



**LEONARDO VINÍCIUS FRANCISCO FERREIRA**

**PROPRIEDADES ESPECTROSCÓPICAS DA COCAÍNA: UM  
ESTUDO EXPERIMENTAL E TEÓRICO**

**LAVRAS – MG  
2021**

**LEONARDO VINÍCIUS FRANCISCO FERREIRA**

**PROPRIEDADES ESPECTROSCÓPICAS DA COCAÍNA: UM ESTUDO  
EXPERIMENTAL E TEÓRICO**

Dissertação apresentada à Universidade Federal de Lavras, como parte das exigências do Programa de Pós-Graduação em Agroquímica, para obtenção do título de Mestre

Dr(a). Katia Júlia de Almeida  
Orientadora  
Dr.(a). Elisângela Jaqueline Magalhães  
Coorientador

**LAVRAS-MG  
2021**

Ficha catalográfica elaborada pelo Sistema de Geração de Ficha Catalográfica da Biblioteca Universitária da UFLA, com dados informados pelo(a) próprio(a) autor(a).

Ferreira, Leonardo Vinicius Francisco.

Propriedades espectroscópicas da cocaína: Um estudo experimental e teórico / Leonardo Vinicius Francisco Ferreira. - 2021.

70 p. : il.

Orientador(a): Katia Júlia de Almeida.

Coorientador(a): Elisângela Jaqueline Magalhães.

Dissertação (mestrado acadêmico) - Universidade Federal de Lavras, 2021.

Bibliografia.

1. DFT. 2. Cocaína. 3. Crack. I. Almeida, Katia Júlia de. II. Magalhães, Elisângela Jaqueline. III. Título.

**LEONARDO VINÍCIUS FRANCISCO FERREIRA**

**PROPRIEDADES ESPECTROSCÓPICAS DA COCAÍNA: UM ESTUDO  
EXPERIMENTAL E TEÓRICO**

**SPECTROSCOPIC PROPERTIES OF COCAINE: AN EXPERIMENTAL AND  
THEORETICAL STUDY.**

Dissertação apresentada à Universidade Federal de Lavras, como parte das exigências do Programa de Pós-Graduação em Agroquímica, para obtenção do título de Mestre

APROVADA em 19 de agosto 2021.

Dr. Matheus Puggina de Freitas UFLA  
Dr. Walcleé Carvalho de Melo UFLA

Dr(a) Katia Júlia de Almeida  
Orientadora  
Dr.(a). Elisângela Jaqueline Magalhães  
Coorientador

**LAVRAS-MG  
2021**

*Ao meus pais e minha esposa, sem eles  
essa batalha não poderia ser vencida.*

*Dedico.*

## **AGRADECIMENTOS**

A Deus, por estar sempre em minha vida, guiando meu caminho e dando-me forças para enfrentar todas as batalhas.

Aos meus pais, Valdelice e Sebastião, que sempre me apoiaram e acreditaram em mim independente das minhas escolhas. Agradeço a Deus por ter vocês em minha vida e por me proporcionarem a oportunidade de seguir estudando e de correr atrás dos meus objetivos.

À minha esposa Debora, por estar sempre ao meu lado me apoiando e dando força, tanto nos momentos bons e principalmente nos dias ruins. Agradeço sempre a Deus por ter você em minha vida.

À minha família, pelo apoio e pelos momentos de felicidade proporcionados ao longo dessa caminhada.

À Universidade Federal de Lavras (UFLA) pela oportunidade oferecida. Ao Departamento de Química (professores, funcionários e colegas de curso).

À professora Katia Júlia de Almeida, pela orientação para o desenvolvimento deste trabalho, pelo incentivo, paciência e dedicação.

Ao Laboratório de Química Fundamental e Inorgânica (LQFI), pela oportunidade de realização do trabalho e aos amigos que me proporcionou.

À professora Elisângela Jaqueline Magalhães pelo auxílio e disponibilidade.

Por fim o presente trabalho foi realizado com apoio do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq).

**MUITO OBRIGADO!**

## RESUMO

A cocaína é uma substância natural, extraída das folhas da planta *Erythroxylon coca*, que é encontrada quase que exclusivamente ao leste dos Andes e acima da Bacia Amazônica, principalmente na Colômbia, Peru, Bolívia e Equador. A cocaína é um alcaloide, que estimula o sistema nervoso central, possuindo propriedades anestésicas e uma ação euforizante. Essa droga é a terceira mais consumida no mundo depois da maconha e do ópio. O *crack* corresponde à forma neutra da cocaína produzida a partir da pasta base da folha de coca. A identificação da cocaína tem sido realizada através de testes colorimétricos, mas resultados falso-positivos são frequentemente obtidos nesses testes, indicando a necessidade de análises confirmatórias em laboratórios. As técnicas cromatográficas são frequentemente utilizadas, contudo, poucas informações existem na literatura sobre a caracterização detalhada do perfil espectral da cocaína. Nesse sentido, o presente estudo foi realizado por meio de análises experimentais e teóricas, usando as espectroscopias vibracionais na região do infravermelho (IV) e Raman, assim como a espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN), para investigar as formas iônica ou protonada (CP) e neutra ou desprotonada (CD) da cocaína. As análises teóricas desse estudo foram baseadas nas teorias do funcional de densidade independente (*Density Funcional Theory* (DFT)) e dependente do tempo (*Time-Dependent Density Funcional Theory* (TD-DFT)). Por outro lado, as análises experimentais foram realizadas com amostras de cocaína fornecidas e supervisionadas por agentes da polícia civil de Minas Gerais. Os principais resultados indicam uma boa concordância entre os espectros teóricos e experimentais. Além disso, os resultados calculados de IV e Raman forneceram as atribuições e interpretações das bandas experimentais, apontando as principais modificações que diferenciam as duas formas químicas da cocaína. Esses resultados comprovaram a sensibilidade dessas técnicas com relação à identificação dos grupos cromóforos que diferenciam as duas formas. Os modos normais relativos aos estiramentos N-H, localizados no intervalo de 2500-3200  $\text{cm}^{-1}$ , foram decisivos na identificação da forma CP, enquanto o estiramento envolvendo o grupo C-H vs ( $\text{sp}^3$  e  $\text{sp}^2$ ) apareceu em 2979,1  $\text{cm}^{-1}$  com suficiente intensidade apenas nos espectros Raman e IV da forma CD. Os resultados M06/Def2-TZVP de RMN em fase gasosa e em solução alcóolica mostraram que os deslocamentos químicos de  $^{13}\text{C}$  e  $^1\text{H}$  apresentaram uma boa correlação linear com os valores experimentais, mostrando valores de  $R^2$  variando de 0,992 a 0,998 para  $^{13}\text{C}$  e de 0,947 a 0,958 para  $^1\text{H}$ . Os resultados obtidos nessa dissertação indicam que a previsão teórica é uma ferramenta eficiente na interpretação e atribuição dos dados experimentais obtidos através das espectroscopias IV, Raman e de RMN.

**Palavras chave:** DFT, cocaína, *crack*, Infravermelho, Raman, RMN.

## ABSTRACT

Cocaine is a natural substance, extracted from the *Erythroxylon coca* plant. The cocaine is an alkaloid that acts on the central nervous system, having anaesthetic and euphoric actions. Between two chemical forms of cocaine, *i.e.*, ionic and neutral, the latter one corresponds to the crack, which is produced from base paste of coca. The identification of cocaine has been performed using colorimetric tests, but the pseudo positive results are often, indicating the need of the confirmatory analyses in laboratories. Chromatographic analyses are common, but few information can be found in the literature regarding the detailed characterization of the spectroscopic profiles of cocaine. In this context, the present study was developed by experimental and theoretical systematic analyses, utilizing infrared (IR) and Raman vibrational spectroscopies, as well as the nuclear magnetic resonance spectroscopy (NMR), to evaluate both ionic and neutral forms of cocaine. The theoretical study was based on the time independent and dependent Density functional theories (DFT e TD-DFT). The experimental analyses were performed with cocaine samples, which were provided and supervised by civil police agents of Minas Gerais. The main theoretical IV, Raman e RMN results have shown a good agreement to experimentally measured spectra. Furthermore, the computed results provide correct assignments and interpretations of the experimental bands, indicating the main differences to distinguish the two forms of cocaine. The Raman and IR results have proven the capability to identify chromophore groups responsible to differentiate the two chemical forms of cocaine. The symmetric and asymmetric N-H stretches, localized at 2500-3200  $\text{cm}^{-1}$ , were decisive to identify the ionic form of cocaine, while C-H vs ( $\text{sp}^3$  and  $\text{sp}^2$ ) stretch at 2979,1  $\text{cm}^{-1}$  appears with notable intensity only in the Raman and IR spectra in neutral CD form. The M06/Def2-TZVP results of RMN, specifically the chemical displacement of  $^{13}\text{C}$  and  $^1\text{H}$  in the gas phase and in alcoholic solution, have shown a good linear correlation with the experimental values, showing  $R^2$  values, which varies between 0,992 to 0,998 for  $^{13}\text{C}$  and 0,947 to 0,958 for  $^1\text{H}$  for both forms of cocaine. The present results indicate that theoretical and experimental collaboration is a useful tool for assignment and interpretation of the IV, Raman and NMR spectra so that important features can be found to distinguish the two chemical forms of cocaine.

**Keywords:** DFT, cocaine, *crack*, Infrared, Raman, RMN

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1- Diastereoisômeros existentes da cocaína.....	17
Figura 2- Estruturas moleculares da forma protonada (CP) (a) e desprotonada (CD) (b) da cocaína .....	18
Figura 3- Etapas do processo de obtenção de cocaína.....	19
Figura 9- Estruturas moleculares enumeradas da forma protonada (CP) (a) e desprotonada (CD) (b) da cocaína .....	37
Figura 10- Estruturas otimizadas B3LYP/CBSB7 mais estáveis das formas (a) desprotonada (CD) e protonada (b) (CP) da cocaína em fase gasosa.....	38
Figura 11- Espectros calculados de absorção IV e de espalhamento Raman B3LYP/CBSB7 das estruturas mais estáveis protonada (CP1) e desprotonada (CD1) da cocaína em fase gasosa. ....	48
Figura 12- Espectros calculados de absorção IV e de espalhamento Raman B3LYP/CBSB7 das estruturas mais estáveis protonada (CP1) e desprotonada (CD1) da cocaína em solução alcoólica de metanol (PCM).....	48
Figura 13- Espectros vibracionais experimentais de absorção IV e de espalhamento Raman das formas protonada (CP1) e desprotonada (CD1) da cocaína.....	49
Figura 14- Comparação entre os deslocamentos químicos $^{13}\text{C}$ , teórico $\times$ experimental das formas protonada (CP) e desprotonada (CD) da cocaína. ....	58
Figura 15- Comparação entre os deslocamentos químicos $^1\text{H}$ , teórico $\times$ experimental das formas protonada (CP) e desprotonada (CD) da cocaína .....	61

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1- Características físicas e químicas das formas CD e CP da COC.....	18
Tabela 4- Energias relativas $\Delta E^a$ (kcal mol <sup>-1</sup> ) B3LYP/CBSB7 das estruturas otimizadas das formas protonada (CP) e desprotonada (CP) da COC em fase gasosa e (em solução de metanol*).....	39
Tabela 5- Energias relativas $\Delta E^a$ (kcal mol <sup>-1</sup> ) B3PW91/CBSB7 das estruturas otimizadas das formas protonada (CP) e desprotonada (CP) da cocaína em fase gasosa e (em solução de metanol *)......	40
Tabela 6- Parâmetros geométricos experimentais e teóricos das formas protonada (CP) e desprotonada (CD) de cocaínas .....	43
Tabela 7- Frequências vibracionais teóricas B3LYP/CBSB7 e experimentais (comprimento de ondas, cm <sup>-1</sup> ) da cocaína em fase gasosa e solução de metanol.....	50
Tabela 8- Deslocamentos químicos ( $\delta$ ) (ppm) e <sup>13</sup> C e <sup>1</sup> H experimentais e teóricos M06/def2-TZVP das formas protonadas (CP) e desprotonadas (CD) da cocaína.....	56
Tabela 9- Multiplicidade dos sinais de deslocamentos químico ( $\delta$ ) de <sup>1</sup> H conectados a cada carbono indicado de acordo com a numeração da Figura 9 (Pag. 43).....	59

## LISTA DE SIGLAS

ATR	<i>Attenuated Total Reflectance</i>
CEE	Correlação eletrônica estática
CED	Correlação eletrônica dinâmica
CD	Cocaína desprotonada
CP	Cocaína protonada
COC	Cocaína
DFT	<i>Density Funcional Theory</i>
ECD	<i>Electronic Circular Dichroism</i>
EDMA	<i>Ethylenediamine monoacetate</i>
FT-IR	<i>Fourier Transform Infrared Spectrometer</i>
GC-MS	<i>Gas chromatography-mass spectrometry</i>
HCV	<i>Hepatitis C Virus</i>
HF	Hartree-Fock
HIV	<i>Human Immunodeficiency Virus</i>
HK	Hohenberg- Kohn
IIIH	Interação de hidrogênio intramolecular
IV	Infravermelho
KS	Kohn-Sham
LC-MS	<i>Liquid Chromatography Mass Spectrometry</i>
MAA	<i>Methacrylic acid</i>
MM	Massa molecular
NIR	<i>Near-Infrared</i>
NOE	<i>Nuclear Overhauser effect</i>
RMN	Ressonância magnética nuclear
TCC	Tiocianato de cobalto
TD-DFT	<i>Time-Dependent Density Funcional Theory</i>
P. E	Ponto de ebulição
P. F	Ponto de fusão
pH	Potencial Hidrogeniônico
pKa	Logaritmo da constante de dissociação de um ácido
pKb	Logaritmo da constante de dissociação de uma base
PLS	<i>Partial Least Squares</i>
PCM	<i>Polarizable Continuum Model</i>
PF	Polícia Federal
ROA	<i>Raman optical activity</i>
TMS	Tetrametil-silano
UNODC	<i>United Nations on Drugs and crime</i>
UV-Vis	Região do ultravioleta e visível
VCD	<i>vibrational circular dichroism</i>
ZPE	<i>Zero-Point Energy</i>

## SUMÁRIO

<b>INTRODUÇÃO</b> .....	13
<b>OBJETIVO GERAL</b> .....	15
Objetivos Específicos.....	15
<b>REFERENCIAL TEÓRICO</b> .....	16
Cocaína .....	16
Propriedades físicas e químicas.....	16
Propriedades biológicas e bioquímicas .....	19
Fatos históricos .....	20
Métodos de Análise da COC .....	22
Teste de Scott.....	23
Técnicas analíticas e espectroscópicas .....	24
Espectroscopia no Infravermelho .....	25
<i>Espectroscopia de espalhamento Raman</i> .....	27
Ressonância Magnética Nuclear (RMN) .....	28
Teoria do Funcional de Densidade .....	29
Teoremas Hohenberg-Kohn.....	31
Método Kohn-Sham .....	32
Funcionais de Densidade.....	35
<b>METODOLOGIA EMPREGADA</b> .....	36
Metodologia experimental .....	36
Metodologia Computacional.....	36
<b>RESULTADOS E DISCUSSÃO</b> .....	38
Espectros Vibracionais .....	47
Espectros de RMN .....	53
<b>CONCLUSÃO</b> .....	63
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	65

## INTRODUÇÃO

A cocaína (COC) é um éster metílico do ácido [*1R-(exo,exo)*]-3-(benzoiloxi)-8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxílico,  $C_{17}H_{21}NO_4$ , também conhecida como benzoilmetilecgonina ou éster do ácido benzóico. Essa molécula é um alcaloide tropano extraído da planta *Erythroxylum coca* e é utilizada principalmente como uma droga recreativa. Essa droga é um forte estimulante do sistema nervoso central, possuindo propriedades anestésicas e uma ação euforizante.

A COC pode ser encontrada em duas formas químicas, especificamente o sal de cloridrato de cocaína, que corresponde à sua forma iônica ou protonada (CP), e a base livre, correspondendo à forma neutra ou desprotonada (CD), comumente conhecida como *crack*. Essa droga se popularizou nos Estados Unidos na década de 1980, e desde então, seu uso vem aumentando amplamente ao redor do mundo, tornando-se, assim, um sério problema de saúde e segurança pública. Atualmente, a COC é a terceira droga mais consumida no mundo, e um dos fatores que contribui para isso é o fácil acesso e baixo custo econômico da sua forma CD.

Na literatura, existem muitos relatos onde o principal foco é a determinação da COC em diferentes amostras, tais como sangue, urina, saliva, fígado etc. Dentre as técnicas analíticas empregadas para essa finalidade, os testes colorimétricos, especialmente o teste de Scott e o teste de Scott modificado, são os mais frequentemente utilizados para análises *in locu*. Esses testes se destacam devido à simplicidade de execução, além de fornecer resultados visíveis imediatos, que podem ser facilmente interpretados. No entanto, esses testes colorimétricos fornecem com relativa frequência resultados falsos positivos, requerendo, dessa maneira, análises confirmatórias posteriores mais complexas em laboratórios.

As cromatografias em ambas as fases (líquida e gasosa), acopladas à espectrometria de massas, são amplamente empregadas como técnicas analíticas confirmatórias da COC. No entanto, essas técnicas apresentam algumas desvantagens, tais como baixa velocidade, alto custo operacional e ação destrutiva da amostra, o que impossibilita o reexame das evidências. Estudos experimentais têm sido realizados para identificação e quantificação de drogas, utilizando, para isso, as técnicas espectroscópicas de espalhamento Raman, de absorção na região do infravermelho (IV) e de ressonância magnética nuclear (RMN). Em particular, as espectroscopias Raman e IV vêm sendo utilizadas em perícias criminais para identificação de drogas na presença de adulterantes. Por outro lado, a espectroscopia de RMN tem sido utilizada na área forense devido às vantagens de ser uma ferramenta versátil, eficaz, seletiva e sensível. Além disso, essas técnicas espectroscópicas possuem várias vantagens práticas, tais

como ação não destrutiva da amostra e identificação simultânea de várias drogas e suas misturas.

Do ponto de vista teórico, estudos computacionais são ainda pouco expressivos sobre a COC, principalmente considerando as suas propriedades espectroscópicas. Isso é, entretanto, uma lacuna, uma vez que análises teóricas podem fornecer informações sobre as estruturas atômicas, que são, em muitos casos, de difícil acesso através de técnicas experimentais. Além disso, as análises computacionais podem auxiliar, sobremaneira, na atribuição, interpretação e entendimento dos espectros experimentais, que em muitos casos têm demonstrado ser uma tarefa complexa, devido ao grande número de sinais ou bandas, presença de ruídos, má resolução e alargamentos de bandas. As análises teóricas podem utilizar diferentes modelos moleculares para os cálculos dos espectros investigados, permitindo, dessa maneira, a identificação mais segura do modelo que melhor reproduz os espectros experimentais.

No caso particular deste trabalho, um estudo experimental e teórico foi realizado, utilizando as espectroscopias vibracionais no infravermelho (IV) e espalhamento Raman, bem como os parâmetros de ressonância magnética nuclear (RMN), para caracterizar as duas formas CP e CD da cocaína. Importante enfatizar que os resultados obtidos nesse estudo poderão ser usados nos processos de otimização dos testes colorimétricos para aumentar as suas especificidades. Isto porque é bem conhecido que os dados espectroscópicos são os melhores indicadores do mecanismo químico envolvido entre a COC e os reagentes presentes nesses testes.

## OBJETIVO GERAL

Caracterizar as formas CP e CD da COC através de um estudo experimental e teórico utilizando para isso diferentes técnicas espectroscópicas, *i. e.*, as espectroscopias vibracionais de espalhamento Raman e de absorção na região do infravermelho (IV), bem como a espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN).

### Objetivos Específicos

- i) Utilizando inicialmente cálculos semiempíricos, realizar análises conformacionais das estruturas CP e CD da COC em fase gasosa e em solução alcoólica de metanol;
- ii) Realizar cálculos baseados na teoria do funcional de densidade (*Density Functional Theory* (DFT)) para otimizar as estruturas termodinamicamente favoráveis da COC obtidas nas análises conformacionais do item (i). Realizar também cálculos DFT de frequências vibracionais harmônicas para identificar as geometrias otimizadas DFT da COC como sendo estruturas de mínimo ou de estados de transição;
- iii) Obter os espectros Raman, IV e RMN experimentais e teóricos, utilizando para os cálculos dos espectros as estruturas otimizadas DFT (ii). Para os cálculos dos espectros de RMN, utilizar a metodologia de cálculo baseada na teoria do funcional de densidade dependente do tempo (*Time-Dependent Density Functional Theory* (TD-DFT)).
- iv) Fazer as caracterizações, atribuições e interpretação dos espectros investigados, de modo que se obtenha o melhor acordo entre os resultados experimentais e computacionais, determinando, dessa maneira, os melhores modelos moleculares que reproduzem de forma mais satisfatória os dados espectrais das formas CP e CD da COC, permitindo suas distinções seguras em fase gasosa e em solução de metanol.

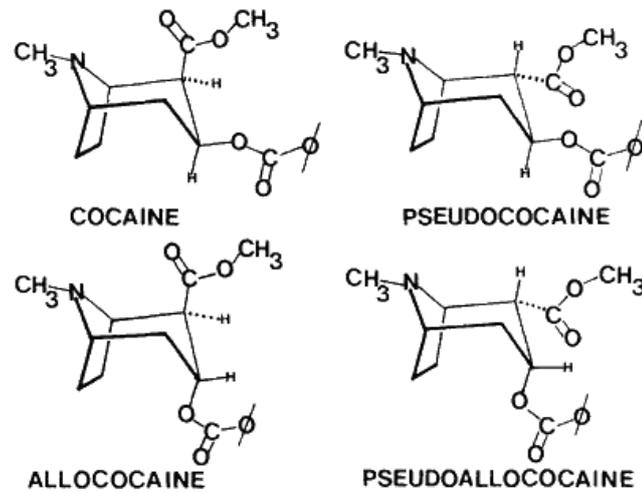
## REFERENCIAL TEÓRICO

### Cocaína

#### Propriedades físicas e químicas

A cocaína (COC) é um alcaloide e um éster da família dos tropanos, denominada como *[1R-(exo,exo)]-3-(benzoiloxi)-8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxílico*, e também conhecida como benzoilmetilecgonina ou éster do ácido benzoico (UNODC, 2019). A COC é considerada um alcaloide porque é um composto que possui um heterocíclico nitrogenado, de ocorrência natural, extraída das folhas da planta *Erythroxylon coca*. Ela é encontrada na forma de arbusto quase exclusivamente no leste dos Andes e acima da Bacia Amazônica, principalmente na Colômbia, Peru, Bolívia e Equador (ROLEFF, 2008). Ocasionalmente, ela pode ser encontrada em menores quantidades em lugares como Austrália, Índia e África (UNODC, 2019).

A estrutura molecular da cocaína possui quatro centros quirais, dando origem a quatro diastereoisômeros como mostrados na Figura 1. Essas espécies são conhecidas como: cocaína, pseudococaína, alococaína e alopseudococaína (ALLEN ET AL., 1981; VILLAR; LOEW, 1990; FAGAN et al., 2017). Mesmo que todas essas espécies possam ser utilizadas como anestésicos locais, a alococaína e a alopseudococaína são menos eficientes em comparação com a pseudococaína ou a cocaína (VILLAR; LOEW, 1990; FAGAN et al., 2017). O anel tropano da cocaína suporta quatro conformações diferentes com posições axial ou equatorial nos grupos *N*-metil e dois grupos éster (FAGAN et al., 2017).

**Figura 1-** Diastereoisômeros existentes da cocaína

Fonte: (ALLEN et al., 1981)

A COC apresenta duas formas químicas denominadas de forma protonada ou iônica (CP) e a forma desprotonada ou neutra (CD). Essas formas da COC estão mostradas na Figura 2, enquanto algumas propriedades físicas e químicas dessas espécies estão dispostas na Tabela 1. A forma CP é o sal cloridrato de cocaína, enquanto a forma CD é conhecida como base livre ou *crack*. A obtenção da forma CP ocorre pela reação da base livre com ácido clorídrico e, conseqüentemente, depende do pH do meio. Ao adicionar a forma CD, em um ambiente cujo valor de pH é inferior ao  $pK_a$ , ocorre a conversão para sua forma CP. Para valores de pH acima de 8,6, o equilíbrio químico fica deslocado para a formação de CD (GRÓBERIO et al., 2015).

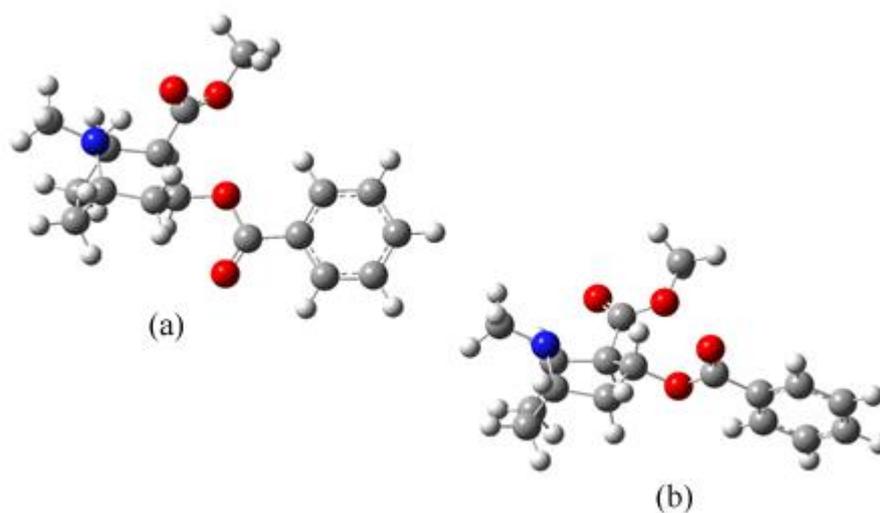
**Tabela 1-** Características físicas e químicas das formas CD e CP da COC.

	Fórmula Molecular	MM* (g.mol <sup>-1</sup> )	P. E. (°C)	P. F. (°C)	pK	Solubilidade (25 °C)			
						H <sub>2</sub> O	MeO H	Et <sub>2</sub> O	CH Cl <sub>3</sub>
<b>CD</b>	C <sub>17</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>4</sub>	303,4	187-188	96-98	pK <sub>b</sub> =5,4	I**	S	S	S
<b>CP</b>	C <sub>17</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>4</sub> HCl	339,8	-	195-197	pK <sub>a</sub> =8,6	S	S	I	S

Fonte: Adaptada de DRAGER (2002)

\* MM=Massa molecular

\*\* I, insolúvel; S, solúvel

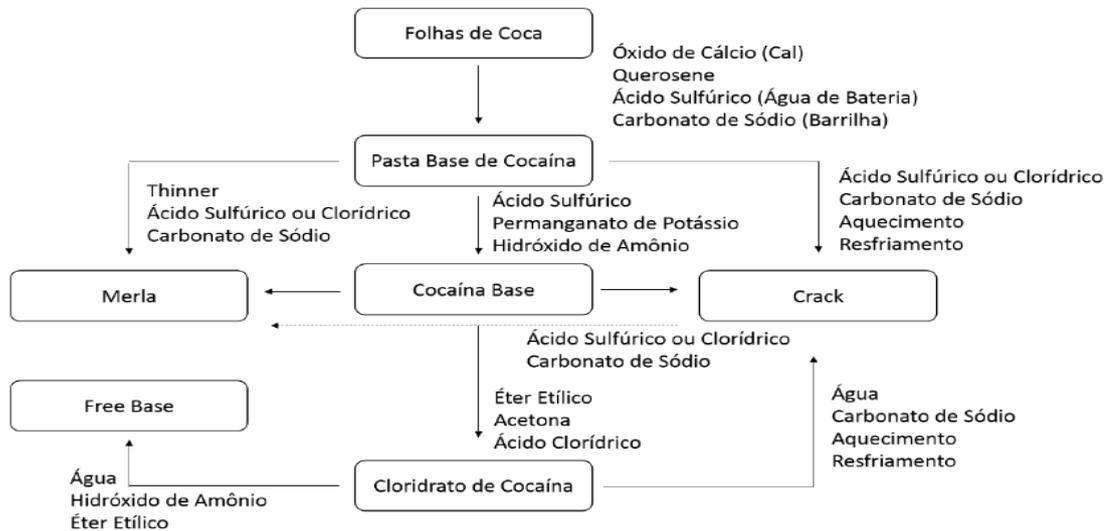
**Figura 2-** Estruturas moleculares da forma protonada (CP) (a) e desprotonada (CD) (b) da cocaína

Fonte: do Autor (2021)

A estrutura CP (Fig. 1a) apresenta coloração esbranquiçada na forma de pó cristalino, inodoro e com sabor amargo, enquanto a CD (Fig. 1b), frequentemente utilizada como droga na forma de pedra, possui uma coloração amarelada e é comumente conhecida como *crack*. Por ser solúvel em água, a forma CP (cloridrato de cocaína) é normalmente consumida de forma intranasal, podendo também ser injetado por via endovenosa (D'ELIA; MONTALVO; RUIZ, 2016). Já o *crack* é propício para o fumo, uma vez que é facilmente volatilizado quando aquecido (CONCEIÇÃO et al., 2014). Tanto a forma CP quanto a CD são produzidas

em diferentes estágios do processo de extração e purificação da cocaína, como pode ser visto na Figura 3.

**Figura 3-** Etapas do processo de obtenção de cocaína.



Fonte (SOUZA, 2016)

O *crack* é a forma de maior expansão no mercado devido ao seu baixo preço (GAMA al., 2015; UNODC, 2019). Globalmente, a COC e o *crack* tornaram-se um problema de saúde pública, sendo responsável pela maioria das mortes relacionadas ao uso de drogas, o que justifica o estudo da molécula de cocaína nas suas duas formas químicas. Além da overdose, o uso de *crack*, por exemplo, tem sido relacionado à transmissão de hepatite C (HCV), HIV, tuberculose e outras doenças transmitidas pelo sangue através de feridas na boca e relações sexuais (BASTOS; BERTONI, 2014).

#### Propriedades biológicas e bioquímicas

A COC é um forte estimulante do sistema nervoso central e também apresenta efeitos anestésicos. Segundo a literatura, a COC é uma substância psicoativa, que atua no sistema de recompensa cerebral por meio da recaptção da dopamina (CARROL et al., 1992; FABRI et al., 2011; DRAKE; SCOTT, 2018). Na atividade normal, esse neurotransmissor (dopamina) é responsável por uma ampla variedade de funções no organismo, dentre elas a atividade motora, humor, sensação de prazer e bem-estar, afetividade, recompensa, bem como na comunicação neuroendócrina. No organismo, a dopamina é frequentemente liberada na fenda

sináptica, ligando-se à membrana do neurônio receptor, desencadeando a transmissão de sinal. Em seguida, ela se liga à proteína de transporte e é recaptada e armazenada pelo neurônio transmissor (CARROL et al., 1992; DRAKE; SCOTT, 2018).

Quando a COC está presente no organismo, ela se liga à proteína transportadora, bloqueando a recaptação da dopamina, que ao permanecer na fenda sináptica, faz com que ocorra um acréscimo da concentração desse neurotransmissor, causando sintomas tais como sensações de euforia, prazer, diminuição da necessidade de sono, aumento das sensações sexuais, redução do apetite, estado de hiperatividade com aceleração do pulso, aumento do ritmo respiratório, febre, hipertensão arterial, tremor nas mãos e agitação psicomotora (CARROL et al., 1992; ROLEFF, 2008 FABRI et al., 2011; MACHADO, 2011; DRAKE; SCOTT., 2018).

A velocidade de absorção e a concentração máxima de COC absorvida pelo organismo são dependentes das vias de introdução da droga. Os efeitos da COC (CP) quando aspirada se iniciam em torno de três minutos e o pico de concentração plasmática geralmente ocorre entre 45 e 90 minutos, enquanto na forma injetada, os efeitos começam em aproximadamente um minuto e meio, produzindo euforia rápida e intensa, porém com um menor tempo de duração, de 40 a 45 minutos. Já o *crack* (CD) quando fumado os efeitos demoram apenas alguns segundos para se manifestar, podendo ser comparada ao uso da COC (CP) por via intravenosa em termos de velocidade de absorção, pico de concentração, duração e intensidade dos efeitos (JEFFCOAT et al., 1989; FABRI et al., 2011; DRAKE; SCOTT, 2018).

Com uso prolongado da COC, o cérebro tende a se adaptar, fazendo com que o usuário dependa de doses cada vez mais altas dessa substância, para que ele sinta os mesmos efeitos da droga obtidos no início do seu uso (FABRI et al., 2011; DRAKE; SCOTT, 2018). Quando o usuário dessa droga se encontra em um estado de abstinência devido à interrupção da droga, ele pode manifestar sintomas de depressão intensa, humor alterado e delírios, que podem persistir durante algum tempo depois da interrupção de seu uso (SCHEFFER; DE ALMEIDA, 2010; FABRI et al., 2011).

#### Fatos históricos

Historicamente, as folhas de coca vêm sendo utilizadas a séculos pelos povos andinos, pois eles acreditavam que elas eram um presente dado pelos “deuses” com o objetivo de lhes concederem força e energia. Estudos arqueológicos testemunham que o seu uso e cultivo

existem há mais de 4500 anos, tendo sido encontrado vestígios de folhas de coca junto às tumbas de sepultamento em escavações no Equador, Bolívia e Peru (BAHLS, 2002)

Após a conquista da América do sul pelos espanhóis em 1492, a igreja católica se opôs ao uso da planta, impondo, às autoridades espanholas, a proibição do uso e cultivo da coca pelos índios. A justificativa para tal ato era que os efeitos proporcionados pela planta advinham da influência do demônio. Contudo, os interesses econômicos espanhóis sobrepuseram essa oposição, uma vez que existia o argumento que os índios não conseguiriam realizar trabalho pesado sem o consumo da coca. Com isso o Rei da Espanha Felipe II declarou, então, o ato de mascar coca como essencial para a saúde dos índios (BAHLS; BAHLS, 2002 DRAKE; SCOTT, 2018).

De acordo com os estudos feitos por Ferreira e Martini (2001), as primeiras informações da cocaína na Europa são de autoria de Américo Vespúcio (1499), publicados em 1507, onde ele descreve alguns efeitos observados nos índios com a utilização da coca (FERREIRA; MARTINI, 2001). Na Europa, contudo, a cocaína foi introduzida no final do século XVI com fins medicamentosos, *i. e.*, como anestésico tópico em cirurgias oftalmológicas e otorrinolaringológicas, devido às suas propriedades vasoconstritoras. Nessa época, entretanto, seu uso não se disseminou na Europa, devido ao fato que as folhas chegavam deterioradas pela longa viagem da América (BAHLS; BAHLS, 2002 DRAKE; SCOTT, 2018).

Contudo este cenário mudou completamente após início da extração da folha de coca em 1855 pelo químico alemão Friedrich Gaedecke, que a chamou de erythroxyline, e, em 1859, outro químico alemão, Albert Niemann, isolou o alcaloide a partir das folhas da planta e o denominou de cocaína (FERREIRA; MARTINI, 2001). Após esses trabalhos, a cocaína começou a ser empregada de diversas formas, como, estimulante, afrodisíaco, anestésico local, assim como indicado no tratamento de asma entre outras enfermidades (FERREIRA; MARTINI, 2001). Em particular, em 1863, um vinho, chamado *Vin Tonique Mariani – Coca du Perou*, começou a ser produzido através da mistura de vinho e extrato de folhas de coca, que foi elaborada por um químico chamado Ângelo Mariani (BAHLS; BAHLS, 2002).

Quando a cocaína é combinada com álcool tem como resultado a formação de um potente composto, conhecido por cocaetileno. Essa substância é similar à cocaína em suas propriedades, porém, sua meia vida é três vezes mais longa do que a cocaína. O vinho de coca recebeu o endosso dos membros da realeza, e até mesmo do Papa Leão XIII (FERREIRA; MARTINI, 2001; BAHLS; BAHLS, 2002; DRAKE; SCOTT, 2018). A cocaína teve um drástico aumento de sua popularidade nas sociedades ocidentais após a publicação de um

estudo do médico austríaco Sigmund Freud, que fez uso da cocaína e escreveu um artigo vastamente divulgado, intitulado *Über Coca* em 1884, listando os efeitos benéficos de seu consumo para a terapia da depressão. Pelo seu entusiasmo pela cocaína, Freud foi acusado de irresponsabilidade, pela comunidade científica da época. Entretanto, em 1887, ele publicou um outro artigo, *Fissura e Medo da Cocaína*, descrevendo os sintomas de paranoias, alucinações e deteriorações física e mental associadas ao consumo repetido da droga, reformulando, assim, a sua posição em relação favorável à droga (BAHLS; BAHLS, 2002; VASCONCELOS, 2010; DRAKE; SCOTT, 2018).

De acordo com o relatório da *United Nations on Drugs and Crime* (UNODC) de 2021, a América do sul continua sendo a principal provedora de cocaína no mercado mundial e a prevalência do consumo dessa droga aumentou marcadamente na região nos últimos anos. Entre os países desse continente, o Brasil se destaca como o maior consumidor da droga. Além disso, o tráfico dessa droga, para a Europa e a África, tem sido muito facilitado pelo Brasil, devido ao fato desse país fazer divisa com os principais países produtores de cocaína, *i. e.*, a Bolívia, Colômbia e Peru, bem como pelo fato dele possuir uma extensa costa litorânea, favorecendo, o acesso clandestino da droga pelo oceano Atlântico (CONCEIÇÃO et al., 2014).

Conforme o UNODC, a cocaína está entre as três drogas mais consumidas no mundo, perdendo apenas para a maconha (cannabis) e derivados do ópio. As maiores apreensões em nível global, em termos de quantidade, estão relacionadas à cocaína e os seus derivados. Já o relatório UNODC de 2019 indica que consumo dessa droga vem aumentando drasticamente nos dois maiores mercados localizados na América do Norte e Europa (UNODC, 2019). O último relatório publicado pelo escritório das nações unidas sobre drogas e crime estimou que a cerca 20 milhões de usuários de cocaína no mundo em 2019 (UNODC, 2021).

### **Métodos de Análise da COC**

Segundo O'Neal, Crouch e Fatah (1999), os métodos colorimétricos foram as primeiras ferramentas utilizadas na identificação de drogas apreendidas. Esses testes mantêm-se bastante populares por vários motivos. Eles se destacam devido à sua rapidez e simplicidade de execução, produzindo resultados visíveis, que podem ser interpretados a olho nu (O'Neal; Crouch; Fatah, 1999). Contudo, esses métodos apresentam um problema devido à ocorrência, não raras vezes, de resultados falsos positivos e falsos negativos. Isso ocorre porque os testes colorimétricos apresentam como princípio a mudança de cor em resposta à

interação de uma substância (no caso, a COC e outras substâncias presentes nas amostras apreendidas) com um determinado reagente químico usado no teste. Dentre esses métodos, o teste de Scott é o mais frequentemente utilizado em apreensões de drogas no Brasil (CONCEIÇÃO et al., 2014).

#### Teste de Scott

Dentre os testes colorimétricos, o mais aplicado e frequentemente utilizado pela Polícia Civil e Polícia Federal Brasileira é o teste de Scott, que foi desenvolvido em 1973 pelo químico forense L.J Scott (CONCEIÇÃO et al., 2014). Este é normalmente utilizado na identificação do cloridrato de cocaína (CP) e o crack (CD) *in locu* e em laboratório (JONG et al., 2018, MARCELO et al., 2016). No caso do teste de Scott, o reagente utilizado é o tiocianato de cobalto (TCC) (CONCEIÇÃO et al., 2014; JONG et al., 2018). Os heteroátomos presentes na estrutura da COC (Veja Figura 2) podem se coordenar nos sítios ácidos do TCC modificando a cor do reagente inicial. Substâncias aditivas e/ou adulterantes podem ser também encontradas nas amostras de COC comercializadas. Algumas dessas substâncias têm em suas estruturas moleculares heteroátomos capazes de se coordenar, em alguns casos preferencialmente, aos sítios ácidos do TCC, promovendo, dessa maneira, resultados falsos positivos. Os adulterantes são substâncias usadas para imitar o efeito da droga, tais como a lidocaína (anestésico local), a cafeína (estimulante), a procaína (anestésico local), o ácido bórico (age como anestésico), entre outros (CONCEIÇÃO et al., 2014). Já os diluentes não possuem efeitos similares aos da cocaína, mas são usados para aumentar o volume da droga. Os diluentes mais comumente encontrados nesta droga são o amido, açúcares, leite em pó, bicarbonatos e talco (CONCEIÇÃO et al., 2014).

Devido aos resultados falsos positivos, a prisão em flagrante do usuário apreendido pode promover gastos desnecessários de recursos públicos. Além disso, recursos adicionais são exigidos por causa dos danos morais causados (TSUMURA et al., 2010).

No laboratório, o teste de Scott é realizado em algumas etapas, sendo obrigatória a reação positiva em todas as etapas para identificação da droga. A primeira etapa envolve a utilização de uma solução de TCC em meio ácido, que na presença da COC produz um complexo que precipita com coloração azul. Na segunda etapa, uma solução de ácido clorídrico é adicionada com o intuito de dissolver o precipitado formado na primeira etapa. Na etapa final, o complexo azul da fase aquosa é extraído para uma fase orgânica utilizando-se clorofórmio (MCGILL et al., 2008).

O teste de Scott foi otimizado a partir do teste de TCC, desenvolvido em 1931 pelo pesquisador Young, que utilizava uma solução aquosa de TCC a 2% com cloreto de estanho (II) em meio ácido. Já o teste feito por Scott utiliza o reagente de TCC a 2% contendo glicerina e é dividido em três etapas (MCGILL et al., 2008). Em 1986, com intuito de otimizar esse teste, J. Fasanello e P. Higgins fizeram uma modificação nos reagentes, introduzindo ácido clorídrico em sua formulação. No entanto, a mesma concentração do sal (2%) foi mantida fazendo com que ele reagisse tanto com o cloridrato de cocaína (CP), como no *crack* (CD) (CALIGIORNE et al., 2016).

Devido aos frequentes resultados falsos positivos no teste de Scott. Existe um grande interesse de deixar esses testes mais específicos. Nesse sentido, as técnicas espectroscópicas podem ser ferramentas eficazes, pois através delas pode-se compreender as estruturas geométricas das duas formas da COC, suas ligações e reatividades químicas, bem como suas propriedades eletrônicas e energéticas. Essas propriedades podem ser também determinadas para o complexo de TCC e as interações específicas entre COC e TCC. Na próxima seção, serão apresentadas as principais características, vantagens e desvantagens das técnicas espectroscópicas utilizadas no presente trabalho.

### **Técnicas analíticas e espectroscópicas**

Devido aos resultados falso positivos frequentemente encontrados nos testes colorimétricos da COC, métodos analíticos e espectroscópicos de confirmação das amostras apreendidas são necessários para a confirmação segura da COC. Dentre os métodos analíticos empregados os mais comuns são aqueles utilizando cromatografias em fase gasosa e em fase líquida, acopladas à espectrometria de massa (GC-MS, LC-MS). Essas técnicas permitem a identificação da COC mesmo em baixos níveis de concentração e com a presença de outras substâncias químicas adulterantes e/ou aditivas (de SOUZA et al., 2016; MARCELO et al., 2016, FIORENTIN et al., 2019; GAMEIRO et al., 2019, RUBIO et al., 2019). Além dessas técnicas, a voltametria também já foi empregada para a determinação de COC em diferentes matrizes (OLIVEIRA et al., 2013).

Dentre os estudos espectroscópicos, aqueles utilizando as técnicas vibracionais Raman e IV são os mais comumente encontrados (GROBÉRIO et al., 2015; ANZANELLO et al., 2015; PENIDO et al., 2015; MAINALI; SELENBINDER 2016; D'ELIA, MONTALVO, RUIZ, 2016; D'ELIA et al., 2018; PENIDO et al., 2017). Interessantes resultados foram também obtidos usando as espectroscopias de fluorescência (Vásquez et al., 2016; VÁSQUEZ

et al., 2018; FIORENTIN et al., 2019; SHIN et al., 2019), Dicroísmo circular (FAGAN et al., 2017), absorção eletrônica na região do ultravioleta e visível (UV-Vis) (KOLOMIETS; PERVUKHIN, 2009; Li et al., 2012; CONCEIÇÃO et al., 2014; FAGAN et al., 2017; SKOUPÁ et al., 2019) e também de RMN (PAGANO et al., 2013, GAMA, 2015, SANCHEZ-GONZALEZ, 2019, YEMLOUL, et al., 2018, ROCHA et al., 2018; BENEDITO, et al., 2018). Em particular, os métodos utilizando as espectroscopias ópticas nas regiões do IV e UV-Vis são bastante simples, rápidos e versáteis, sendo de fácil manuseio e não destrutivos (FAGAN et al., 2017).

A extração de informações úteis dos resultados espectroscópicos pode ser, em alguns casos, uma tarefa complexa, pois os espectros podem apresentar uma má resolução em meios isotrópicos, e o alinhamento das moléculas na célula unitária no cristal pode ser desfavorável para as medidas de polarização. Além disso, experimentos de RMN podem mostrar uma ampliação significativa dos sinais quando o sistema molecular investigado mostra baixa simetria (FERGUSON; BELFORD; PIPER, 1962). Essas dificuldades podem ser amenizadas se análises computacionais baseadas na mecânica quântica forem empregadas para a atribuição e interpretação dos espectros experimentais. Para isso, o espectro calculado é obtido para cada um dos diferentes modelos moleculares empregados, de modo que, ao comparar esses espectros teóricos com aquele obtido experimentalmente, possa se chegar a uma caracterização segura da estrutura molecular do sistema sob investigação, além de encontrar outras informações detalhadas de propriedades eletrônicas, energéticas, de ligações químicas e interações intramoleculares presentes.

### Espectroscopia no Infravermelho

Métodos espectroscópicos em diferentes regiões do espectro eletromagnético são ferramentas valiosas para análises e investigações de sistemas atômicos e moleculares e seus processos químicos e físicos. Estudos experimentais utilizando espectroscopia no IV vem sendo empregados na análise e caracterização da COC (ANZANELLO et al., 2015; GROBÉRIO et al., 2015; MAINALI; SEELNBINDER 2016). Em um estudo realizado por Anzanello e colaboradores (2015) foi proposto a criação de um quadro para a seleção dos números de onda mais relevantes para classificar as amostras de cocaína em duas categorias de acordo com a composição química, ou seja, nas suas formas químicas CD e CP. O método foi aplicado nos espectros ATR-FTIR de 513 amostras de COC, produzindo classificações quase perfeitas no conjunto de testes. Além disso, foi feita uma comparação entre o método empregado neste

trabalho com outros métodos adaptados à seleção do número de ondas, descobrindo assim que o quadro proposto produziu resultados competitivos com os outros métodos. (ANZANELLO et al.,2015).

Em um outro estudo realizado por Grobério e colaboradores (2015), a espectroscopia vibracional na região do infravermelho médio, em conjunto com análises multivariadas foram utilizadas para o desenvolvimento de métodos capazes de realizar análises qualitativas e quantitativas de amostras reais de cocaína apreendidas pela Polícia Federal (PF). Este trabalho apresentou um método mais simples e bem sucedido para quantificar a cocaína e seus principais adulterantes em amostras apreendidas. Além disso, os resultados indicaram que o método desenvolvido foi capaz de discriminar entre amostras de cloridrato de cocaína (CP) e amostras de *crack* (CD), bem como também para quantificar o teor de COC e estimar a concentração dos seguintes adulterantes fenacetina, benzocaína, cafeína, lidocaína e aminopirina (GROBÉRIO et al.,2015).

Um estudo mais recente realizado por Mainali e Seelenbinder (2017) relatou um método de triagem automatizado para detecção de COC em amostras apreendidas usando espectrômetros portáteis de infravermelho, cujo espectros foram obtidos através do método de transformada de Fourier (FT-IR). Nesse estudo, as principais bandas vibracionais foram identificadas e suas atribuições foram relacionadas aos grupos funcionais mais importantes da molécula de cocaína em suas diferentes formas CD e CP (MAINALI; SEELENBINDER 2017).

Poucos estudos teóricos foram realizados usando a espectroscopia de absorção IV para identificar a molécula de COC nas suas diferentes formas. Fagan e colaboradores (2017) utilizaram em seus estudos cálculos teóricos baseados na teoria do funcional de densidade (*Density Functional Theory*, (DFT)), com o funcional B3PW91/6-311++G\*\*/CPCM, para a obtenção dos espectros de dicroísmo circular electrónico (ECD), dicroísmo circular vibracional (VCD) e atividade óptica Raman (ROA) da COC CP e CD em solução aquosa. Os resultados sugeriram que a conformação prevalecente da COC em solução é diferente daquela adotada em cristal de hidrocloreto. Os resultados espectroscópicos e a análise computacional são consistentes com as estruturas de raios-X encontradas na literatura, nos quais o composto adota uma variedade de conformações. Como conclusão os espectros de ECD, VDC e ROA exibiram uma sensibilidade conformacional significativamente maior do que a absorção não polarizada ou a dispersão Raman. O ROA foi a técnica forneceu o maior número de bandas bem resolvidas, com rica informação estrutural sobre a COC em meio aquoso (FAGAN et al., 2017).

Um estudo recente foi realizado por Brandán (2017), utilizando cálculos híbridos DFT/B3LYP para determinar as propriedades estruturais, eletrônicas e vibracionais da COC, nas suas formas CD, catiônicas e CP, em fase gasosa e solução aquosa. Este estudo indicou que a COC catiônica em fase gasosa ou solução aquosa é mais eletrofílica e reativa do que o seu cátion tropano isolado. No entanto, os índices de nucleofilicidade para o alcalóide tropano em ambos os meios são comparáveis a aqueles aos observados para substâncias tóxicas como saxitoxina, que é um anestésico local (BRANDÁN, 2017).

#### *Espectroscopia de espalhamento Raman.*

A luz eletromagnética pode interagir com a matéria por três processos diferentes denominados de absorção, espalhamento e difração. Os processos de absorção são característicos das espectroscopias vibracionais IV e eletrônicas na região do UV-Vis. Os processos de difração de raios-X, de nêutrons e de elétrons são usados para determinação da estrutura tridimensional das moléculas nas diferentes fases sólida, líquida e gasosa, respectivamente. Os espectros Raman são obtidos em decorrência do espalhamento inelástico de uma radiação monocromática (laser), na região do visível ou IV próximo, que incide em uma molécula (SKOOG et al., 2002).

Atualmente, a espectroscopia Raman vem sendo utilizada para identificação da COC em diferentes amostras (D'ELIA; MONTALVO; RUIZ, 2016; D'ELIA et al., 2018; PENIDO et al., 2017). Em particular, D'Elia, Montalvo e Ruiz (2016) realizaram um estudo, onde foi demonstrado a capacidade da espectroscopia do Raman para detectar pequenas quantidades de COC sem um pré-tratamento em amostras de fluido nasal. Em um outro estudo desse grupo, a mesma técnica e procedimento foram empregados para detectar a presença de COC (CP) em amostras de fluido oral (D'ELIA; MONTALVO; RUIZ, 2016; D'ELIA et al., 2018).

Recentemente, Penido e colaboradores (2017) obtiveram em seus estudos, usando as espectroscopias Raman e FT-IR, a quantificação simultânea dos componentes presentes em duas misturas ternárias, sendo a primeira constituída de *crack*, cafeína e carbonato de sódio, e a segunda de contendo *crack*, lidocaína e carbonato de sódio. Esses espectros foram analisados e utilizados para construir modelos multivariados, baseados em mínimos quadrados parciais (PLS), e os resultados obtidos apresentaram medidas quantitativas para determinar a composição de cada amostra (PENIDO et al., 2017).

## Ressonância Magnética Nuclear (RMN)

O início da formulação da espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) data-se do final dos anos 40 (BRUICE, 2006). Inicialmente, o RMN foi objeto de interesse em estudos realizados por físicos. Porém, com o passar dos anos essa técnica começou a ser notada e amplamente empregada pelos químicos devido à sua eficiência na caracterização de sistemas moleculares (BLOCH, HANSEN, PACKARD; 1946). Nos dias de hoje, a espectroscopia de RMN é uma das técnicas mais empregadas na caracterização de compostos orgânicos e organometálicos diamagnéticos, assim como, nos estudos de interações moleculares e em procedimentos médicos de detecção de imagens. Nas análises químicas, o RMN pode ser utilizado para fornecer informações sobre diferentes espécies presentes em diferentes tempos de reações. Esta característica confere ao RMN uma maior eficácia em relação à outras técnicas espectroscópicas analíticas tipicamente utilizadas para fins de elucidação de estruturas moleculares. Como exemplos, as espectroscopias de espalhamento Raman e de absorção IV que podem apenas identificar grupos funcionais das moléculas em análise.

Atualmente, vários trabalhos experimentais utilizando RMN foram realizados para identificação de COC nos últimos anos (PAGANO et al., 2013, GAMA, 2015, BENEDITO, et al., 2017; YEMLOUL, et al., 2018; ROCHA et al., 2018; SANCHEZ-GONZALEZ et. al., 2019). Estes estudos analisaram, entretanto, somente os deslocamentos químicos de  $^1\text{H}$ , com ou sem o uso de solventes deuterados. Dentre esses estudos, Rocha e colaboradores (2018) utilizaram espectroscopia RMN sem o uso de solventes deuterados (No-D qnmr) para quantificar a COC e alguns adulterantes (lidocaína, cafeína, fenacetina, procaína e benzocaína). Como resultado, o método desenvolvido neste trabalho apresentou uma excelente linearidade, seletividade, exatidão, precisão e robustez para a análise da cocaína e dos seus adulterantes. O modelo apresentou uma precisão de (<5%) e linearidade de (>0,99) (ROCHA et al., 2018).

Um outro estudo foi realizado por Sanchez-Gonzalez e colaboradores (2019), no qual os sinais  $^1\text{H}$ , bem como os efeitos Overhauser nuclear (*Nuclear Overhauser effect*, NOE), foram explorados para fornecer sobre as interações da forma CP com o ácido metacrílico (MAA) e com o ácido metacrílico dimetacrilato de etileno (EDMA). Os estudos de NOE e RMN revelaram que interações nos complexos formados ocorrem através ligação por hidrogênio do grupo amino protonado da COC (CP) e o grupo carboxílico no MAA, bem como o grupo éster no EDMA, respectivamente. Além disso, o  $^1\text{H}$  RMN mostrou que a

estequiometria de ambos os complexos nas misturas de pré-polimerização é 1:1, embora EDMA seja uma molécula maior do que o MAA (SANCHEZ-GONZALEZ et. al., 2019).

Poucos trabalhos aceitaram o desafio de modelar computacionalmente os parâmetros RMN da COC (POUPAERT et al., 2012; BAIS et al., 2013; LI; NEUMANNB; STREEKA, 2017; PARUZZO et al., 2018). Li e colaboradores realizaram cálculos de dinâmica molecular com diferentes campos de força, associados à abordagem DFT, para prever os parâmetros de deslocamento químico  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  da COC no estado sólido. O principal resultado obtido desse estudo foi que, embora o campo de força TMFF tenha obtido um desempenho superior ao do campo de força COMPASS para representar as energias e conformações da cocaína, ele não proporcionou uma melhoria significativa na precisão dos cálculos de RMN (LI; NEUMANNB; STREEKA, 2017). Em um outro estudo realizado por Paruzzo e colaboradores (2018), um método DFT foi utilizado para prever com precisão os deslocamentos químicos  $^{13}\text{C}$  e  $^1\text{H}$  da COC em sólidos moleculares e os seus polimorfos. Como principal resultado o modelo proposto foi capaz de identificar as estruturas da COC CD e da droga 4-[4-(2-adamantylcarbamoyl) - ácido 5-terc-butilpirazol-1-il] benzóico, com base na concordância entre as medidas (PARUZZO et al., 2018).

### Teoria do Funcional de Densidade

A mecânica quântica começou a se desenvolver no início de 1900 baseada nas ideias propostas por Einstein, que culminaram no desenvolvimento da equação de Schrödinger mostrada na equação abaixo.

$$H\psi = E\psi \quad (3)$$

onde E é a energia eletrônica de um sistema, seja ele um átomo, uma molécula ou um sólido.  $\Psi$  é a função de onda, que mesmo não apresentando um significado físico claro, contém todas as informações necessárias para determinar completamente as propriedades químicas do estado fundamental do sistema investigado. Por outro lado,  $\mathbf{H}$  é o operador Hamiltoniano ( $\mathbf{H}$ ) que contém todos os operadores capazes de descrever as características físicas do sistema molecular e suas interações. Apesar da aparente simplicidade da equação de Schrödinger, sua resolução analítica somente é possível para sistemas monoelétrônicos, tais como o átomo de hidrogênio e o cátion  $\text{He}^+$ . No caso de sistemas multieletrônicos, o primeiro método quântico (*ab initio*) utilizado para resolver essa equação utiliza a aproximação Hartree-Fock (HF)

(CRAMER, 2004). A aproximação HF falha, entretanto na descrição da correlação eletrônica dos sistemas moleculares, característica essa de fundamental importância para descrever as propriedades químicas desses sistemas.

Vários métodos foram criados com o intuito de tentar resolver o problema da correlação eletrônica, sendo esses métodos denominados como pós-HF. Basicamente, a correlação eletrônica pode ser dividida em duas partes, sendo a primeira conhecida como correlação eletrônica estática (CEE) e a segunda como correlação eletrônica dinâmica (CED). Os métodos *ab initio* pós-HF, que tentam descrever a CEE, são denominados como os métodos multiconfiguracionais (CAS, RAS, ...). Nesses métodos, que utilizam vários determinantes de Slater são usados para descrever a configuração eletrônica do estado fundamental do sistema (função de onda), que no método Hartree-Fock é descrita por apenas um determinante de Slater (JENSEN, 2007).

Esses cálculos são importantes na descrição de somente para descrever sistemas envolvendo átomos pesados onde cruzamentos dos níveis de energias podem ocorrer, levando à necessidade de mais de uma configuração eletrônica para descrever corretamente o seu estado fundamental. Um bom exemplo de caso para ser tratado com os métodos CEE são os sistemas moleculares envolvendo o metal Cu(II), onde os estados eletrônicos  $d^9s^2$  e  $d^{10}s^1$  estão muito próximos em energia, e por isso precisam ser ambos considerados na descrição da função de onda do sistema..

Por outro lado, Em geral os métodos pós-HF CDE mais comuns são CI, MP2, CCSD(T)... e eles incluem nos seus cálculos apenas a correlação eletrônica dinâmica, que corresponde a 90% da correlação eletrônica total do sistema. Alguns métodos como CASPT2 descrevem ambos os tipos de correlação CEE e CED. Contudo, todos esses cálculos pós-HF apresentam um problema em comum, que é a alta demanda computacional (JENSEN, 2007). Enquanto no método HF, o custo computacional aumenta de acordo com  $N^4$ , onde N é o número de elétrons, os métodos pós-HF escalonam no mínimo com  $N^5$ ,  $N^6$ , (...). Nesse sentido, esse problema foi contornado com o desenvolvimento da teoria do funcional de densidade “*Density Functional Theory*” (DFT) (MORGON; COUTINHO, 2007; CRAMER, 2004; JERSEN,2007).

O método DFT é baseado na aproximação de se usar a densidade eletrônica ( $\rho(\mathbf{r})$ ) do sistema, descrita na Equação 4, no lugar da função de onda do sistema. Na DFT,  $\rho(\mathbf{r})$  é como a variável a ser determinada na resolução da equação de Schrödinger. Essa ideia foi proposta por Thomas e Fermi em 1927, que ficou conhecida como modelo de Thomas-Fermi (Thomas, 1927). Os dois pesquisadores, trabalhando de forma independente, empregaram um modelo

estatístico para aproximar a distribuição dos elétrons nos átomos, como a densidade do sistema, que corresponde ao quadrado da função de onda (Equação 3) e apresenta um significado físico claro, que é a densidade de probabilidade, ou seja, a região onde se tem maior probabilidade de encontrar os elétrons.

$$\rho(\mathbf{r}) = \langle \psi | \psi \rangle \quad (4)$$

O benefício de se usar a densidade eletrônica está no fato de que a função de onda de  $N$  elétrons depende de  $4N$  variáveis, sendo essas as três coordenadas espaciais ( $x$ ,  $y$ ,  $z$ ) e a coordenada de spin de cada elétron. Já, enquanto, a densidade eletrônica  $\rho(\mathbf{r})$ , independentemente do número de elétrons envolvidos, dependendo apenas das três coordenadas espaciais,  $x$ ,  $y$ ,  $z$  de  $\rho(\mathbf{r})$ . O único problema é que mesmo sabendo que cada densidade eletrônica produz uma energia para o estado fundamental, o funcional que conecta a densidade eletrônica à energia real do estado fundamental não é exatamente conhecido. O desafio do método DFT foi então encontrar esse funcional, que somente foi possível em 1964 com as ideias de Hohenberg e Kohn (Teoremas Hohenberg-Kohn).

#### Teoremas Hohenberg-Kohn

Os dois teoremas de Hohenberg- Kohn (HK) são as ideias básicas da teoria do funcional da densidade (DFT). Eles mostram, de modo geral, que:

**Teorema 1** - Um potencial externo ( $V_{ext}(\mathbf{r})$ ) para os elétrons do sistema, ou seja, aquele que descreve a interação nuclear com os elétrons, é determinado unicamente pela densidade do estado fundamental, de modo que para descrever a dependência da energia do estado fundamental com relação a essa densidade, basta mostrar que essa densidade determina o operador Hamiltoniano ( $H$ ) do sistema e que a sua integração fornece o número de elétrons do sistema (Equação 4).

$$\int \rho(\mathbf{r}) = N \quad (5)$$

Em outras palavras,  $V_{ext}(\mathbf{r})$  é um único funcional da  $\rho(\mathbf{r})$ , desde que  $V_{ext}(\mathbf{r})$  estabelece o operador hamiltoniano,  $H$ . Esse teorema estabelece então que toda observável física, principalmente a energia pode ser descrita como um funcional da densidade eletrônica do

estado fundamental. Para ter certeza de que uma determinada densidade é a densidade do estado fundamental do sistema o Teorema 2 estabelece que:

**Teorema 2** - A densidade eletrônica do estado fundamental poder ser calculada, a princípio, usando o método variacional, onde a energia total calculada desta densidade ( $E[\rho(\mathbf{r})]$ ) não pode ser menor do que a energia real do estado fundamental ( $E_0$ ), como mostrado na equação 5. O nome “funcional vem do fato de que uma propriedade como a energia depende de uma função, que na DFT é a densidade eletrônica, que por sua vez depende das variáveis espaciais, *i.e.*,  $E[\rho(\mathbf{r})]$ . No caso dos métodos baseados em função de onda, a energia é um funcional da função de onda ( $E[\psi(\mathbf{r})]$ ).

$$E[\rho(\mathbf{r})] \geq E_0 \quad (6)$$

#### Método Kohn-Sham

É de extrema importância antes de darmos continuação a formulação da DFT propriamente dita, apresentar algumas informações sobre o método Kohn-Sham. Assim como no método Hartree-Fock o hamiltoniano  $H$  na DFT é independentemente do tempo e não relativístico. Além disso, o hamiltoniano contém os operadores relativos a termos de energia cinética dos núcleos e dos elétrons, bem como os termos de interação eletrostática entre eles como pode ser visto na equação 6.

$$\mathcal{H} = T_N + T_e + V_{Ne} + V_{NN} + V_{ee} \quad (7)$$

em que os índices  $N$  e  $e$  são relativos ao núcleo e elétrons, respectivamente. Cada termo dessa equação representa uma parcela das interações físicas existentes no sistema. A expressão para cada um desses termos, em unidades atômicas, pode ser vista a seguir.

- Energia cinética nuclear

$$T_N = - \sum_A \frac{1}{2M_A} \Delta_A^2 \quad (8)$$

- Energia potencial entre os núcleos

(9)

$$V_{NN} = \sum_A \sum_{B>A} \frac{Z_A Z_B}{|R_A - R_B|}$$

- Energia cinética eletrônica

(10)

$$T_e = - \sum_i \frac{1}{2} \nabla_i^2$$

- Energia potencial entre os elétrons

(11)

$$V_{ee} = \sum_i \sum_{j>i} \frac{1}{|r_i - r_j|}$$

- Energia potencial elétron-núcleo

(12)

$$V_{Ne} = - \sum_i \sum_A \frac{Z_A}{|R_A - r_i|}$$

No método DFT, assim como no HF, a aproximação Born-Oppenheimer é utilizada. Essa aproximação consiste na separação do movimento nuclear do movimento dos elétrons. O argumento lógico para efetuar essa aproximação é que os elétrons possuem massa muito menor que os núcleos e se adaptam quase que instantaneamente a qualquer disposição nuclear. Em outras palavras a velocidade dos elétrons é muito maior que a velocidade do núcleo. Desse modo, o termo de energia cinética nuclear no hamiltoniano é considerado como sendo igual a zero, enquanto o termo de energia potencial elétron-núcleo se torna uma constante.

De acordo com os teoremas HK, a energia do estado eletrônico fundamental é então expressa como sendo

$$E_0 \leq E[\rho(r)] = T_e[\rho_0] + E_{ee}[\rho_0] + E_{Ne}[\rho_0] \quad (13)$$

Os teoremas de HK não fornecem, entretanto, qualquer orientação sobre como construir os funcionais de densidade apresentados na Equação 12 acima. Somente o funcional de densidade  $E_{Ne}[\rho_0]$  é exatamente conhecido. Esse problema foi resolvido em 1965, com os trabalhos de Kohn em conjunto com Lu Sham, que possibilitaram o desenvolvimento do método Kohn-Sham (KS), tornando esses teoremas viáveis para aplicações diretas em sistemas atômicos e moleculares (ALVES, 2016).

No esquema KS, a densidade de um sistema fictício com elétrons não interagentes é considerada como sendo capaz de representar a densidade do estado fundamental de um sistema real. A função de onda de tal sistema não interagente pode ser representada por um determinante de Slater. Dessa maneira, a parte cinética de tal sistema não interagente é similar a parte cinética do método Hartree-Fock. Usando este funcional da energia cinética para o sistema real, um termo de correção é, portanto, adicionado de modo que

$$T[\rho] = T_s[\rho] + T_c[\rho] \quad (14)$$

onde  $T_s[\rho]$  é a energia cinética de um sistema não interagente e  $T_c[\rho]$  é a correção cinética devido a interação elétron-elétron. Comparado a  $T_s[\rho]$ ,  $T_c[\rho]$  é considerado a menor parte dessa equação.

O funcional de densidade exato para parte clássica de coulomb da interação de dois elétrons é:

$$J[\rho] = \iint \frac{\rho(x_1) \rho(x_2)}{r_{12}} dx_1 dx_2 \quad (15)$$

mas ainda falta conhecer as interações elétron-elétron não-clássicas, frequentemente conhecidas como interações de troca e correlação. No método KS, esse termo e a parte de correção da energia cinética  $T_c[\rho]$  são colocados dentro do funcional aproximado, que é chamado de funcional de troca e correlação,

$$E_{xc}[\rho] = E_x[\rho] + E_c[\rho] + T_c[\rho] \quad (16)$$

Dessa maneira, a energia eletrônica total é expressa como sendo

$$E_{elect}[\rho] = T_s[\rho] + \int V_{ext} \rho(x) + J[\rho] + E_{xc}[\rho] \quad (17)$$

A expressão exata do funcional da energia de troca e correlação  $E_{xc}[\rho]$  não é conhecida. Assim, para que seja possível utilizar as Equações de Kohn-Sham é necessário

determinar uma boa aproximação para o termo de troca e correlação, que é o termo de interpretação física mais difícil da DFT. Entre as aproximações mais utilizadas para este termo desconhecido, estão os funcionais baseados na Aproximação da Densidade Local (LDA) e um aperfeiçoamento chamado de Aproximação do Gradiente Generalizado (GGA) (SILVA,2018).

#### Funcionais de Densidade

Desde que o funcional de troca e correlação,  $E_{xc}[\rho]$ , não é conhecido, o desenvolvimento desse funcional tem sido um importante tópico através da história do DFT (JENSEN,2007). O primeiro passo desse processo é o conhecimento claro das características químicas do sistema a ser investigado. Isso porque existem vários funcionais disponíveis para os cálculos DFT, conhecer as características químicas que eles descrevem nos guia na melhor escolha do funcional a ser empregado para o nosso sistema sob investigação. Contudo, ainda existem problemas, que ainda não foram contornados pelos diferentes funcionais de densidade disponíveis. Conhecê-los claramente é um importante passo para realizarmos investigações computacionais eficientes.

O primeiro problema observado nos funcionais disponíveis é conhecido como comportamento assintótico. Em sistemas moleculares, se um elétron é localizado longe do núcleo da molécula, ele estará blindado pela presença dos demais elétrons. Portanto, a carga formal desse elétron é dada como sendo  $(Z-(N-1))$ , onde  $Z$  é o número total de carga nuclear e  $N$  é número de elétrons do sistema. Dessa maneira, esse elétron é considerado se movendo num campo eletrônico dado por,

$$V(r) = \frac{Z - (N-1)}{r} \quad (18)$$

Verificando a interação de coulomb entre elétrons e aquela entre elétrons e núcleos, nós descobrimos que no limite assintótico  $r \rightarrow \infty$ , o potencial de troca do um elétron é  $-1/r$ . O funcional de troca HF mostra corretamente esse decaimento  $(-1/r)$  para grandes distâncias ( $r$ ), enquanto a maioria dos funcionais disponíveis da DFT falha nessa descrição. De fato, esses funcionais mostram um decaimento exponencial ao invés de  $-1/r$ . Essa falha gera problemas nas energias dos orbitais obtidos na DFT. Dessa maneira, propriedades químicas envolvendo as diferenças de energias orbitais, como energia de ionização, eletroafinidade, etc, não são adequadamente descritas na DFT quando comparadas aos seus valores experimentais.

Mais um problema dos funcionais da DFT é descontinuidade da derivada. O potencial de troca e correlação na verdade salta a menos de uma constante quando o número de elétrons

passa através de uma quantidade inteira. Esse fenômeno reflete o potencial químico para transferência de carga entre dois sistemas. Novamente, a parte de troca HF modela bem esse comportamento, enquanto nenhum dos funcionais da DFT disponíveis, que são caracterizados por potenciais contínuos em relação a variações no número de elétrons, é capaz de descrever.

Por fim, um outro problema dos funcionais da DFT é autointegração do elétron, que ocorre devido ao erro que aparece quando a parte de autointegração do funcional de troca e correlação não cancela completamente com a correspondente parte na interação de coulomb. Cancelamento esse que ocorre corretamente no esquema HF. Devido essa interação residual de um elétron com ele mesmo, a DFT fornece resultados errados quando aplicados a sistemas de camada aberta, paramagnéticos. A solução para esses problemas tem sido alcançada usando os funcionais híbridos (B3LYP, B3PW91), que em alguma extensão considera as correções para os problemas relatados acima, incorporando a parte de troca HF.

## **METODOLOGIA EMPREGADA**

### **Metodologia experimental**

As medidas de espectroscopia Raman foram realizadas em um espectrômetro Raman Senterra da Bruker com um microscópio óptico acoplado (OLYMPUS BX51). A amostra foi excitada utilizando o laser no comprimento de onda 785 nm, com potência de 50 mW. O número de coadições foi 10 e o tempo de integração foi 10 segundos.

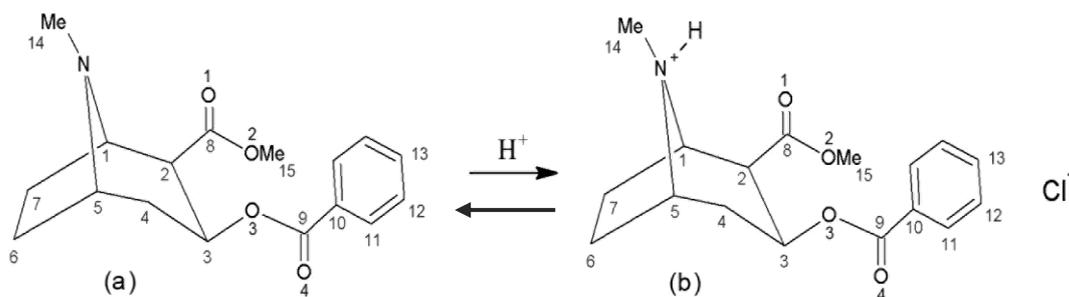
Os espectros de IV foram obtidos por meio de um espectrofotômetro Perkin-Elmer modelo Frontier Single Range-MIR com Attenuated Total Reflectance (ATR) acoplado e registrado na região de 550-4000  $\text{cm}^{-1}$ , resolução 4  $\text{cm}^{-1}$  e 32 varreduras.

### **Metodologia Computacional**

Inicialmente, foram realizadas análises conformacionais utilizando cálculos semiempíricos PM3 para determinar as conformações moleculares estáveis das formas protonadas (CP) e não-protonadas (CD) da COC, que estão mostradas na Figura 9. Estas análises foram realizadas selecionando os seguintes ângulos diedros, com a presença de todos os heteroátomos da COC:  $\varphi_1$  (C15-O2-C8-C2),  $\varphi_2$  (C3-O3-C9=O4),  $\varphi_3$  (H-C14-N-C1) e  $\varphi_4$  (C1-C2-C8=O1). Muitas conformações PM3 estáveis foram produzidas através da rotação em torno desses ângulos de torção.

As conformações PM3 mais estáveis e com energias distintas para ambas as formas da COC foram, então, totalmente otimizadas, em fase gasosa e em solução alcoólica (metanol) implícito, usando a metodologia baseada na teoria do funcional de densidade (*Density Functional Theory* (DFT)), com os funcionais de densidade híbridos B3LYP (LEE; YANG; PARR, 1988) e B3PW91 (BATHAM; DEROSA., 2008), juntamente com os conjuntos de base atômica CBSB7 (MONTGOMERY et al., 2000) para todos os átomos. Esses cálculos serão referidos ao longo do texto como sendo B3LYP/CBSB7 e B3PW91/CBSB7. Nos cálculos DFT, o algoritmo GDIIS foi empregado, em combinação com um critério rigoroso de restrição de convergência da função de onda SCF e uma grade de integração ultrafina. Nenhuma restrição de simetria foi imposta durante o processo de otimização DFT de cada estrutura investigada.

**Figura 4-** Estruturas moleculares enumeradas da forma protonada (CP) (a) e desprotonada (CD) (b) da cocaína



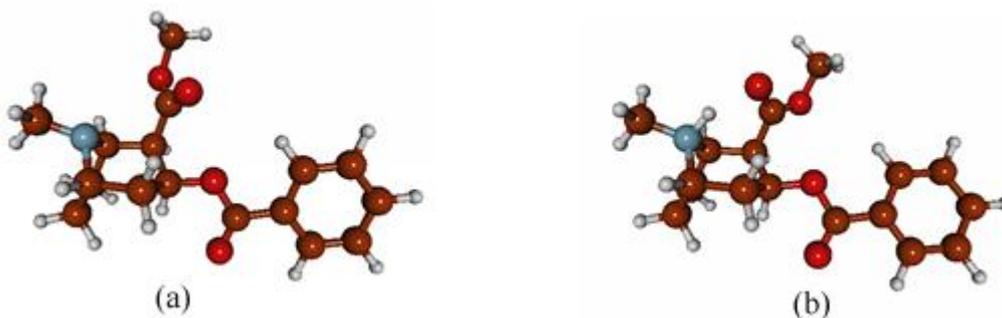
Fonte (Autor, 2021)

As diferenças de energia de todas as estruturas estáveis foram obtidas considerando as correções de energia do ponto zero (*Zero Point Energy* (ZPE)). Os efeitos do solvente metanol foram introduzidos utilizando a aproximação do modelo do contínuo polarizável (*Polarizable Continuum Model* (PCM)), que cria uma cavidade ao redor do soluto através de um conjunto de esferas sobrepostas sobre cada átomo da molécula usando o modelo topológico de superfície dos átomos unidos. Todas as geometrias otimizadas foram confirmadas como estruturas dos mínimos locais, usando os cálculos de frequências vibracionais B3LYP/CBSB7 e B3PW91/CBSB7 obtidas dentro da abordagem harmônica. Esses mesmos cálculos foram utilizados para simular os espectros vibracionais IV e Raman das estruturas moleculares CP e CD com mais baixas energias, ou seja, as estruturas termodinamicamente mais estáveis em fase gasosa e em solução de metanol. Todos esses cálculos foram realizados no pacote de programas Gaussian 09 (FRISCH et al., 2009).

A teoria de resposta do funcional de densidade linear dependente do tempo (*Time-dependent density-functional theory* (TD-DFT)) foi utilizada para calcular os parâmetros de RMN de ambas as formas da cocaína. Especificamente, os deslocamentos químicos ( $\delta$ )  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  foram calculados usando o método GIAO (ALIEV; COURTIER-MURIAS; ZHOU, 2009). Esses parâmetros das formas CP e CD foram obtidos usando o funcional de densidade M06 e o conjunto de bases atômicas def2-TZVP para descrever todos os átomos (SCHÄFER et al., 1992; ZHAO et al., 2008). Esses cálculos foram realizados no programa Orca (NEESE et al., 2020).

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

**Figura 5-** Estruturas otimizadas B3LYP/CBSB7 mais estáveis das formas (a) desprotonada (CD) e protonada (b) (CP) da cocaína em fase gasosa.



Fonte (Autor, 2021)

As estruturas otimizadas B3LYP/CBSB7 mais estáveis das formas CP e CD da cocaína estão mostradas na Figura 10, enquanto nas Tabela 4 e 5 estão dispostas as energias relativas B3LYP/CBSB7 e B3PW91/CBSB7 das conformações estabilizadas de cada forma da COC em fase gasosa e solução alcoólica de metanol (PCM). Nessas tabelas, também estão indicados os ângulos diedros otimizados das conformações CP e CD estabilizadas. É importante notar que o alto grau de liberdade da COC leva à dificuldade de determinar com segurança o mínimo global de cada forma, justificando, dessa maneira, a determinação de várias conformações CP e CD de mínimos relativos. Como pode ser observado na Tabela 4, cinco estruturas distintas foram minimizadas para ambas as formas de COC, com as menores diferenças de energias B3LYP/CBSB7 entre as duas estruturas mais estáveis das formas CD e CP calculadas como sendo 3,53 (2,20) e 5,64 (3,75) kcal mol<sup>-1</sup>, respectivamente. Por outro

lado, na Tabela 5, os valores de energia B3PW91/CBSB7 são maiores, correspondendo respectivamente a 3,81(4,02) e 5,97 (2,39) kcal mol<sup>-1</sup>. Todos esses valores indicam que, de acordo com a distribuição de Boltzmann a 298,15K, as poluções majoritárias para as conformações CP e CD com menores energias correspondem a valores superiores a 90%.

**Tabela 2-** Energias relativas  $\Delta E^a$  (kcal mol<sup>-1</sup>) B3LYP/CBSB7 das estruturas otimizadas das formas protonada (CP) e desprotonada (CD) da COC em fase gasosa e (em solução de metanol\*)

Estruturas	$\phi 1, \phi 2, \phi 3, \phi 4^{**}$	$\Delta E$	Estruturas	$\phi 1, \phi 2, \phi 3, \phi 4^{**}$	$\Delta E$
<b>CP1</b>	-178, -3, 178, 44 (178,-1,179,44)	0.0 (0.0)	<b>CD1</b>	-178, 1, 179, -112 (-178,0,-179,-108)	0.00 (0.00)
<b>CP2</b>	-177,-2,-179,130 (-177,1,178,128)	5.64 (2.20)	<b>CD2</b>	178,3,178,-32 (178,2,179,-40)	3.53 (3.75)
<b>CP3</b>	-178,-6,177,12 (-179,-3,178,5)	5.94 (5.13)	<b>CD3</b>	-178,-2,-179,1 (-179,0,179,5)	4.19 (3.98)
<b>CP4</b>	178,4,-171,-48 (-179,2,-170,-57)	85.82 (85.31)	<b>CD4</b>	-179,0, -174, -59 (-177,0,-175,-62)	81.07 (81.32)
<b>CP5</b>	2,7,-171,-43 (8,2,-175,-52)	94.74 (91.93)	<b>CD5</b>	179,0,-174,115 (178,0,-175,-166)	82.42 (82.07)

<sup>a</sup> Energias eletrônicas corrigidas pela energia vibracional do ponto-zero.

\* Resultados em parênteses foram obtidos com avaliação dos efeitos do solvente metanol usando o modelo PCM.

\*\*  $\phi 1$  (C15-O2-C8-C2),  $\phi 2$  (C3-O3-C9=O4),  $\phi 3$  (H-C14-N-C1) e  $\phi 4$  (C1-C2-C8=O1) de acordo com a Figura 9.

Como pode ser visto na Figura 10, uma maior estabilidade termodinâmica é obtida para a estrutura CP1 da COC, devido à presença de uma efetiva interação de hidrogênio intramolecular (IHI), que ocorre entre o hidrogênio do grupo amina e um dos átomos de oxigênio do grupo éster metílico. Nessa estrutura, existe uma restrição molecular, devido à IHI, envolvendo o anel tropano, associada à rigidez do grupo carbometóxi que assegura que a cocaína "se dobre" sobre si mesma, o que significa que o anel de benzeno não se orienta para

o anel tropano, mas sim é inclinado num ângulo de ~30 graus em relação ao plano do hidrogênio ligado ao azoto no anel tropano. A distância N---O1 calculada, para a estrutura CD1, é de 3,361 (3,347) Å em fase gasosa (solução de metanol). Já para a estrutura CP1, esses valores são 2,684 (2,659) Å. Vale a pena notar que a IHI na forma CP1 se torna significativamente mais favorável, quando os efeitos do solvente metanol são adicionados aos cálculos PCM.

**Tabela 3-** Energias relativas  $\Delta E^a$  (kcal mol<sup>-1</sup>) B3PW91/CBSB7 das estruturas otimizadas das formas protonada (CP) e desprotonada (CD) da cocaína em fase gasosa e (em solução de metanol \*).

Estruturas	( $\varphi_1, \varphi_2, \varphi_3, \varphi_4$ )**	$\Delta E$	Estruturas	( $\varphi_1, \varphi_2, \varphi_3, \varphi_4$ )**	$\Delta E$
<b>CP1</b>	-179,-2,178,44	0.0	<b>CD1</b>	-178,0,-179,-112	0.00
	(179,-1,178,47)	(0.0)		(-178,0,-178,-108)	(0.00)
<b>CP2</b>	-177,-2,-178,130	5.97	<b>CD2</b>	178,3,179,-33	3.81
	(-178,-1,-178,128)	(2.39)		(178,1,179,-41)	(4.02)
<b>CP3</b>	-178,-5,176,11	6.33	<b>CD3</b>	-178,-1,-178,1	4.47
	(-179,-2,178,4)	(5.46)		(-178,-2,-178,1)	(4.23)
<b>CP4</b>	178,3,-171,-49	84.45	<b>CD4</b>	-174,0, -174, -60	79.59
	(-178,2,-170,-59)	(83.85)		(-177,0,-175,-64)	(79.82)
<b>CP5</b>	1,6,-171,-45	93.36	<b>CD5</b>	179,0,-174,114	81.02
	(8,2,-175,-52)	(90.51)		(178,0,-175,117)	(80.60)

<sup>a</sup> Energias eletrônicas corrigidas pela energia vibracional do ponto-zero.

\* Resultados em parênteses foram obtidos com avaliação dos efeitos do solvente metanol usando o modelo PCM.

\*\*  $\varphi_1$  (C15-O2-C8-C2),  $\varphi_2$  (C3-O3-C9=O4),  $\varphi_3$  (H-C14-N-C1) e  $\varphi_4$  (C1-C2-C8=O1) de acordo com a Figura 9.

Na Tabela 6, estão mostrados os principais parâmetros geométricos experimentais e teóricos das estruturas moleculares CP1 e CD1 da COC. As diferenças dos parâmetros geométricos, obtidos com os níveis de cálculos B3LYP/CBSB7 e B3PW91/CBSB7 são muito pequenas, com valores médios de comprimentos e ângulos de ligação iguais a 0,004(0.004) Å e 0,4(0,3) graus para a forma CP e 0,006(0.01) Å e 0,1(0,08) graus para a forma CD,

respectivamente. Esses resultados indicam que ambos os funcionais de densidade apresentam desempenhos semelhantes na previsão dos parâmetros geométricos de ambas as formas da cocaína. Os comprimentos de ligação C-C B3LYP/CBSB7 e B3PW91/CBSB7 variam entre os valores de 1,536 a 1,565 Å para ambas as formas CP e CD. Considerando os resultados em fase gasosa e em solução alcoólica de metanol (valores indicados em parênteses usando o modelo PCM), dentre as propriedades estruturais consideradas, os comprimentos de ligação C-C e C-N, obtidos nos cálculos B3LYP/CBSB7 e B3PW91/CBSB7 (Tabela 6), mostram diferenças de 0,008(0,006) e 0,007(0,005) Å para as formas CP e CD da cocaína, respectivamente. A maior diferença de 0,015 Å é obtida para o comprimento de ligação C5-C6 da estrutura CP.

As distâncias das ligações C-N calculadas no nível de cálculo B3LYP/CBSB7 são de 1,526 e 1,524 Å para a estrutura CP e de 1,476 e 1,478 Å para a estrutura CD em que fase gasosa. No nível de B3PW91/CBSB7, esses valores são de 1,519 e 1,516 Å para a estrutura CP e 1,469 e 1,471 Å para a estrutura CD em que fase gasosa. Já os comprimentos de ligação C=O B3LYP/CBSB7 dos grupos carbonila são de 1,222 e 1,206 Å para CP e de 1,203 e 1,211 Å para a forma CD em que fase gasosa. Os respectivos valores B3PW91/CBSB7 são de 1,222 e 1,205 para CP e 1,202 e de 1,210 Å para a forma CD da COC. Analisando os comprimentos de ligação C-O B3LYP/CBSB7 e B3PW91/CBSB7, nota-se uma variação de 1,310 a 1,456 Å para a forma CP e de 1,344 a 1,446 Å para a forma CD da COC. em que fase gasosa.

Os níveis de cálculos B3LYP/CBSB7 e B3PW91/CBSB7 forneceram diferenças ligeiramente mais significativas para o comprimento da ligação N-Me em fase gasosa (solução de metanol), com valores calculados de 1,492 (1,494) e 1,487 (1,490) Å para a forma CP e de 1,459 (1,463) e 1,453 (1,450) Å para a forma CD. Finalmente, o comprimento da ligação N-H da estrutura CP foi obtido com valores B3LYP/CBSB7 e B3PW91/CBSB7 de 1,040 (1,033) e 1,037 (1,030) Å em fase gasosa (e em solução de metanol), respectivamente. Uma comparação entre os valores de comprimentos de ligação experimentais com aqueles calculados, em fase gasosa (e em solução de metanol), mostra que os resultados obtidos com o nível de cálculo B3LYP/CBSB7 forneceram um melhor acordo com os dados experimentais de Raio-X considerando ambas as formas da COC. As diferenças médias para os comprimentos de ligação foram de 0,01 (0,009) e 0,01 (0,005) Å para as formas CP e CD, enquanto para os ângulos de ligações, essas diferenças foram de 0,3 (0,3) e 0,2 (0,1) graus, respectivamente.

Para finalizar a análise dos parâmetros de ligação das estruturas CP e CD energeticamente mais estáveis uma comparação entre os ângulos de ligação B3LYP/CBSB7 e

B3PW91/CBSB7 mostra diferenças pouco significativas, com valores médios de 0,4 (0,3) graus e 0,1 (0,08) graus para essas formas da COC em fase gasosa (em solução de metanol), respectivamente. As maiores diferenças de 2,8 (2,1), 4,1 (3,9) e 3,9 (3,6) graus foram encontradas para os ângulos O1=C8-C2, C8-C2-C1 e C6-C5-C4 da estrutura CP, enquanto os valores de 0,3 (0,3) graus foram obtidos para os ângulos C15-O2-C8, C7-C6-C5, C6-C5-C4, C2-C3-O3 da estrutura CD da COC, respectivamente.

Novamente, a melhor concordância entre os ângulos de ligação calculados e experimentais foi obtida com o nível de cálculo B3LYP/CBSB7; as maiores discrepâncias observadas para os ângulos C8-C2-C3, C2-C1-C7 e C2-C3-O3 da estrutura CP, cujos valores calculados foram 108,6 (108,6), 114,6 (114,1) e 110,5 (109,8) graus, enquanto os valores experimentais foram medidos como sendo 114,7, 109,1 e 114,5 graus, respectivamente. Para a forma CD, as maiores diferenças de 4,6 (5,3) e 2,3 (2,3) graus foram encontradas para os ângulos O1=C8-C2 e C4-C3-O3, respectivamente.

**Tabela 4-** Parâmetros geométricos experimentais e teóricos das formas protonada (CP) e desprotonada (CD) de cocaínas

Parâmetros****	CP		Exp*	CD		Exp**
	Gás (PCM)***			Gás (PCM)***		
	B3LYP	B3PW91		B3LYP	B3PW91	
<i>Comprimentos de ligação (Å)</i>						
C <sub>2</sub> -C <sub>1</sub>	1,546(45)	1,540(42)	<b>1,554</b>	1,553(57)	1,546(50)	<b>1,531</b>
C <sub>1</sub> -C <sub>7</sub>	1,540(40)	1,542(41)	<b>1,561</b>	1,565(63)	1,560(57)	<b>1,522</b>
C <sub>1</sub> -N	1,526(23)	1,519(15)	<b>1,503</b>	1,476(77)	1,469(70)	<b>1,549</b>
C <sub>2</sub> -C <sub>3</sub>	1,562(60)	1,564(56)	<b>1,558</b>	1,539(37)	1,533(31)	<b>1,518</b>
C <sub>3</sub> -C <sub>4</sub>	1,536(34)	1,536(33)	<b>1,524</b>	1,535(34)	1,530(28)	<b>1,512</b>
C <sub>4</sub> -C <sub>5</sub>	1,535(35)	1,544(43)	<b>1,553</b>	1,554(54)	1,547(48)	<b>1,530</b>
C <sub>5</sub> -C <sub>6</sub>	1,540(39)	1,525(24)	<b>1,525</b>	1,550(49)	1,543(43)	<b>1,527</b>
C <sub>5</sub> -N	1,524(23)	1,516(18)	<b>1,486</b>	1,478(81)	1,471(74)	<b>1,467</b>

<b>C<sub>6</sub>-C<sub>7</sub></b>	1,556(55)	1,542(43)	<b>1,555</b>	1,549(50)	1,542(43)	<b>1,534</b>
<b>C<sub>8</sub>=O<sub>1</sub></b>	1,222(20)	1,222(19)	<b>1,250</b>	1,203(08)	1,202(06)	<b>1,188</b>
<b>C<sub>8</sub>-O<sub>2</sub></b>	1,315(22)	1,310(16)	<b>1,291</b>	1355(48)	1,350(43)	<b>1,334</b>
<b>O<sub>2</sub>-Me<sub>15</sub></b>	1,456(52)	1,448(45)	<b>1,432</b>	1,438(42)	1,430(35)	<b>1,442</b>
<b>C<sub>3</sub>-O<sub>3</sub></b>	1,428(40)	1,421(33)	<b>1,385</b>	1,446(51)	1,438(38)	<b>1,451</b>
<b>O<sub>3</sub>-C<sub>9</sub></b>	1,381(60)	1,375(54)	<b>1,3921</b>	1,350(46)	1,344(40)	<b>1,330</b>
<b>C<sub>9</sub>=O<sub>4</sub></b>	1,206(11)	1,205(10)	<b>1,172</b>	1,211(14)	1,210(12)	<b>1,193</b>
<b>N-Me<sub>14</sub></b>	1,492(94)	1,487(90)	<b>1,478</b>	1,459(63)	1,453(56)	<b>1,467</b>
<b>N-H</b>	1,040(33)	1,037(30)	<b>1,008</b>	-	-	-

*Ângulos de Ligação (graus)*

<b>C15-O2-C8</b>	117,4(116,8)	116,6(116,2)	<b>118,1</b>	115,9(116,4)	115,6(116,1)	<b>116,6</b>
<b>O2-C8=O1</b>	124,4(124,1)	125,5(124,9)	<b>121,4</b>	123,0(123,0)	123,1(123,1)	<b>123,2</b>

O2-C8-C2	112,8(112,4)	114,4(113,6)	<b>115,9</b>	112,6(113,3)	112,6(113,2)	<b>109,1</b>
O1=C8-C2	122,6(123,3)	119,8(121,2)	<b>122,3</b>	124,2(123,5)	124,1(123,5)	<b>128,8</b>
C8-C2-C1	110,5(110,9)	106,4(107,0)	<b>109,3</b>	110,1(110,4)	110,0(110,3)	<b>108,2</b>
C2-C1-C7	114,6(114,1)	115,6(115,0)	<b>109,1</b>	113,4(113,2)	113,5(113,3)	<b>113,9</b>
C1-C7-C6	105,1(105,1)	105,4(105,5)	<b>104,0</b>	104,2(104,1)	104,1(104,1)	<b>103,5</b>
C7-C6-C5	105,1(105,0)	102,5(102,9)	<b>105,8</b>	102,6(102,8)	102,3(102,5)	<b>103,8</b>
C6-C5-C4	114,6(114,6)	110,7(111,0)	<b>112,1</b>	111,1(111,2)	110,8(110,9)	<b>111,2</b>
C5-C4-C3	113,9(114,2)	115,5(115,3)	<b>110,4</b>	112,1(111,9)	112,0(111,8)	<b>110,2</b>
C1-N-H	105,7(107,0)	105,6(107,9)	-	-	-	-
C1-N-C14	114,5(114,2)	114,5(114,0)	<b>112,4</b>	114,1(113,6)	113,9(113,4)	<b>113,2</b>
C5-N-H	111,4(111,2)	113,7(112,4)	-	-	-	-
C5-N-C14	114,9(114,7)	115,1(114,6)	<b>112,5</b>	114,4(113,9)	114,2(113,7)	<b>112,7</b>

C8-C2-C3	108,6(108,6)	107,9(108,6)	<b>114,7</b>	113,5(114,0)	113,6(114,1)	<b>114,6</b>
C4-C3-O3	107,7(107,7)	105,9(105,8)	<b>108,3</b>	108,9(108,9)	109,0(109,0)	<b>111,2</b>
C2-C3-O3	110,5(109,8)	111,0(110,4)	<b>114,5</b>	107,2(107,1)	107,3(107,2)	<b>109,6</b>
C3-O3-C9	115,4(116,8)	115,0(116,7)	<b>117,4</b>	117,2(117,9)	116,9(117,6)	<b>117,6</b>
O3-C9=O4	121,1(122,5)	121,0(122,6)	<b>122,7</b>	123,8(123,8)	123,9(123,9)	<b>123,8</b>
O3-C9-C10	112,9(112,6)	112,9(112,5)	<b>111,9</b>	112,2(112,3)	112,2(112,2)	<b>111,4</b>
O4=C9-C10 <sub>BENZ</sub>	125,9(124,7)	125,9(124,0)	<b>125,4</b>	123,9(123,8)	123,8(123,7)	<b>124,8</b>

\* Estrutura molecular iniciação do X-Ray conformação iônica (Gabe; Barnes, 1962).

\*\* Estrutura molecular iniciação do X-Ray conformação neutra (HRYNCHUKR, 1982).

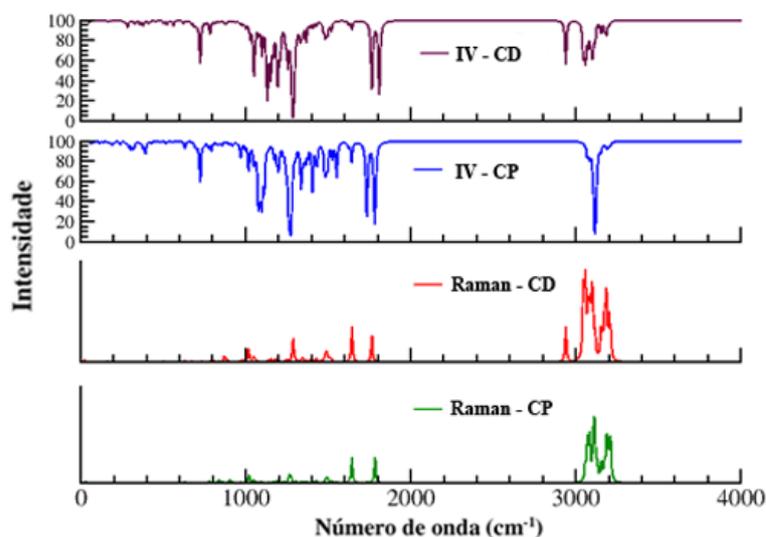
\*\*\* Cálculos obtidos em fase gasosa e em (solução aquosa (metanol obtidas usando o Modelo PCM)).

\*\*\*\* Numeração de acordo com de acordo com a Figura 9.

## Espectros Vibracionais

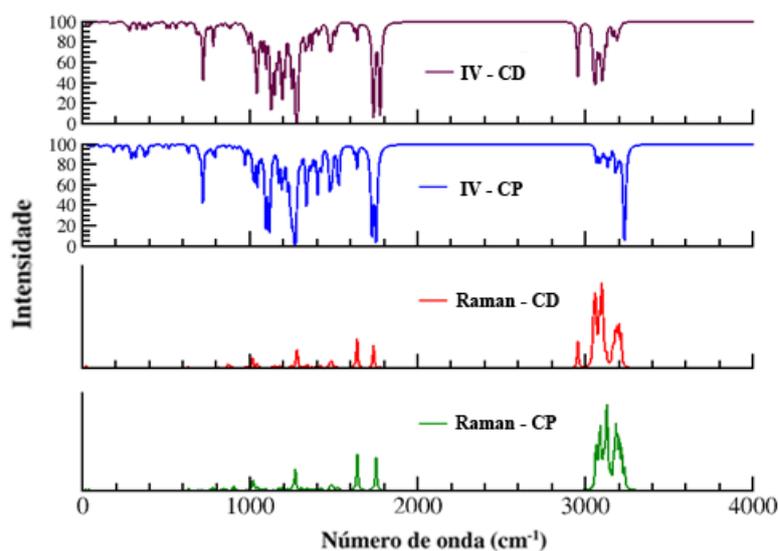
Nas Figuras 11 e 12 estão mostrados os espectros vibracionais B3LYP/CBSB7 de absorção na região do IV e de espalhamento Raman para as estruturas CP1 e CD1 mais estáveis em fase gasosa e em solução alcoólica de metanol, respectivamente. Os respectivos espectros experimentais estão mostrados na Figura 13. As atribuições dos principais modos vibracionais de ambas as formas da cocaína estão mostrados na Tabela 7. Antes de fazer a caracterização e interpretação desses espectros vibracionais é importante ter atenção ao número de modos vibracionais que, a princípio, deve aparecer no espectro IV e Raman de cada forma da COC. Esse número é calculado por meio da fórmula  $3N-6$ , onde  $N$  é o número de átomos presentes na molécula investigada. Para as formas CP e CD, os números de átomos são 44 e 43, levando aos valores de 126 e 123 modos vibracionais esperados, respectivamente. Devido à baixa simetria da COC, *i.e.*, sem a presença de ponto de inversão, os espectros IV e Raman não são complementares, sendo que os modos vibracionais presentes no espectro IV podem ser também observados no espectro de espalhamento Raman de ambas as formas da cocaína. No entanto, para cada um dos modos vibracionais apareça com intensidade significativa nesses espectros, eles devem obedecer às regras de seleção de transição do dipolo elétrico que, para espectroscopia IV, corresponde a presença de variação do momento de dipolo elétrico na molécula durante o movimento vibracional analisado. Por outro lado, no caso da espectroscopia Raman, a regra de seleção está relacionada à variação da polarizabilidade da densidade eletrônica na molécula durante a ativação do modo vibracional analisado (SKOOG; HOLLER; CROUCH, 2009; SKOOG et al., 2002).

**Figura 6-** Espectros calculados de absorção IV e de espalhamento Raman B3LYP/CBSB7 das estruturas mais estáveis protonada (CP1) e desprotonada (CD1) da cocaína em fase gasosa.



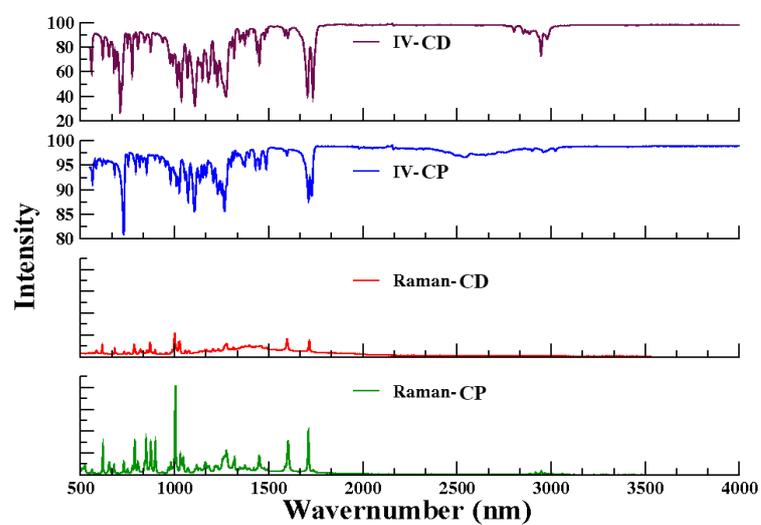
Fonte: (Autor 2021)

**Figura 7-** Espectros calculados de absorção IV e de espalhamento Raman B3LYP/CBSB7 das estruturas mais estáveis protonada (CP1) e desprotonada (CD1) da cocaína em solução alcoólica de metanol (PCM)



Fonte: (Autor 2021)

**Figura 8-** Espectros vibracionais experimentais de absorção IV e de espalhamento Raman das formas protonada (CP1) e desprotonada (CD1) da cocaína.



Fonte: (Autor 2021)

**Tabela 5-** Frequências vibracionais teóricas B3LYP/CBSB7 e experimentais (comprimento de ondas,  $\text{cm}^{-1}$ ) da cocaína em fase gasosa e solução de metanol.

B3LYP						Atribuições
Gás		PCM		Experimental		
CD1	CP1	CD1	CP1	CD	CP	
-	3117,0	-	3234,2	-	<b>2957,5</b>	$\nu_{\text{As}}(\text{N-H})$
3185,5	3194,0	3190,5	3192,6	<b>2979,1</b>	<b>2996,4</b>	$\nu_{\text{s}}(\text{C-H } \text{sp}^3 \text{ e } \text{sp}^2)$
-	1405,2	-	1404,1	-	<b>1374,4</b>	$\delta_{\text{s}}(\text{N-H}) + \nu(\text{CH}_3)$
1810,1	1782,7	1776,6	1751,8	<b>1740,8</b>	<b>1736,5</b>	$\nu_{\text{As}}(\text{C=O})$
1765,6	1734,9	1737,8	1728,8	<b>1706,3</b>	<b>1714,3</b>	$\nu_{\text{s}}(\text{C=O})$
1289,3	1272,0	1280,0	1270,7	<b>1274,9</b>	<b>1266,2</b>	$\nu_{\text{s}}(\text{C-O}) + \nu(\text{C-N})$
1286,2	1264,1	1275,6	1269,5	<b>1227,4</b>	<b>1231,7</b>	$\nu_{\text{s}}(\text{C-O})$ acetato
1194,5	1099,0	1127,2	1117,1	<b>1110,9</b>	<b>1106,6</b>	$\nu_{\text{s}}(\text{C-O}) + \nu(\text{C-N})$
724,9	725,4	722,2	720,5	<b>718,3</b>	<b>726,9</b>	$\delta_{\omega}(\text{C-H})$

$\nu_{\text{s}}$ , estiramento simétrico;  $\nu_{\text{As}}$ , estiramento assimétrico;  $\delta_{\text{s}}$ , Deformação angular no plano;  $\delta_{\omega}$ , Deformação angular fora do plano simétrico;  $\delta_{\text{t}}$ , Deformação angular fora do plano assimétrico.

Como mostrado na Tabela 7, de modo geral, as frequências vibracionais calculadas são mais elevadas quando comparadas àquelas observadas experimentalmente, mas com diferenças sempre menores que 10%. Esse resultado é, entretanto, frequentemente relatado na literatura quando análises computacionais são realizadas baseadas na teoria do funcional de densidade (*Density Functional Theory* (DFT), dentro da aproximação harmônica (MENDES et al., 2017). De acordo com os espectros B3LYP/CBSB7 mostrados na Figura 11 e 12, pode ser notado diferenças pouco significativas nos espectros calculados em fase gasosa (Figura 9) e em solução alcoólica de metanol (Figura 10). Alguns picos característicos nos espectros das formas CP e CD podem, entretanto, ser usados para distinguir as duas formas químicas da COC.

Primeiramente, considerando os espectros da forma CP1 de menor energia, duas bandas intensas são observadas no espectro IV B3LYP/CBSB7 em 1734,9 (1728,8) e 1782,7 (1776,6)  $\text{cm}^{-1}$ , envolvendo os estiramentos C=O simétrico e anti-simétrico dos dois grupos carbonila da COC. No espectro Raman, apenas uma banda intensa, atribuída a esse modo normal, é observada em 1782,7(1751,8)  $\text{cm}^{-1}$ . Um outro sinal importante envolve a deformação angular C-O-C que foi calculada em 1275,9 (1270,6)  $\text{cm}^{-1}$  no espectro IV e em 1264,1 (1260,5)  $\text{cm}^{-1}$  no espectro Raman. Ainda no espectro IV da estrutura CP1, três bandas aparecem devido aos estiramentos C-O dos dois grupos acetato, sendo uma banda de alta intensidade localizada em 1272,0 (1269,5)  $\text{cm}^{-1}$ , outra de média intensidade em 1264,1 (1269,5)  $\text{cm}^{-1}$  e uma de baixa intensidade em 1099,0 (1117,1)  $\text{cm}^{-1}$ . Essas bandas não foram claramente observadas no espectro Raman, devido às baixas intensidades desses sinais. Finalmente, o sinal de IV calculado em 3117(3234,2)  $\text{cm}^{-1}$  é atribuído ao estiramento N-H presente apenas na forma CP da COC.

Nos espectros de absorção IV B3LYP/CBSB7 da forma CD em fase gasosa (Figura 9) e em (solução de metanol (Figura 10)), as duas bandas envolvendo o agrupamento C=O foram calculadas com maiores valores de frequências vibracionais, *i. e.*, em 1810,1 (1760,6) e 1765,3 (1737,8)  $\text{cm}^{-1}$ , enquanto no seu espectro Raman apenas uma banda intensa foi localizada em 1644,7 (1639,9)  $\text{cm}^{-1}$ , relacionada ao mesmo modo vibracional. Três bandas no IV, atribuídas aos modos vibracionais envolvendo o grupo acetato (C–O) foram determinadas em 1289,3 (1280,0), 1286,2 (1275,6)  $\text{cm}^{-1}$  e 1194,5 (1127,2)  $\text{cm}^{-1}$ . No espectro Raman B3LYP/CBSB7, essa banda de deformação angular C-O-C foi localizada 1152,0 (1148,9)  $\text{cm}^{-1}$  em fase gasosa e (em solução de metanol).

Experimentalmente, nos espectros vibracionais ATR (Reflectância Total Atenuada (*Attenuated Total Reflectance*)) na região do IV e de espalhamento Raman do sal cloridrato de cocaína, que corresponde a forma CP (Figura 13), pode ser notado que duas bandas com média-intensidade, atribuídas aos estiramentos simétrico e assimétrico C=O das carbonilas, aparecem valores muito próximos dos calculados em 1736,5 e 1714,3  $\text{cm}^{-1}$ . As bandas experimentais em 1265, 1230 e 1105  $\text{cm}^{-1}$  são devidos aos modos vibracionais C-O envolvendo os C-O dos grupos acetato. A banda relativa ao estiramento antisimétrico do grupo N-H aparece com baixa intensidade em 2957,5  $\text{cm}^{-1}$ . Essa baixa intensidade quando comparada àquela observada nos espectros calculados é devido ao efeito do meio que restringe sobremaneira os movimentos envolvendo a ligação N-H do sal hidrato de cocaína.

No espectro Raman experimental da forma CP, o único sinal relativo ao estiramento vibracional das carbonilas aparece com forte intensidade em 1736  $\text{cm}^{-1}$ , enquanto um sinal fraco em 1203  $\text{cm}^{-1}$  é atribuído a deformação angular C-O-C. Um resultado experimental bastante interessante é a presença de um sinal Raman com alta intensidade em torno 1000  $\text{cm}^{-1}$ , que deve ser também atribuído ao estiramento dos grupos acetatos. Essa banda aparece com uma intensidade muito baixa no espectro IV calculado em 1106,6  $\text{cm}^{-1}$ . Esse resultado é devido aos efeitos de concentração do meio, que não podem ser avaliados nos cálculos dos espectros. Nos espectros Raman experimental e calculados aparecem dois picos entre o intervalo de 1600 a 1800  $\text{cm}^{-1}$ , um relativo ao estiramento C=O e o outro relativo ao estiramento C=C do anel aromático. Comparando os resultados acima da forma CP com aqueles observados nos espectros experimentais IV e Raman da base livre da COC (forma neutra CD), pode-se verificar, de forma geral, que as bandas IV apresentam intensidades mais baixas, com exceção da banda em 2979,1  $\text{cm}^{-1}$ , que é atribuída ao estiramento dos grupos C-H  $\text{sp}^3$  e  $\text{sp}^2$ , presente somente nos espectros IV da forma CD da cocaína.

Outra diferença evidente no espectro IV da forma CD é a melhor resolução das duas bandas, relativas aos estiramentos simétrico e antisimétrico C=O, que aparecem ligeiramente deslocadas para valores de frequência mais altos, especificamente 1740,8 e 1706,3  $\text{cm}^{-1}$ , respectivamente. Considerando os espectros Raman das formas CD e CP, as diferenças de intensidades e deslocamentos são bem menos evidentes. A banda relativa à deformação angular C-O-C está ligeiramente deslocada por volta de 1201,0  $\text{cm}^{-1}$ . Comparando os espectros IV e Raman teóricos e experimentais, da estrutura CD a maior diferença é observada nas bandas Raman localizadas entre 2500 e 3000  $\text{cm}^{-1}$ , atribuídas a principalmente ao estiramento do grupo C-H vs( $\text{sp}^3$  e  $\text{sp}^2$ ). Essas bandas não aparecem com intensidades

significativas nos espectros experimentais. De modo geral, os resultados teóricos IV e Raman obtidos neste trabalho estão em bom acordo com os resultados experimentais reportados na literatura. Para a cocaína na forma de sal, forma CP, existe uma forte intensidade das bandas carbonílicas, que estão localizadas na região de 1800-1600  $\text{cm}^{-1}$ .

Considerando os resultados experimentais disponíveis na literatura, Penido e colaboradores reportaram que no espectro IV da forma CP, algumas bandas são principalmente importantes. Duas delas são relacionadas aos estiramentos  $\nu_s(\text{C}=\text{O})$  em 1732  $\text{cm}^{-1}$  e  $\nu_{as}(\text{C}=\text{O})$  em 1713  $\text{cm}^{-1}$ , e outra banda forte localizada entre o intervalo de 2300 e 2900  $\text{cm}^{-1}$  atribuída ao modo vibracional  $\nu_s(\text{N-H})$ . Em um outro estudo por Grobério e colaboradores, as bandas das carbonilas foram localizadas em 1728 e 1712  $\text{cm}^{-1}$ , enquanto as bandas em 1265, 1230 e 1105  $\text{cm}^{-1}$  foram atribuídas aos modos vibracionais dos agrupamentos acetato C-O (GROBERIO et al., 2014; PENIDO et al., 2015; FAGAN et al., 2017). Já nos espectros experimentais da forma CD da cocaína foi indicado que a presença de bandas IV com médias intensidades entre 3000 e 2800  $\text{cm}^{-1}$ , que foram associadas aos modos vibracionais envolvendo os grupos C-H  $sp^3$  e  $sp^2$ . No estudo de Penido e colaboradores para a forma CD, as duas bandas IV, relacionadas aos estiramentos  $\nu_s(\text{C}=\text{O})$  e  $\nu_{as}(\text{C}=\text{O})$  dos grupos C=O carbonilas, foram medidas em 1710  $\text{cm}^{-1}$  (GROBERIO et al., 2015; PENIDO et al., 2015). As diferenças nos valores experimentais obtidas nos diferentes estudos experimentais podem ser atribuídas às diferenças no conteúdo das amostras de cocaína, ou seja, a presença de agentes diluidores/adulterantes, e possíveis variações instrumentais e do meio no qual amostras foram preparadas (RODRIGUES et al., 2013).

## Espectros de RMN

Os resultados teóricos e experimentais dos deslocamentos químicos ( $\delta$ ) de  $^{13}\text{C}$  e  $^1\text{H}$  das formas CP e CD da cocaína estão mostrados na Tabela 8, enquanto a multiplicidade de cada sinal de  $^1\text{H}$  está disposta na Tabela 9. Como pode ser visto, os deslocamentos químicos M06/def2-TZVP de  $^{13}\text{C}$  do anel tropano da forma CD da cocaína mostraram maiores valores para os átomos de carbono 1, 2, 3 e 5 (indicados na Figura 9), variando de 50,9 a 71,4 ppm em fase gasosa e de 51,6 a 73,6 ppm em solução de metanol (PCM). Os sinais relativos aos deslocamentos químicos do anel benzeno aromático ( $\text{C}_{10}$  a  $\text{C}_{13}$ ) variam de 133,88 a 140,13 ppm em fase gasosa e de 134,4 a 142,1 ppm em solução de metanol (PCM). Os demais átomos de carbonos com hibridização  $sp^2$ , *i. e.*,  $\text{C}_8$  e  $\text{C}_9$  apresentam valores M06/def2-TZVP

de 182,9 e 177,0 ppm em fase gasosa e de 187,0 e 179,1 ppm em solução de metanol, respectivamente. Já os deslocamentos químicos M06/def2-TZVP de  $^{13}\text{C}$  do anel tropano da forma CP da cocaína mostraram maiores valores para os átomos de carbono 1, 2, 3 e 5 (indicados na Figura 9), que variam de 47,8 a 73,3 ppm em fase gasosa e de 48,4 a 71,8 ppm em solução de metanol (PCM). Os sinais relativos aos deslocamentos químicos do anel benzeno aromático ( $\text{C}_{10}$  a  $\text{C}_{13}$ ) foram calculados entre 129,4 a 145,4 ppm em fase gasosa e entre 132,4 a 143,8 ppm em solução de metanol (PCM). Os demais átomos de carbonos com hibridização  $sp^2$ , *i. e.*,  $\text{C}_8$  e  $\text{C}_9$  apresentam valores M06/def2-TZVP de 190,1 e 176,8 ppm em fase gasosa e de 191,6 e 178,5 ppm em solução de metanol, respectivamente.

Comparando os resultados de deslocamento químico de  $^{13}\text{C}$  das formas CP e CD da cocaína, pode-se observar que a forma CP apresenta um maior número de carbonos com deslocamentos químicos calculados mais próximos (abaixo de 4 ppm) dos valores experimentais. Considerando a forma CD, dos 15 sinais de  $^{13}\text{C}$ , 7 (fase gasosa) e 6 (solução de metanol) valores estão bem próximos dos valores experimentais, enquanto para a forma CP esse número permaneceu em 7 em ambas as fases. Outra diferença importante observada entre os deslocamentos de carbono dessas duas formas é que as diferenças entre os valores experimentais e teóricos da forma CD são maiores para os carbonos com hibridização  $sp^2$ . Comparando valores teóricos M06/def2-TZVP com os resultados experimentais para a forma CD, as diferenças médias de 4,62 e 5,39 ppm são observadas em fase gasosa e em solução de metanol, respectivamente. As maiores diferenças foram obtidas para os  $\text{C}_8$ ,  $\text{C}_9$ ,  $\text{C}_{11}$  e  $\text{C}_{15}$  com os respectivos valores em fase gasosa (e em solução de metanol) sendo 10,40 (14,55), 9,56 (11,66), 8,33 (8,08) e 6,22 (7,02) ppm.

Por outro lado, ao se comparar os resultados M06/def2-TZVP com os dados experimentais para a forma CP nota-se, diferenças médias de 5,30 e 5,29 ppm foram obtidas em fase gasosa e em solução de metanol, respectivamente. As maiores diferenças foram obtidas para os carbonos  $\text{C}_8$ ,  $\text{C}_9$ ,  $\text{C}_{11}$ ,  $\text{C}_{12}$  e  $\text{C}_{13}$  18,50, cujo valores são (19,17), 9,44 (11,14), 10,96 (8,88), 7,53 (6,53) e 11,07 (9,49) ppm em fase gasosa e (em solução de metanol), respectivamente.

Comparando os resultados experimentais deste trabalho para a forma CD da cocaína, com aqueles publicados por Baias e colaboradores, diferenças médias de deslocamentos químicos dos  $^{13}\text{C}$  ficaram bem próximas com valores de 0,33 ppm, com as maiores diferenças obtidas para os carbonos  $\text{C}_2$ ,  $\text{C}_3$ ,  $\text{C}_9$ ,  $\text{C}_{10}$ ,  $\text{C}_{12}$ ,  $\text{C}_{15}$  com valores de 1,2, 1,6, 1,6, 2,2, 3,9 e 1,9 ppm respectivamente. Vale ressaltar que os dados experimentais de RMN de Baias e

colaboradores foram obtidos a partir dos cristais de cocaína na forma neutra, utilizando como referência o TMS (Baías et al., 2013). As diferenças teóricas para esses carbonos são 3,1 (3,2), 4,2 (2,9), 0,2 (0,6), 6,2 (1,9), 3,3 (0,5) e 5,7 (3,4) com os respectivos valores em fase gasosa (e em solução de metanol). Esses resultados indicam que esses carbonos podem, portanto, serem usados para distinguir as formas CP e CD da cocaína.

Finalmente, na Figura 14 estão mostradas a correlação entre os valores calculados e experimentais dos deslocamentos químicos do  $^{13}\text{C}$ . Como pode ser visto houve uma ótima correlação linear entre os dados experimentais e teóricos com valores de  $R^2$  de 0,992 para que forma CP e 0,997 para que forma CD, em fase gasosa. Essa correlação foi ainda mais satisfatória para os resultados calculados em solução de metanol, onde os valores de  $R^2$  foram de 0,995 para que forma CP e 0,997 para que forma CD. Todos esses resultados indicam que a metodologia de cálculo empregada foi eficiente na descrição do comportamento dos deslocamentos químicos de  $^{13}\text{C}$  de acordo com o ambiente eletrônico das duas formas da cocaína.

**Tabela 6-** Deslocamentos químicos ( $\delta$ ) (ppm) e  $^{13}\text{C}$  e  $^1\text{H}$  experimentais e teóricos M06/def2-TZVP das formas protonadas (CP) e desprotonadas (CD) da cocaína.

Elementos*	CD								CP					
	$^{13}\text{C}$				$^1\text{H}$				$^{13}\text{C}$			$^1\text{H}$		
	Gás	PCM	Exp.**	Exp.*	Gás	PCM	Exp.**	Exp.**	Gás	PCM	Exp.**	Gás	PCM	Exp.**
C <sub>1</sub>	70,1	70,5	<b>66,1</b>	<b>65,9</b>	3,5	3,6	<b>3,5</b>	<b>3,7</b>	73,3	71,8	<b>66,1</b>	3,8	4,1	<b>3,6</b>
C <sub>2</sub>	50,9	51,6	<b>51,2</b>	<b>50,1</b>	2,9	3,1	<b>3,1</b>	<b>3,7</b>	47,8	48,4	<b>51,1</b>	3,1	3,3	<b>3,1</b>
C <sub>3</sub>	71,8	73,6	<b>68,3</b>	<b>66,7</b>	5,2	5,3	<b>5,2</b>	<b>5,6</b>	67,6	70,7	<b>68,2</b>	5,4	5,6	<b>5,2</b>
C <sub>4</sub>	38,0	38,1	<b>36,5</b>	<b>36,6</b>	2,1	2,1	<b>2,0</b>	<b>3,0</b>	35,3	35,2	<b>36,4</b>	2,3	2,2	<b>2,1</b>
C <sub>5</sub>	66,7	66,5	<b>62,9</b>	<b>62,6</b>	3,2	3,4	<b>3,2</b>	<b>3,3</b>	70,8	69,9	<b>63,0</b>	3,8	4,1	<b>3,3</b>
C <sub>6</sub>	27,5	26,7	<b>25,9</b>	<b>25,6</b>	1,8	1,9	<b>1,7</b>	<b>3,4</b>	26,3	25,8	<b>25,9</b>	2,4	2,3	<b>1,7</b>
C <sub>7</sub>	27,6	27,7	<b>26,3</b>	<b>25,6</b>	1,9	2,0	<b>1,7</b>	<b>3,3</b>	26,0	25,6	<b>26,3</b>	2,2	2,3	<b>1,7</b>
C <sub>8</sub>	182,9	187,0	<b>172,5</b>	<b>172,1</b>	-	-	-	-	190,9	191,6	<b>172,5</b>	-	-	-
C <sub>9</sub>	177,0	179,1	<b>167,5</b>	<b>165,9</b>	-	-	-	-	176,8	178,5	<b>167,4</b>	-	-	-
C <sub>10</sub>	135,6	134,3	<b>131,5</b>	<b>129,3</b>	-	-	-	-	129,4	132,4	<b>131,5</b>	-	-	-

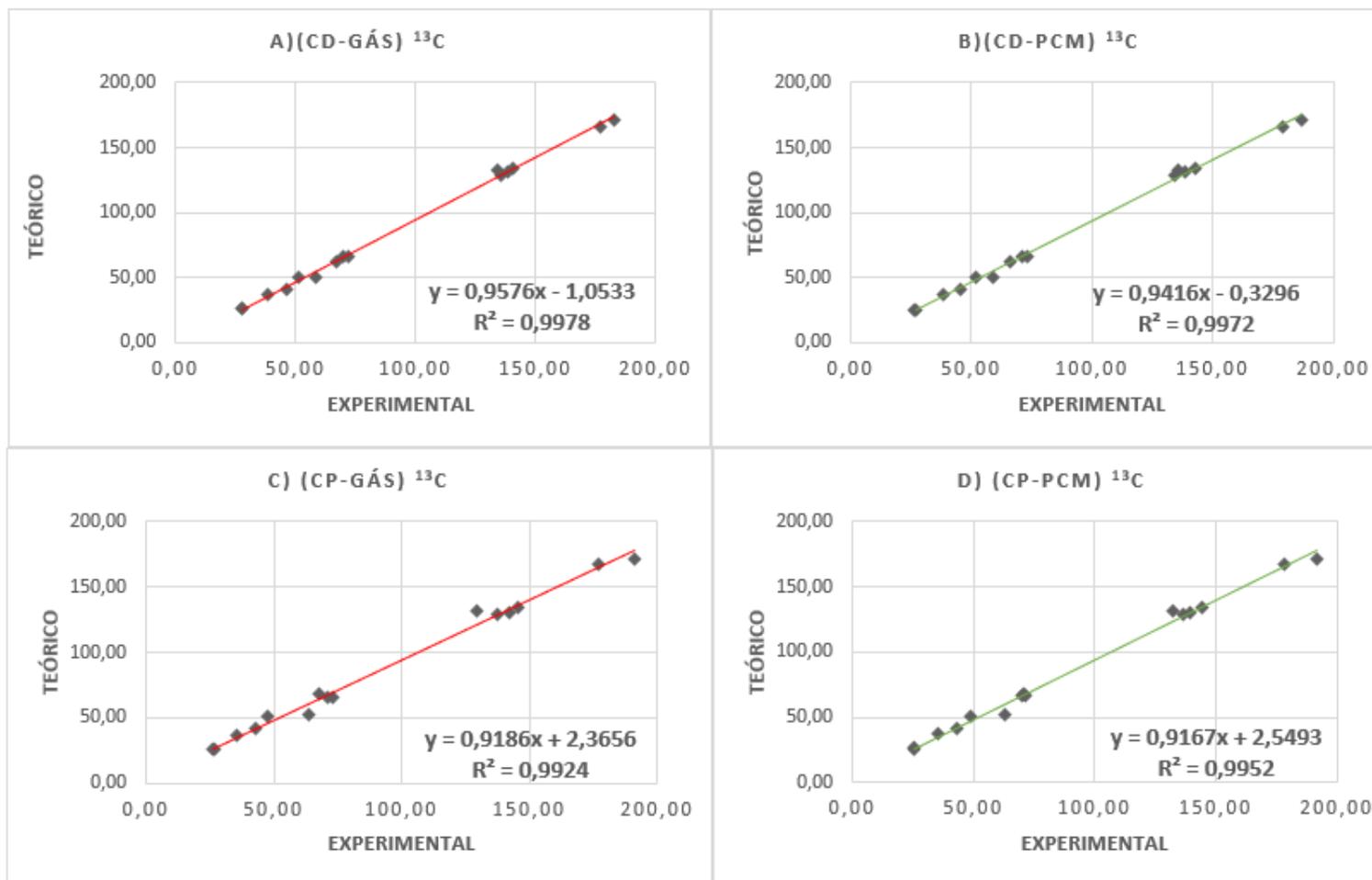
C <sub>11</sub>	138,9	138,6	<b>130,6</b>	<b>131,5</b>	8,6	8,7	<b>7,9</b>	<b>8,0</b>	141,5	139,4	<b>130,6</b>	8,8	8,7	<b>7,9</b>
C <sub>12</sub>	133,8	135,6	<b>129,6</b>	<b>133,5</b>	7,7	8,0	<b>7,4</b>	<b>8,0</b>	137,1	136,1	<b>129,6</b>	8,0	8,1	<b>7,4</b>
C <sub>13</sub>	140,1	142,8	<b>134,3</b>	<b>134,5</b>	7,8	8,2	<b>7,5</b>	<b>8,0</b>	145,4	143,8	<b>134,4</b>	8,2	8,2	<b>7,5</b>
C <sub>14</sub>	46,1	45,4	<b>41,3</b>	<b>41,5</b>	2,1	2,3	<b>2,2</b>	<b>3,7</b>	43,0	43,3	<b>41,3</b>	2,7	2,8	<b>2,2</b>
C <sub>15</sub>	58,2	59,0	<b>52,0</b>	<b>50,1</b>	3,5	3,6	<b>3,6</b>	<b>3,7</b>	63,9	62,4	<b>52,1</b>	4,2	4,2	<b>3,6</b>

\* Numeração de acordo com a Figura 9 Pag. 43.

\*\* dados de RMN da forma CP (hidroclorato de cocaína) medidos experimentalmente no presente estudos (<sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C dados registados a 400 e 100 MHz, respectivamente em metanol-d4.

\*\*\* Dados de RMN dos cristais de cocaína na forma neutra obtidos a partir de Baias et al., 2013. Todas as experiências RMN foram realizadas a uma temperatura de 293K com frequências 1H e 13C de 500 MHz e 125 MHz, respectivamente. Utilizando como referência o TMS.

**Figura 9-** Comparação entre os deslocamentos químicos  $^{13}\text{C}$ , teórico  $\times$  experimental das formas protonada (CP) e desprotonada (CD) da cocaína.



Fonte: (Autor 2021)

**Tabela 7-** Multiplicidade dos sinais de deslocamentos químico ( $\delta$ ) de  $^1\text{H}$  conectados a cada carbono indicado de acordo com a numeração da Figura 9 (Pag. 43).

<b>Parâmetros*</b>	<b><math>^1\text{H}</math></b>
C <sub>1</sub>	Dubleto
C <sub>2</sub>	Dubleto de dubletos
C <sub>3</sub>	Dubleto de tripletos
C <sub>4</sub>	Multipleteo
C <sub>5</sub>	Multipleteo
C <sub>6</sub>	Multipleteo
C <sub>7</sub>	Multipleteo
C <sub>8</sub>	-
C <sub>9</sub>	-
C <sub>10</sub>	-
C <sub>11</sub>	Dubleto
C <sub>12</sub>	Tripleteo
C <sub>13</sub>	Tripleteo
C <sub>14</sub>	Singleto
C <sub>15</sub>	Singleto

\* Numeração de acordo com a Figura 9.

Considerando os resultados dos deslocamentos químicos M06/def2-TZVP de  $^1\text{H}$ , mostrados na Tabela 8, pode-se observar três sinais distintos para os hidrogênios do grupo benzoato da forma CD da cocaína, com valores de deslocamento químico variando entre 7,7 e 8,6 ppm em fase gasosa e de 8,0 a 8,7 ppm em solução de metanol (PCM). Sete sinais relativos aos deslocamentos químicos dos hidrogênios ligados aos carbonos alifáticos C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>6</sub>, C<sub>7</sub> foram calculados variando de 1,8 a 5,2 ppm em fase gasosa e de 1,9 a 5,3 ppm em solução de metanol (PCM). Os demais átomos de hidrogênio ligados aos grupos metilas C<sub>14</sub> e C<sub>15</sub> foram calculados com valores M06/def2-TZVP entre 2,1 e 3,6 ppm em fase gasosa e entre 2,3 e 3,6 ppm em solução de metanol, respectivamente. Por outro lado, considerando a forma CP da cocaína pode-se observar três sinais distintos para os hidrogênios do grupo benzoato com valores de deslocamento químico de  $^1\text{H}$  variando entre 8,0 e 8,8 ppm em fase gasosa e de 8,1 a 8,7 ppm em solução de metanol (PCM). Sete sinais relativos aos deslocamentos químicos dos hidrogênios ligados aos carbonos alifáticos, C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>6</sub> e C<sub>7</sub>, foram calculados variando de 2,2 a 5,4 ppm em fase gasosa e de 2,3 a 5,6 ppm em solução

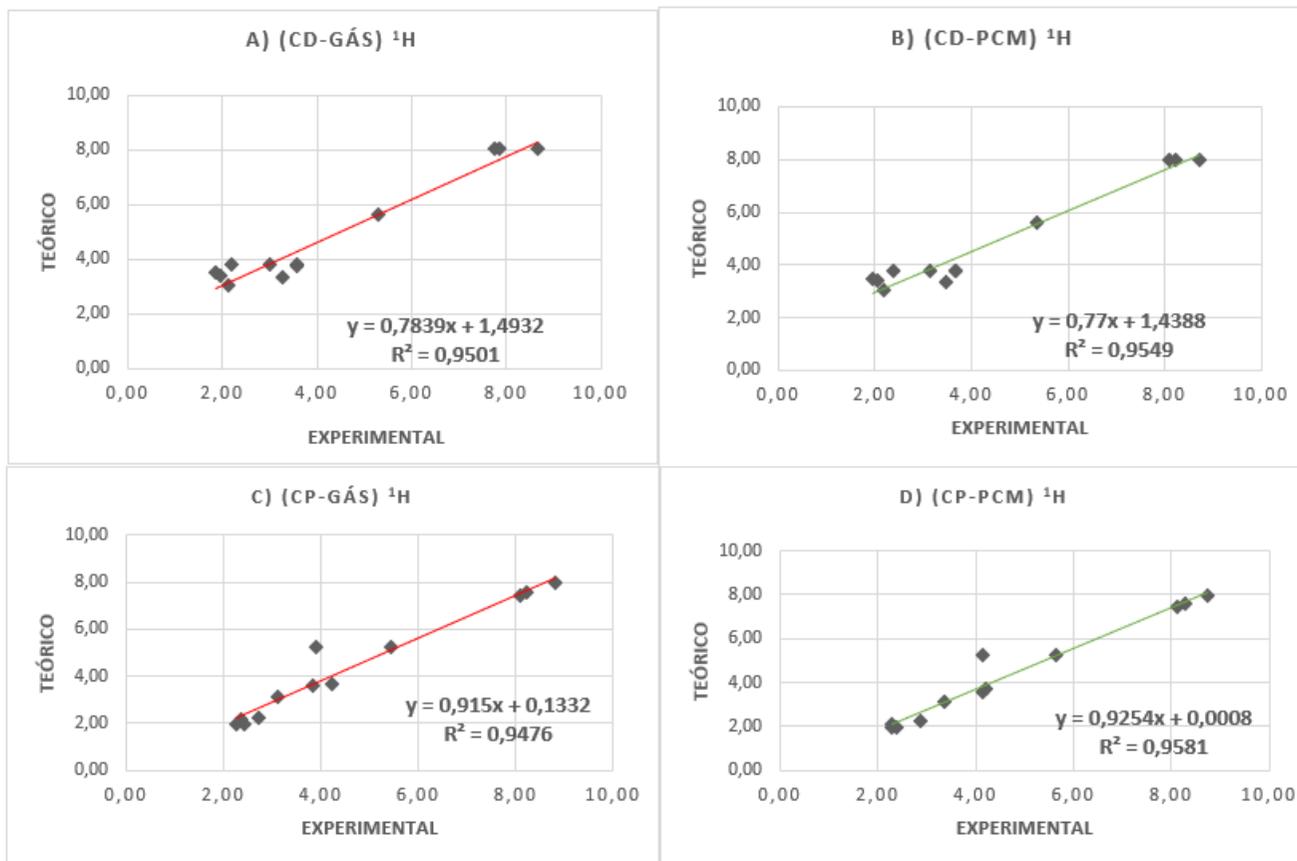
de metanol (PCM). Os demais átomos de hidrogênio correspondentes aos grupos metilas  $C_{14}$  e  $C_{15}$ , foram calculados com valores M06/def2-TZVP entre 2,7 e 4,2 ppm em fase gasosa e entre 2,8 e 4,2 ppm em solução de metanol, respectivamente.

Ainda comparando os resultados M06/def2-TZVP de deslocamento químico de  $^1\text{H}$  da forma CP da cocaína, com aquelas calculados para a forma CD, pode-se observar que 11 (fase gasosa) e 9 (solução de metanol) deslocamentos químicos da forma CP apresentam valores bem próximos dos valores experimentais (abaixo de 0,5). Entretanto para a forma CP, esse número cai para 8 em ambas as fases. Considerando os resultados teóricos e experimentais para a forma CD, diferenças médias de 0,12 e 0,27 ppm são observadas em fase gasosa e em solução de metanol, respectivamente. Maiores diferenças foram obtidas para os hidrogênios ligados aos carbonos  $C_{11}$  em fase gasosa (e em solução de metanol), cujo valores foram 0,6 (0,7) ppm. Os respectivos valores para a forma CP mostraram diferenças médias experimental e teórica de 0,46 e 0,55 ppm em fase gasosa e em solução de metanol, respectivamente. As diferenças mais significativas foram de 0,5 (0,8), 0,8 (0,7), 0,6 (0,6) e 0,6 (0,7) ppm para os hidrogênios ligados aos carbonos  $C_5$ ,  $C_{11}$ ,  $C_{12}$  e  $C_{13}$  em fase gasosa e (em solução de metanol), respectivamente.

Comparando os resultados experimentais de  $^1\text{H}$  deste trabalho para a forma CD da cocaína, com aqueles publicados por Baias e colaboradores, diferenças médias de deslocamentos químicos dos  $^1\text{H}$  ficaram bem próximas com valores de 0,64 ppm, com as maiores diferenças obtidas para os hidrogênios ligados aos carbonos  $C_4$ ,  $C_6$ ,  $C_7$ ,  $C_{14}$ , com valores de 0,9, 1,6, 1,5 e 1,4 ppm respectivamente. As diferenças teóricas para esses hidrogênios são 0,2 (0,1), 0,6 (0,4), 0,3 (0,3) e 0,6 (0,5), com os respectivos valores em fase gasosa (e em solução de metanol). Esses resultados indicam que esses hidrogênios podem, ser usados para distinguir as formas CP e CD da cocaína.

Por fim, na Figura 15 estão mostradas a correlação entre os valores calculados e experimentais dos deslocamentos químicos do  $^1\text{H}$ . Como pode ser visto houve uma boa correlação linear entre os dados experimentais e teóricos com valores de  $R^2$  foram de 0,947 para forma CP e 0,958 para que forma CD, em fase gasosa. Essa correlação foi mais satisfatória para os resultados calculados em solução de metanol, que mostraram valores de  $R^2$  como sendo 0,958 para forma CP e 0,954 para que forma CD. Todos esses resultados indicam que a metodologia de cálculo empregada foi eficiente na descrição do comportamento dos deslocamentos químicos de acordo com o ambiente eletrônico das duas formas da cocaína.

**Figura 10-** Comparação entre os deslocamentos químicos  $^1\text{H}$ , teórico  $\times$  experimental das formas protonada (CP) e desprotonada (CD) da cocaína



Fonte: (Autor 2021)

Considerando os resultados experimentais e teóricos disponíveis na literatura e os deslocamentos químicos calculados para as estruturas CP e CD nesse trabalho, pode-se concluir que os presentes resultados estão de acordo com os resultados reportando anteriormente na literatura para ambas as estruturas da COC. Nos últimos anos, estudos experimentais veem utilizando análises de RMN para identificação de COC (GAMA, 2015, BENEDITO, et al., 2017; YEMLOUL, et al., 2018; ROCHA et al., 2018; SANCHEZ-GONZALEZ et. al., 2019). Porém, a maioria destes trabalhos investigam, somente os deslocamentos químicos de  $^1\text{H}$ , com ou sem o uso de solventes deuterados. Segundo o estudo feito por Sánchez González e colaboradores análises experimentais foram feitas para os os deslocamentos químicos de  $^1\text{H}$  da COC CP, comparando os seus valores com aqueles calculados M06/def2-TZVP no presente trabalho, pode ser visto um bom acordo para esses deslocamentos, onde os três sinais de deslocamento químico correspondendo aos hidrogênios do grupo benzoato, variaram entre 7,51 a 7,95 (Sánchez González et al., 2019), já em M06/def2-TZVP teve uma variação de 8,0 e 8,8 ppm em fase gasosa e de 8,1 a 8,7 ppm em solução de metanol (PCM).

Dos sete sinais relativos aos deslocamentos químicos dos hidrogênios ligados aos carbonos alifáticos  $\text{C}_1$ ,  $\text{C}_2$ ,  $\text{C}_3$ ,  $\text{C}_4$ ,  $\text{C}_6$ ,  $\text{C}_7$ , foram calculados uma variação de 2,2 a 5,4 ppm em fase gasosa e de 2,3 a 5,6 ppm em solução de metanol (PCM), para Sánchez González e colaboradores esses valores variaram de 2,1 a 5,4. Os demais átomos de hidrogênio correspondentes aos grupos metilas  $\text{C}_{14}$ ,  $\text{C}_{15}$ , foram encontrados valores M06/def2-TZVP entre 2,7 e 4,2 ppm em fase gasosa e entre 2,8 e 4,2 ppm em solução de metanol. Já para Sánchez González e colaboradores esses valores variaram 2,8 e 3,6. Ainda se tratando do deslocamento químico de  $^1\text{H}$ , de acordo com os estudos experimentais feitos por Gama e colaboradores a COC CP mostra três sinais na região dos hidrogênios aromáticos variando de 7,7 a 8,0 ppm, os outros sinais relacionados com a cocaína CP são os que variam de 2,5 a 5,5 ppm referentes a hidrogênios ligados a  $\text{C}_1$ ,  $\text{C}_2$ ,  $\text{C}_3$ ,  $\text{C}_4$ ,  $\text{C}_6$ ,  $\text{C}_7$ , e o de a 3,66 ppm refere-se ao hidrogênio ligado ao  $\text{C}_{14}$  (Gama et al.,2015).

## CONCLUSÃO

Neste trabalho foi realizado um estudo sistemático sobre as propriedades estruturais e espectroscópicas da cocaína em suas diferentes formas. Um estudo experimental em colaboração com análises computacionais baseadas na teoria do funcional de densidade (DFT) foi realizado para investigação das conformações moleculares da forma protonada (CP) e desprotonada (CD) da cocaína. As geometrias termodinamicamente estáveis foram otimizadas nos níveis de cálculos B3LYP/CBSB7 e B3PW91/CBSB7 em fase gasosa e em solução modelo PCM (metanol). Para as duas estruturas CP e CD mais estáveis, os espectros vibracionais Raman e na região do infravermelho (IV) B3LYP/CBSB7 foram calculados e medidos experimentalmente, assim como os espectros de ressonância magnética nuclear (RMN).

Os resultados obtidos mostram que as espectroscopias de absorção no infravermelho, de espalhamento no Raman e de ressonância magnética nuclear, aliadas à sua reprodução utilizando cálculos quânticos DFT, são um conjunto de ferramentas eficaz para analisar e distinguir as duas formas químicas da cocaína. Os resultados teóricos dos espectros IV/Raman mostraram um bom acordo com os resultados experimentais, mostrando diferenças médias de 54,0 (64,3) e de 71,2(50,3) nas frequências vibracionais das formas CP e CD em fase gasosa e (em solução de metanol), respectivamente. Os resultados teóricos forneceram as atribuições e interpretações das bandas experimentais, apontando as principais modificações que diferenciam as duas formas químicas da cocaína. De modo geral, os resultados Raman e IV comprovaram a sensibilidade dessas técnicas com relação à identificação dos grupos cromóforos que diferenciam as duas formas. Os modos normais relativos aos estiramentos N-H, localizados no intervalo de 2500-3200  $\text{cm}^{-1}$ , foram decisivos na identificação da forma CP, enquanto o estiramento envolvendo o grupo C-H vs ( $\text{sp}^3$  e  $\text{sp}^2$ ) apareceu em 2979,1  $\text{cm}^{-1}$  com suficiente intensidade apenas nos espectros Raman e IV da forma CD da cocaína.

Os resultados teóricos M06/Def2-TZVP dos deslocamentos químico de  $^{13}\text{C}$  e  $^1\text{H}$  em fase gasosa e em solução de metanol mostraram também uma boa concordância com os valores medidos experimentalmente para ambas as formas da cocaína, indicando uma ótima correlação linear com os dados experimentais, com valores de  $R^2$  variando de 0,992 a 0,998 para  $^{13}\text{C}$  e de 0,947 a 0,958  $^1\text{H}$ .

O presente trabalho demonstra o potencial das espectroscopias IV, Raman e RMN para identificação e quantificação das formas CD e CP da cocaína. Como perspectivas futuras

desse trabalho pode-se adicionar um estudo focado em analisar mais profundamente a interação de cada forma CP e CD da cocaína com diferentes reagentes colorimétricos, em particular o tiocianato de cobalto, com o objetivo de otimizar os testes colorimétricos de identificação da COC tornando-os mais específicos.

## REFERÊNCIAS

- ALIEV, A. E.; COURTIER-MURIAS, D.; ZHOU, S. J. **Mol. Struct.** 2009, 893, 1.
- ALLEN, A. C. et al. **The cocaine diastereoisomers.** *Journal of Forensic Science*, v. 26, n. 1, p. 12-26, 1981.
- ALVES, A. C. **Estudo de estrutura e propriedades eletrônicas de filmes finos de  $\beta$ -PbO<sub>2</sub>.** 63f. Dissertação de mestrado em Ciência dos Materiais, Ilha Solteira, São Paulo, 2016.
- ANZANELLO, M. J. *et al.* **Multicriteria wavenumber selection in cocaine classification.** *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, v. 115, p. 562–569, 2015.
- BAHLS F. C.; BAHLS S. C. **Cocaína: Origens, passado e presente.** *Interação em Psicologia Paraná*,6(2), p.177-181, 2002.
- BASTOS, F. I.; BERTONI, N. **Pesquisa Nacional sobre o uso de crack: quem são os usuários de crack e/ou similares do Brasil? Quantos são nas capitais brasileiras?** Rio de Janeiro: Iicict; Fiocruz, 2014.
- BATHAM, Jasma; DEROSA, Pedro. **Comparative Study of the Performance of DFT B3PW91 for the Prediction of Electronic Properties of Molecules.** In: APS March Meeting Abstracts. 2008. p. Q13. 009.
- BENEDITO, L. E. C.; MALDANER, A. O.; OLIVEIRA, A. L. **An external reference <sup>1</sup>H qNMR method (PULCON) for characterization of high purity cocaine seizures.** *Analytical Methods*, v. 10, n. 5, p. 489–495, 2018.
- BLOCH, Felix; HANSEN, W.; PACKARD, M. **Physical review.** *Phys Rev*, v. 70, n. 460-473, p. 1.1, 1946.
- BRÁNDAN D. R. S. A. **Vibrational analyses of alkaloid cocaine as free base, cationic and hydrochloride species based on their internal coordinates and force fields.** *Paripex A Indian Journal of Research*, v. 6, n. 9, p. 587–602, 2017.
- BRUICE, P. Y. *Química Orgânica.* 4<sup>o</sup> edição. Rio de Janeiro: Pearson Prentice Hall, 2006. Volume 1.
- BUTLER, A. J.; REHM, J.; FISCHER, B. **Health outcomes associated with crack-cocaine use: Systematic review and meta-analyses.** *Drug and alcohol dependence*, 2017, 180: 401-416.
- CALIGIORNE et al. **COCAÍNA: ASPECTOS HISTÓRICOS, TOXICOLÓGICOS E ANALÍTICOS UMA REVISÃO.** *Revista Criminalística e Medicina Legal, Minas Gerais*, v.1, n.1, p.34-45, 2016.
- CARROLL, F. I. *et al.* **Cocaine Receptor: Biochemical Characterization and Structure-Activity Relationships of Cocaine Analogs at the Dopamine Transporter.** *Journal of Medicinal Chemistry*, v. 35, n. 6, p. 969–981, 1992.

CRAMER, C. J. **Essentials of Computational Chemistry theories and models**. Wiley. 2 ed, 2004.

CONCEIÇÃO, V. N et al. **Estudo do Teste de Scott Via Técnicas Espectroscópicas: Um Método Alternativo para Diferenciar Cloridrato de Cocaína e seus Adulterantes**. Química Nova, v.37, n. 9, p.1538-1544, 2014.

BAIAS et al. **Powder crystallography of pharmaceutical materials by combined crystal structure prediction and solid-state <sup>1</sup>H NMR spectroscopy**. Physical Chemistry Chemical Physics, v. 15, n. 21, p. 8069-8080, 2013.

D'ELIA, V. *et al.* **Ultraviolet resonance Raman spectroscopy for the detection of cocaine in oral fluid**. Spectrochimica Acta - Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy, v. 188, p. 338–340, 2018.

D'ELIA, V.; MONTALVO, G.; RUIZ, C. G. **Analysis of street cocaine samples in nasal fluid by Raman spectroscopy**. Talanta, v. 154, p. 367–373, 2016.

DRAGER, B. **Analysis of tropane and related alkaloids**. J. Chromatogr A, v.978, p.135, 2002.

DRAKE, Lindsey R.; SCOTT, Peter JH. **DARK classics in chemical neuroscience: Cocaine**. ACS chemical neuroscience, v. 9, n. 10, p. 2358-2372, 2018.

FABRI, R.; SIQUEIRA, L.; FABRI, A. (2011). **Aspectos gerais, farmacológicos e toxicológicos da cocaína e seus efeitos na gestação**. Revista Eletrônica de Farmácia, v.8(2), p. 75-87, 2011.

FAGAN, P. *et al.* **Cocaine Hydrochloride Structure in Solution Revealed by Three Chiroptical Methods**. ChemPhysChem, v. 18, n. 16, p. 2258–2265, 2017.

FERGUSON, J.; BELFORD, R. Linn; PIPER, T. S. **Crystal spectrum of copper acetylacetonone**. The Journal of Chemical Physics, v. 37, n. 7, p. 1569-1571, 1962.

FERREIRA, P. E. M.; MARTINI, R. K. **Cocaína: Lendas, história e abuso**. Revista Brasileira de Psiquiatria, v. 23, n. 2, p. 96–99, 2001.

FIORENTIN, T. R. *et al.* **Determination of cutting agents in seized cocaine samples using GC–MS, GC–TMS and LC–MS/MS**. Forensic Science International, v. 295, p. 199–206, 2019.

FRISCH M. J, et al. **Gaussian09, Revision D.01**, Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2009.

GABE E. J; BARNES W H. **The crystal and molecular structure of l-cocaine hydrochloride**. Acta Crystallogr Sect F Struct Biol Cryst Commun, v.16, p.796–801, 1963.

GAMA, L. A. *et al.* **No-deuterium proton NMR (No-D NMR): A simple, fast and powerful method for analyses of illegal drugs**. Microchemical Journal, v. 118, n. D, p. 12–18, 2015.

GAMEIRO, R. *et al.* **Toxicological analysis of cocaine adulterants in blood samples**. Forensic Science International, v. 299, p. 95–102, 2019.

GROBÉRIO, T. S. et al. **Discrimination and Quantification of Cocaine and Adulterants in Seized Drug Samples by Infrared Spectroscopy and PLSR.** *Forensic Sci.* v.257, p.297–306, 2015.

HRYNCHUK R. J; BARTON R. J; ROBERTSON B. E. **Canadian Journal of Chemistry**, v.61 (3), p.481-487, 1983.

JEFFCOAT, A. R., et al **Cocaine disposition in humans after intravenous injection, nasal insufflation (snorting), or smoking.** *DrugMetab.Dispos.*17,153–159, 1989.

JENSEN, F. **Introduction to computational chemistry.** *Wiley* 2 ed, 2007.

JONG, M. DE *et al.* **Tackling Poor Specificity of Cocaine Color Tests by Electrochemical Strategies.** *Analytical Chemistry*, v. 90, n. 11, p. 6811–6819, 2018.

KOLOMIETS, Y. N.; PERVUKHIN, V. V. **Effect of UV irradiation on detection of cocaine hydrochloride and crack vapors by IMIS and API-MS methods.** *Talanta*, v. 78, n. 2, p. 542–547, 2009.

LEE, C.; YANG, W.; PARR, R. G. **Development of the Colle-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density,** *Physical Review B*, v37(2), p.785–789, 1988.

LI, Q. *et al.* **Rapid and on-site analysis of illegal drugs on the nano-microscale using a deep ultraviolet-visible reflected optical fiber sensor.** *Analyst*, v. 137, n. 7, p. 1596–1603, 2012.

LI, Xiaozhou; NEUMANN, Marcus A.; VAN DE STREEK, Jacco. **The application of tailor-made force fields and molecular dynamics for NMR crystallography: a case study of free base cocaine.** *IUCrJ*, v. 4, n. 2, p. 175-184, 2017.

MACHADO, G. S. **Crack.** Câmara dos Deputados Consultoria Legislativa, 2011.

MARCELO, M. C. A. *et al.* **Determination of cocaine and its main adulterants in seized drugs from Rio Grande do Sul, Brazil, by a Doehlert optimized LC-DAD method.** *Analytical Methods*, v. 8, n. 26, p. 5212–5217, 2016.

MAINALI D; SEELNBINDER J. **Automated fast screening method for cocaine identification in seized drug samples using a portable Fourier transform infrared (FT-IR) instrument.** *Appl. Spectrosc.* V.70, p. 916-922, 2016.

MENDES, J. et al. **Theoretical spectroscopic insights of tautomers and enantiomers of penicillamine.** *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, v. 184, p. 308-317, 2017.

MCGILL, J. W. *et al.* **Discovery of an Interesting Temperature Effect on the Sensitivity of the Cobalt Thiocyanate Test for Cocaine.** *Microgram Journal*, v. 6, n. 1–2, p. 26–35, 2008.

MONTGOMERY, J. A; FRISCH, M. J.; OCHTERSKI, J. W.; PETERSSON, G. A. A complete basis set model chemistry. VII. **Use of the minimum population localization method,** *Journal of Chemical Physics*, v.112 (15), p.6532–6542, 2000.

MORGON, N. H.; COUTINHO, K. **Métodos de Química Teórica e Modelagem Molecular**, 1 Ed., Editora Livraria da Física, São Paulo, 1 Ed, 2007.

NEESE, Frank et al. **O pacote do programa de química quântica ORCA**. *The Journal of Chemical Physics*, v. 152, n. 22, pág. 224108, 2020.

O'NEAL, C. L.; CROUCH, D. L.; FATAH, A. A. **Validation of twelve chemical spot test for the detection of drugs of abuse**. *Forensic Science International*, v.109, n. 3, p.189–201, 1999.

OLIVEIRA, L. S. DE *et al.* **Voltammetric analysis of cocaine using platinum and glassy carbon electrodes chemically modified with Uranyl Schiff base films**. *Microchemical Journal*, v. 110, p. 374–378, 2013.

PAGANO, B. *et al.* **Use of NMR in profiling of cocaine seizures**. *Forensic Science International*, v. 231, n. 1–3, p. 120–124, 2013.

PARUZZO, Federico M. *et al.* **Mudanças químicas em sólidos moleculares por aprendizado de máquina**. *Comunicações da natureza*, v. 9, n. 1, pág. 1-10, 2018.

PAVIA, D. L., *et al.* **Introdução à espectroscopia**. Trad. Pedro Barros, 4ª ed. São Paulo, Cengage Learning, 2010.

PENIDO, C. A. F. O. *et al.* **Identification of different forms of cocaine and substances used in adulteration using near-infrared Raman spectroscopy and infrared absorption spectroscopy**. *Journal of Forensic Sciences*, v. 60, n. 1, p. 171–178, 2015.

PENIDO, C. A. F. O. *et al.* **Quantification of cocaine in ternary mixtures using partial least squares regression applied to Raman and Fourier transform infrared spectroscopy**. *Journal of Raman Spectroscopy*, v. 48, n. 12, p. 1732–1743, 2017.

POUPAERT, Jacques H. *et al.* **Is cocaine a social drug? Exploration of the stereo-structure of cocaine's pharmacophore**. *Medicinal Chemistry Research*, v. 22, n. 1, p. 247-252, 2013.

ROCHA, W. W. F. *et al.* **Quantification of cocaine and its adulterants by nuclear magnetic resonance spectroscopy without deuterated solvents (No-D qNMR)**. *Analytical Methods*, v. 10, n. 15, p. 1685–1694, 2018.

RODRIGUES, N. V. S. *et al.* **Analysis of Seized Cocaine Samples by Using Chemometric Methods and FTIR Spectroscopy**. *J. Braz. Chem. Soc.* v.24 (3), p.507–517, 2013.

ROLEFF, T. L. **Cocaine and Crack: Neurobiology**. [s.l: s.n.]. v. 1.

RUBIO, N. C. *et al.* **Development of a Reliable Method for Assessing Coca Alkaloids in Oral Fluid by HPLC-MS-MS**. *Journal of Analytical Toxicology*, v. 43, n. 3, p. 196–202, 2019.

SALA, O.; **Fundamentos da Espectroscopia Raman e no Infravermelho**. Editora Unesp, São Paulo, 2ª ed., 2008.

SÁNCHEZ-GONZÁLEZ, J. *et al.* **NMR spectroscopy for assessing cocaine-functional monomer interactions when preparing molecularly imprinted polymers**. *Microchemical Journal*, v. 147, n. March, p. 813–817, 2019.

SCHÄFER, H. HORN, R. AHLRICHS, **Fully optimized contracted Gaussian-basis sets for atoms li to Kr**. J. Chem. Phys. v.97 (4), p.2571–2577, 1992.

SCHEFFER, M.; DE ALMEIDA, R. M. M. **Dependência de álcool, cocaína e crack e transtornos psiquiátricos**. Psicologia: teoria e pesquisa, v. 26, n. 3, p. 533-541, 2010.

SHIN, Y. *et al.* **Simultaneous determination of 75 abuse drugs including amphetamines, benzodiazepines, cocaine, opioids, piperazines, zolpidem and metabolites in human hair samples using liquid chromatography–tandem mass spectrometry**. Biomedical Chromatography, n. March, 2019.

SILVA, F. S. DA; **Estudo teórico da interação entre hidrazina e complexos tetraazamacrociclos de ferro e manganês**. 70f. Dissertação (Mestrado em Química) São Luís Maranhão, 2018.

SILVEIRA, G. DE C. **Utilização da espectroscopia Raman na identificação de drogas ilícitas em perícia criminal**. p. 106, 2013.

SILVERSTEIN, R. M.; BASSLER, G. C.; MORRIL, T. C.; **Identificação Espectrométrica de Compostos Orgânicos**, 5ª ed., LTC: Rio de Janeiro, 1994.

SKOOG, D. A. *et al.* **Princípios de análise instrumental**. 5. ed. Porto Alegre: Editora Bookman, 2002.

SKOOG, D. A.; HOLLER, F. J.; CROUCH, S. R. **Princípios de Análise Instrumental**. 6ª ed. Porto Alegre: Editora Bookman, 2009.

SKOUPÁ, V. *et al.* **Role of TiO<sub>2</sub> Nanoparticles and UV Irradiation in the Enhancement of SERS Spectra to Improve Levamisole and Cocaine Detection on Au Substrates**. Langmuir, v. 35, n. 13, p. 4540–4547, 2019.

SOUZA, L. M. **Fingerprinting de cocaína: um estudo do perfil químico no estado do Espírito Santo**. 2016. Dissertação de Mestrado. Programa de Pós-Graduação em Química.

de SOUZA, L. M. *et al.* **A survey of adulterants used to cut cocaine in samples seized in the Espírito Santo State by GC-MS allied to chemometric tools**. Science and Justice, v. 56, n. 2, p. 73–79, 2016.

TSUMURA, Y.; MITOME, T.; KIMOTO, S. **False positives and false negatives with a cocaine-specific field test and modification of test protocol to reduce false decision**. Forensic Sci. Int, v.155, p.158-164, 2010.

VASCONCELOS, P. F. **COCAÍNA História , Ações Neurobiológicas do Vício e Recaída e Perspectivas Terapêuticas**. 2010.

VÁZQUEZ, M. P. *et al.* **Simple and Sensitive Molecularly Imprinted Polymer - Mn-Doped ZnS Quantum Dots Based Fluorescence Probe for Cocaine and Metabolites Determination in Urine**. Analytical Chemistry, v. 88, n. 5, p. 2734–2741, 2016.

VÁZQUEZ, M. P. *et al.* **Development and application of molecularly imprinted polymer – Mn-doped ZnS quantum dot fluorescent optosensing for cocaine screening in oral fluid and serum.** *Talanta*, v. 181, n. November 2017, p. 232–238, 2018.

VILLAR, H. O.; LOEW, G. H. **A conformational study of cocaine and its diastereomers.** *Journal of Computational Chemistry*, v. 11, n. 9, p. 1111–1118, 1990.

*United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC), World Drug Report*, UNO, New York, USA, 2019.

*United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC), World Drug Report*, UNO, New York, USA, 2021.

YEMLOUL, M. *et al.* **Rapid characterization of cocaine in illicit drug samples by 1D and 2D NMR spectroscopy.** *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, v. 410, n. 21, p. 5237–5244, 2018.

ZHAO, Yan; TRUHLAR, Donald G. **The M06 suite of density functionals for main group thermochemistry, thermochemical kinetics, noncovalent interactions, excited states, and transition elements: two new functionals and systematic testing of four M06-class functionals and 12 other functionals.** *Theoretical chemistry accounts*, v. 120, n. 1, p. 215-241, 2008.