G.M.F.; FILHO, D.F.F.; COSTA, C.H.C. MarvinSketch e Kahoot como ferramentas no ensino de isomeria. **Holos**, [S.I.], v.1, p.33-43, 2017.

MONTANARI, M.L.C.; MONTANARI, C.A.; GAUDIO, C.; Validação lateral em relações quantitativas entre estrutura e atividade farmacológica, QSAR. **Química Nova**, v.25, p.231-240, 2002.

MONTGOMERY JR., J.A.; FRISCH, M.J.; OCHTERSKI, J.W.; PETERSSON, G.A. A complete basis set model Chemistry. VI. Use of density functional geometries and frequencies. **The Journal of Chemical Physics**, [S.I.], v.110, n.6, p.2822-2827, 1999.

_____ ; FRISCH, M.J.; OCHTERSKI, J.W.; PETERSSON, G.A. A complete basis set model chemistry VII. Use of the minimum population localization method. **The Journal of Chemical Physics**, [S.I.], v.112, n.15, p.6532-6542, 2000.

_____ ; FRISCH, M. J.; OCHTERSKI, J. W.; PETERSON, G. A. A complete basis set model Chemistry. VI. Use of density functional geometries and frequencies. **The Journal of Chemical Physics**, [S.I.], v.110, p.2822-2827, 1999

_____ ; FRISCH, M. J.; OCHTERSKI, J. W.; PETERSON, G. A. A complete basis set model Chemistry. VII. Use of the minimum population localization method. **The Journal of Chemical Physics**, [S.I.], v.112, p.6532-6542, 2000.

_____ ; FRISCH, M.J.; OCHTERSKI, J.W.; PETERSSON, G.A.; RAGHAVACHARI, K.; ZAKRZEWSKI, V.G. Comment an " Assessment of complete basis set methods for calculation of enthalpies of formation". **The journal of Chemical Physics**, [S.I.], v.109, n.15, p.6505-6506, 1998.

MORGON, N.H.; CUSTÓDIO, R.; Teoria do funcional de Densidade, **Química Nova**, São Paulo, v.18, p.44-45, 1994.

MULLER, J.E.; JONES, K.O.; HARRIS, J. Density functional calculations for H₂O, NH₃, and CO₂ using localized muffin-tin orbitals. **The Journal of Chemical Physics**, [S.I.], v.79, p.1874-1884, 1983.

OCHTERSKI, J.W.; PETERSSON, G.A.; MONTGOMERY, JR. J.A. A complete basis set model Chemistry V. Extensions to size or more heavy atoms. **The Journal of chemical Physics**, [S.I.], v.104, n.7, p.2598-2619, 1999.

OLIVEIRA, D.B.; GAUDIO, A. C.; BuildQSAR: A New Computer Program for QSAR Analysis. **Quantitative Structure-Activity Relationships**, [S.I.], v.19, p.599-601, 2001.

PAVIA, L.D.; LAMPMAN, M.G.; KRIZ, S. G.; VYVYAN, R. J. **Introdução a Espectroscopia**. São Paulo. Editora Cengage Learning: 4^o edição, p. 15-43, 2015.

_____ ; LAMPMAN, M.G.; KRIZ, S. G.; VYVYAN, R. J. **Introdução a Espectroscopia**. São Paulo. Editora Cengage Learning: 4^o edição, p. 101- 118, 2015.

_____ ; LAMPMAN, M.G.; KRIZ, S. G.; VYVYAN, R. J. **Introdução a Espectroscopia**. São Paulo. Editora Cengage Learning: 4^o edição, p.365-369, 2015.

PERDEW, J. P. Density functional approximation for the correlation energy of the Inhomogeneous electron gas. **Physical Review B**, [S.I.], v.33, p.8822-8824, 1986.

PERDEW, J. P.; BURKE, K.; ERNZERHOF, M. Generalized gradient approximation made simple. **Physical Review Letters**, [S.I.], v.77, p.3865-3868, 1996.

POKON, E.K.; LIPTAK, M.D.; FELDGUS, S.; SHIELDS, G.C. Comparison of CBS-QB3, CBS-APNO, and G3 predictions of gas phase deprotonation data. **The Journal of Physical Chemistry A**, [S.I.], v.105, p.10483-10487, 2001.

POPLE, J.A.; HEAD-GORDON, M.; FOX, D.J.; RAGHAVACHARI, K.; CURTIN, L.A. Gaussian-1 Theory: A general procedure for prediction of molecular energies. **The Journal of Chemical Physics**, [S.I.], v.50, n.10, p.5622-5629, 1989.

PUZYN, T.; LESZCZYNSKI, J.; CRONIN, D.T.M. **Recente Advances in QSAR Studies- Methods and Applications**. Nova Iorque. Editora Springer: 8^a Edição, p.29-93, 2010.

RAJAGOPAL, A.K.; CALLAWAY, J. Inhomogeneous Electron Gas. **Physical Review B**, [S.I.], v.7, p.1912-1919, 1973.

RENTON, R. J.; COWIE, M.C.H. QON. A study of the precursors, intermediates and reactions by products in the Synthesis of MDMA. **Forensic Science International**, [S.I.], v.60, p.189-202, 1993.

ROOTHAN, C.C.J. New Developments in molecular Orbital Theory. **Reviews in Modern Physics**, [S.I.], v.23, p.69-89, 1951.

SAVIN, A. Towards a systematic way to correct density functional approximations. **The Journal of Chemical Physics**, [S.I.], v.33, p.18A509, 2014.

SCORZA, C. M.; CARRAU, C.; SILVEIRA, R.; TORRES, Z.G.; CASSELS, K.B.; PARADA, R.M. monoamine Oxidase Inhibitory Properties of Some Methoxylated and Alkylthio Amphetamine Derivatives. **Biochemical Pharmacology**, [S.I.], v.54, p.1361-1369, 1997.

SWIST, M.; WILAMOWSKI, J.; PARCZEWSKI, A.; Determination of synthesis method of ecstasy based on the basic impurities, **Forensic Science International**, [S.I.], v.152, p.175-184, 2004.

SZABO, A.; OSTLUND, N.S. **Modern Quantum Chemistry: Introduction to advanced Eletronic Structure Theory**. Nova York: Dover, 1996.

THOMAS, G.; Descoberta de fármacos por modelagem. In: Química Medicinal: uma introdução. **Química Nova**, [S.l.] v.2, p.23-72, 2003.

THOMAS, L. H. The calculations of atomic fields. **Proceedings of the Cambridge philosophical society (mathematical and physical sciences)**, Cambridge, [S.l.], v.23, p.542-548, 1927.

TURNER, W.D.; HOWALD, A.M.; Methyl Amines from methyl Alcohol and Ammonium Chloride. **Journal of American Chemical Society**, [S.l.], v.42, p.2663-2665, 1920.

UNITED NATIONS OFFICE ON DRUGS AND CRIME. Portal Brasil Saúde. Disponível em: <http://www.Brasil.gov.br/saúde>2011>09> Anfetaminas> são a segunda droga mais consumida no mundo, diz a UNODC. Acesso em: 18-de fevereiro de 2017.

VYDROV, O.A.; SCUSERIA, G.E. Assessment of a long-range corrected hybrid functional. **The Journal of Chemical Physics**, [S.l.], v.125, p.234109, 2006.

WANG, Y.F.; GAO, Y. R.; MAO, S.; ZHANG, Y. L.; GUO, D. D.; YAN, Z. L.; GUO, S.H.; WANG, Y. Q. Wacker-type oxidation and dehydrogenation of terminal olefins using molecular oxygen as the sole Oxidant without adding ligand. **Organic Letters**, [S.l.], v.16, p.1610-1613, 2014.

WEINER, B.; BAEZA, A.; JERPHAGNON, T.; FERINGA, B. L. Aldehyde selective Wacker oxidation of phthalimide protected allylic Amines: A new catalytic route to β^3 – amino acids. **Journal American Chemical Society**, [S.l.], v.131, p.9473-9474, 2009.

WICKENS, Z. K.; SKAKUJ, K.; MORANDI, B.; GRUBBS, R. H. Catalyst Controlled Wacker-type Oxidation: Facile access to functionalized Aldehydes. **Journal of American Chemical Society**, [S.l.], v.136, p.890-893, 2014.

WILSON, E. B. Four-dimensional electron density function. **The Journal of Chemical Physics**, [S.l.], v.36, p.2232-2233, 1962.

YAMABE, S.; TSUCHIDA, N.; A computational study of the role of hydrogen bonds in S_N1 and $E1$ reactions, **Journal of Computational Chemistry**, [S.l.], v.25, p.598-608, 2004.

YANAI, T.; TEW, D.P.; HANDY, N.C.; A new hybrid exchanger correlation functional using the Coulomb-attenuating method (CAM-B3LYP). **Chemical Physics Letters**, [S.l.], v.393, p.51-57, 2004.

YAP, W.C. Padel-Descriptor: An Open source software to calculate Molecular Descriptors and Fingerprints. **Journal of Computational Chemistry**, [S.l.], v.32, p.1466-1474, 2011.