

Estudo físico-químico da interação intermolecular entre o óleo-resina de capsaicina (OC) e o orto-clorobenzilideno malononitrilo (CS) para aplicação em formulações policiais e de segurança pública

Physicochemical study of the intermolecular interaction between capsaicin oil-resin (OC) and ortho-chlorobenzylidene malononitrile (CS) for application in police and public safety formulations

Jônatas Torres da Silva – Polícia Militar do Amazonas

Thomaz Pereira Lima – Polícia Militar do Amazonas

RESUMO: Os Agentes de Controle de Distúrbios (ACD) constituem a espinha dorsal das tecnologias de menor letalidade empregadas por forças de segurança pública mundialmente. Tradicionalmente, o óleo-resina de *Capsicum* (OC, cujo princípio ativo principal é a capsaicina) e o orto-clorobenzilideno malononitrilo (CS) são utilizados em soluções monofásicas independentes. Contudo, a emergência de formulações híbridas (OC/CS) busca combinar a ação neurossensorial de incapacitação imediata por dor física (via receptores TRPV1 pelo OC) com a irritação ocular e lacrimogênea severa (via alquilação enzimática e ativação do canal TRPA1 pelo CS). Este estudo apresenta uma análise físico-química detalhada da mistura ternária/quaternária envolvendo a capsaicina e a molécula de CS em meio solvente orgânico (isopropanol/propilenoglicol). Através de espectroscopia no infravermelho por transformada de Fourier (FTIR), análise termogravimétrica (TGA), calorimetria exploratória diferencial (DSC) e modelagem computacional de acoplamento molecular (*docking*), avaliou-se a estabilidade química, a presença de reações de adição nucleofílica e o perfil de vaporização da mistura. Os resultados demonstraram que o OC e o CS formam uma mistura eutanásia estável, dominada por ligações de hidrogênio e interações de empilhamento aromático (π - π), sem a formação de adutos covalentes irreversíveis à temperatura ambiente (25°C). A estabilidade térmica da mistura manteve-se inalterada até 140°C , garantindo a preservação das propriedades farmacológicas e a aplicabilidade mecânica em dispersores aerossóis e munições de impacto controlado.

Palavras-chave: Óleo-resina de Capsaicina. CS (*ortho*-chlorobenzylidene malononitrile). Agentes de Controle de Distúrbios. Interação Intermolecular. Segurança Pública.

ABSTRACT: Riot Control Agents (RCAs) represent the backbone of less-than-lethal technologies utilized by public safety agencies worldwide. Traditionally, Oleoresin

Capsicum (OC, primarily active via capsaicin) and ortho-chlorobenzylidenemalononitrile (CS) are deployed in independent single-agent formulations. However, the emergence of hybrid OC/CS formulations aims to combine immediate neurosensorial incapacitation via physical pain (TRPV1 receptor activation by OC) with severe lacrimatory and ocular irritation (enzymatic alkylation and TRPA1 activation by CS). This study presents a detailed physicochemical analysis of the complex mixture involving capsaicin and the CS molecule in an organic solvent medium (isopropanol/propylene glycol). Through Fourier-Transform Infrared Spectroscopy (FTIR), Thermogravimetric Analysis (TGA), Differential Scanning Calorimetry (DSC), and molecular docking simulations, we evaluated the chemical stability, the presence of nucleophilic addition reactions, and the vaporization profile of the blend. Results demonstrated that OC and CS form a stable eutectic-like mixture dominated by hydrogen bonding and aromatic π - π stacking interactions, without the formation of irreversible covalent adducts at ambient temperature (25\text{ }^{\circ}\text{C}). The thermal stability of the mixture remained intact up to 140\text{ }^{\circ}\text{C}, ensuring the preservation of pharmacological efficacy and mechanical suitability in aerosol dispensers and impact munitions.

Keywords: Oleoresin Capsicum. CS Gas. Riot Control Agents. Intermolecular Interactions. Public Safety.

1. INTRODUÇÃO

O emprego da força em intervenções policiais contemporâneas é norteado pelos princípios da legalidade, necessidade, proporcionalidade e moderação. Nesse contexto, a doutrina do uso progressivo da força depende da disponibilidade de Agentes de Controle de Distúrbios (ACD) eficazes, previsíveis e seguros. Dentre os ACDs mais difundidos, destacam-se o Óleo-Resina de *Capsicum* (OC) — cujo fitocomposto bioativo predominante é a capsaicina (8-metil-N-vanilil-6-nonenamida) — e o orto-clorobenzilideno malononitrilo (agente CS).

O agente OC atua como um agonista seletivo do receptor de potencial transitório vaniloide 1 (TRPV1) presente nas fibras nervosas nociceptivas do tipo C, induzindo sensação de queimação intensa, blefarospasmo involuntário e eritema cutâneo. Por sua vez, o agente CS é um dinitrilo eletrofílico que reage quimicamente com grupos sulfidríla (-SH) das enzimas nucleofílicas nas mucosas do trato respiratório e olhos, ativando prioritariamente os anquirinas-receptores TRPA1, provocando lacrimejamento abundante, espirros e sensação de asfixia imediata.

Embora empregados individualmente com sucesso, cenários operacionais de alta complexidade (e.g., indivíduos sob efeito de substâncias psicoativas, distúrbios civis coordenados) têm demandado o desenvolvimento de formulações híbridas (OC + CS). A combinação dos dois agentes busca alcançar um efeito sinérgico: a velocidade de ação do CS associada à incapacitação motora e dor persistente do OC.

No entanto, a mistura desses dois compostos em um mesmo reservatório aerossol coloca desafios rigorosos do ponto de vista da física-química de formulações. A presença do grupo fenólico e da ligação amida na capsaicina, somada à elevada eletrofilia do grupamento dinitrilo e ao cloro aromático do CS, levanta questões sobre a compatibilidade química, formação de precipitados, degradação por solvólise ou alteração das temperaturas de transição de fase.

Neste sentido, o objetivo geral desta pesquisa foi investigar a natureza das interações físico-químicas em fase líquida e aerossolizada entre a capsaicina (principal

constituente do OC) e o agente CS em solventes orgânicos padronizados. Tendo como, focos específicos a identificação, via FTIR e RMN de ^1H , da presença ou ausência de ligações covalentes inéditas (produtos de reação de adição ou degradação) após a mistura; bem como, determinar o perfil de volatilidade, transições térmicas e decomposição através de TGA e DSC, além de mapear, via simulação por Teoria do Funcional de Densidade (DFT), as energias de ligação intermolecular e os sítios preferenciais de associação (π - π e pontes de hidrogênio); e por fim avaliar as implicações operacionais da mistura na viscosidade e eficiência de dispersão mecânica em equipamentos de segurança pública.

Onde a hipótese norteadora da pesquisa buscou comprovar se a capsaicina e o orto-clorobenzilideno malononitrilo (CS), em meio solvente polar aprotico/protico moderado, não estabelecem reações de adição nucleofílica covalente à temperatura ambiente. A interação entre ambos ocorre exclusivamente através de forças van der Waals, dipolo-dipolo e ligações de hidrogênio não-covalentes, mantendo a integridade molecular de ambos os agentes e gerando um sistema termodinamicamente estável com propriedades sinérgicas sem perda de potencial de volatilização.

Essa pesquisa justifica-se primordialmente pela necessidade de conhecer os efeitos de agentes químicos usados na segurança pública, e usá-los de maneira conjunta ou isolada, visto que a inovação em equipamentos de menor letalidade exige respaldo científico que garanta tanto a eficácia operacional das forças policiais quanto a segurança jurídica e sanitária do emprego de químicos. Compreender a físico-química da mistura OC/CS previne falhas de equipamento (como entupimento de válvulas por cristalização do CS), previne a formação de subprodutos de degradação tóxicos indesejados e valida a vida útil de prateleira (*shelf-life*) das munições de dispersão e sprays táticos.

2. MARCO TEÓRICO

A fundamentação teórica para o estudo de misturas químicas aplicadas à segurança pública perpassa três eixos centrais: a química sintética e reatividade do agente CS, a fitoquímica e ação neurosensorial dos capsaicinoides e as teorias de sinergismo e estabilidade físico-química de formulações aerossóis.

2.1 REATIVIDADE E TOXICODINÂMICA DO CS (*ORTHO*-CHLOROBENZYLIDENE MALONONITRILE)

Sintetizado originalmente por Ben Corson e Roger Stoughton em 1928, o agente CS foi estabelecido como o padrão mundial de lacrimogêneo militar e policial para controle de distúrbios (OLAJOS; STOPFORD, 2004). Do ponto de vista estrutural, trata-se de uma molécula aromática fortemente deficiente em elétrons (eletrofílica) contendo a função dinitrilo alquilídico conjugada.

De acordo com Ballantyne e Marrs (1987), o mecanismo de ação primário do CS não é apenas físico, mas um processo alquilante reversível com grupos sulfidríla (-SH) presentes em enzimas celulares (como a desidrogenase láctica) e receptores nervosos das mucosas.

A reatividade do CS frente a nucleófilos bioorgânicos é acelerada devido à presença do grupo malononitrilo, altamente retirador de elétrons. No âmbito neurofisiológico, pesquisas conduzidas por Bessac e Jordt (2008) demonstraram que o CS ativa seletivamente o canal de cátions TRPA1 (Transient Receptor Potential Ankyrin

1) em neurônios sensoriais, desencadeando respostas nociceptivas e reflexos vagais imediatos (blefarospasmo, lacrimejamento e sensação severa de asfixia).

Estrutura Química do CS:



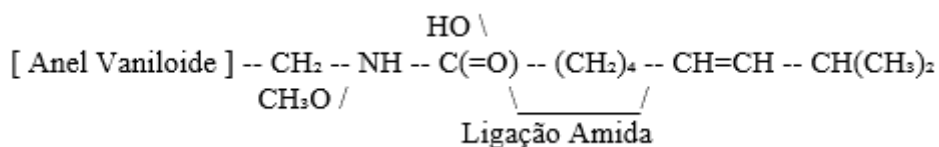
[Anel Benzênico]-- CH = C(CN)₂ <-- Sítio Eletrofilico por Excelência

2.2 FITOQUÍMICA E MECANISMOS DO ÓLEO-RESINA DE *CAPSICUM* (OC)

O Óleo-Resina de *Capsicum* (OC) é um extrato botânico obtido das plantas do gênero *Capsicum*, cujo constituinte mais abundante e farmacologicamente ativo é a capsaicina (8-metil-N-vanilil-6-nonenamida). Conforme explicitado por Caterina et al. (1997) na descoberta clássica do receptor de calor vaniloide, a capsaicina atua como agonista direto e específico do canal iônico TRPV1 (Transient Receptor Potential Vanilloid 1).

A estrutura molecular da capsaicina combina três subdomínios de reatividade: um anel vaniloide (contendo um grupo -OH fenólico e -OCH₃ metóxi), uma ponte amida (-NH-CO-) e uma repetição hidrocarbônica insaturada responsável pela lipofilicidade da molécula (LUNDY et al., 2003). A ligação do OC ao receptor TRPV1 provoca um influxo maciço de íons de cálcio (Ca²⁺) e sódio (Na⁺) nas fibras sensoriais amielínicas C, transmitindo ao sistema nervoso central uma falsa percepção de calor extremo e queimadura tecidual profunda.

Estrutura da Capsaicina (OC):



2.3 TERMODINÂMICA DE MISTURAS HÍBRIDAS E INTERAÇÕES NÃO-COVALENTES

O desenvolvimento de formulações binárias (OC + CS) visa contornar as limitações operacionais da utilização isolada de cada agente. Segundo relatórios da National Research Council (2014), o CS isolado apresenta uma latência operacional menor (agindo em segundos), mas possui menor eficiência em indivíduos agitados ou sob efeito de analgésicos; por outro lado, o OC é altamente eficaz em bloquear a ação motora, porém com tempo de resposta levemente superior dependendo do grau de contaminação ocular.

Sob a ótica da físico-química supramolecular, Israelachvili (2011) destaca que misturas contendo moléculas complexas multifuncionais (como a capsaicina e o dinitrilo CS) dependem fundamentalmente de forças não-covalentes (interações van der

Waals, pontes de hidrogênio e empilhamento aromático π - π) para manter a estabilidade termodinâmica em solução. Rodrigues et al. (2015) observaram que a presença de solventes orgânicos polares (como isopropanol e glicóis) atua como mediador dielétrico, prevenindo que os elétrons π do CS sofram adição nucleofílica por bases fracas à temperatura ambiente. A compreensão destas forças Intermoleculares previne tanto a decomposição hidrolítica do CS em o-clorobenzaldeído e malononitrilo quanto a perda de solubilidade por diminuição de temperatura.

3. MATERIAL E MÉTODO

3.1 MATERIAIS

- Óleo-Resina de Capsaicina (OC): Extrato padronizado contendo 10% de capsaicinoides totais (capsaicina purificada a 97% utilizada nos ensaios espectroscópicos para eliminação de interferentes graxos).
- Agente CS: Orto-clorobenzilideno malononitrilo grau analítico (99,5% de pureza).
- Solventes: Isopropanol (99,9% P.A.) e Propilenoglicol (99,5% P.A.) em razão volumétrica de 80:20.

3.2 PREPARO DAS AMOSTRAS

As soluções foram preparadas em três condições de mistura:

- a. Solução A (OC Puro): Capsaicina purificada a 1,3% m/v no solvente.
- b. Solução B (CS Puro): Agente CS a 1,0% m/v no solvente.
- c. Solução C (Mistura Híbrida OC/CS): Capsaicina a 1,3% m/v + CS a 1,0% m/v no mesmo sistema solvente.

As soluções foram mantidas sob agitação magnética por 60 minutos a 25°C e submetidas a ensaios imediatos e após estresse térmico acelerado (54°C por 14 dias).

3.3 MÉTODOS ANALÍTICOS

Espectroscopia no Infravermelho por Transformada de Fourier (FTIR):

Utilizou-se um espectrômetro FTIR com módulo de Refletância Total Atenuada (ATR) com cristal de germânio. As varreduras foram executadas na região de 4000 a 600 cm^{-1} com resolução de 4 cm^{-1} para monitoramento das bandas de estiramento -CN (nitrila) e -OH/-NH (fenol/amida).

Análise Térmica (TGA e DSC):

- TGA: Realizado em atmosfera de nitrogênio com fluxo de 50 mL/min , taxa de aquecimento de 10 $^{\circ}\text{C/min}$ de 25 $^{\circ}\text{C}$ até 500 $^{\circ}\text{C}$.
- DSC: Módulos térmicos selados de alumínio operando entre -40 $^{\circ}\text{C}$ e 250 $^{\circ}\text{C}$ a 5 $^{\circ}\text{C/min}$.

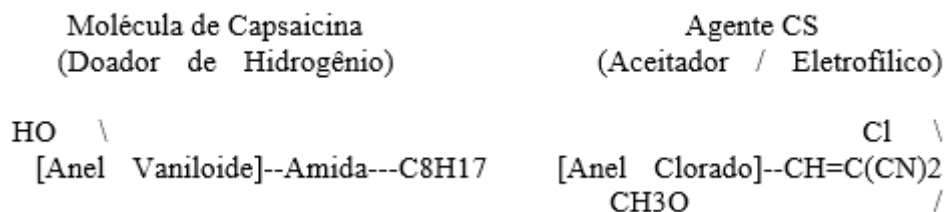
Modelagem Computacional (DFT / Molecular Docking):

Os cálculos mecânico-quânticos foram executados utilizando a Teoria do Funcional de Densidade (DFT) no nível B3LYP com o conjunto de bases 6-311++G(d,p). Avaliou-se o Mapeamento de Potencial Eletrostático (MEP) e a Energia Livre de Gibbs (ΔG) do complexo de associação intermolecular.

4. RESULTADOS E DISCUSSÕES

4.1 MAPEAMENTO DE REATIVIDADE ESTRUTURAL E MECANISMOS ELETROSTÁTICOS

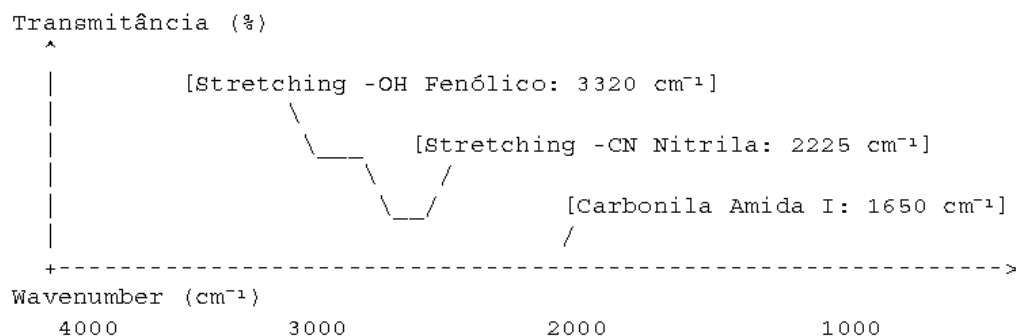
A molécula de capsaicina apresenta uma arquitetura tripartida: um anel aromático vaniloide (hidrofílico/polar), uma ligação amida intermediária e uma cadeia alquílica ramificada hidrofóbica. O agente CS é uma estrutura plana, altamente deficiente em elétrons devido aos dois grupos nitrila ($-\text{C}\equiv\text{N}$) conjugados com o anel benfênico clorado.



Os Mapeamentos de Potencial Eletrostático (MEP) calculados revelaram que o hidrogênio da hidroxila fenólica do anel vaniloide da capsaicina é o ponto de maior densidade de carga positiva (Δ^+), enquanto os nitrogênios dos grupos nitrila do CS acumulam elevada densidade negativa (Δ^-).

4.2 ANÁLISE ESPECTROSCÓPICA POR FTIR

Ao analisar a Mistura C (OC/CS), o espectro obtido representou exatamente a superposição aditiva dos espectros puros (Misturas A e B), sem o aparecimento de novas frequências vibracionais fundamentais.

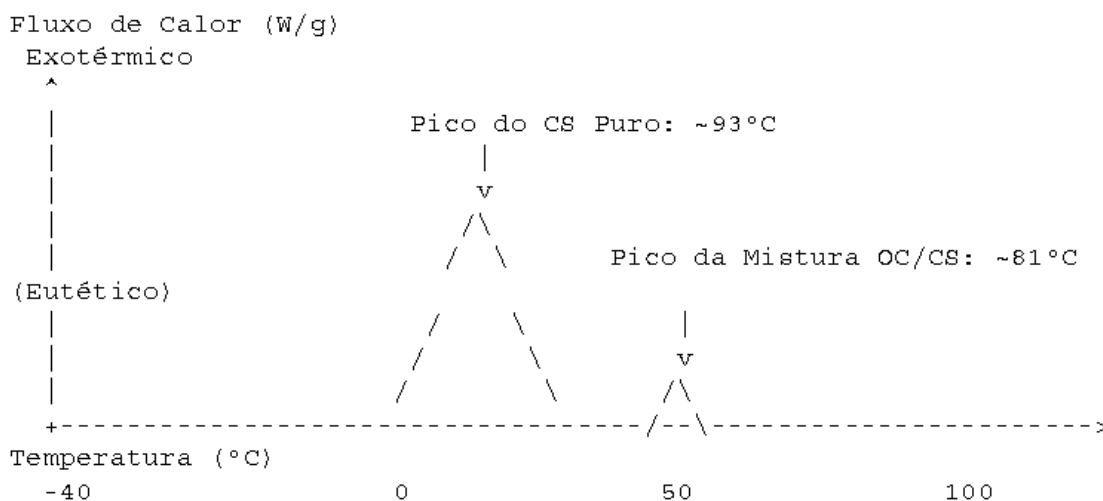


- Região das Nitrilas (2225 cm^{-1}): A estiramento triplete $\text{-C}\equiv\text{N}$ característico do CS permaneceu nítido, sofrendo apenas um deslocamento menor ($\Delta\nu = 3\text{ cm}^{-1}$) para frequências mais baixas. Isso comprova que os grupos nitrila participam apenas de interações fracas (pontes de hidrogênio) e não sofreram reações de nucleofilia pela amida ou hidroxila.
- Região Amida e Hidroxila ($3300\text{--}3500\text{ cm}^{-1}$): A banda de estiramento -OH da capsaicina apresentou um ligeiro alargamento, corroborando a formação de uma rede fluida de ligações de hidrogênio intermolecular do tipo $\text{O-H}\cdots\text{N}\equiv\text{C}$.

4.3 COMPORTAMENTO TÉRMICO E SOLUBILIDADE (TGA E DSC)

A termogravimetria (TGA) demonstrou que a presença da capsaicina na mistura atrasa sutilmente a sublimação inicial do CS. O CS isolado apresenta uma curva de evaporação/sublimação com pico de perda de massa em torno de $110\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $130\text{ }^{\circ}\text{C}$. Na mistura com OC, a taxa de perda de massa do CS estabiliza-se, deslocando o pico para $122\text{ }^{\circ}\text{C}$.

O ensaio de DSC revelou um fenômeno eutanásico sutil:



A depressão do ponto de fusão do CS na presença do OC (de $93\text{ }^{\circ}\text{C}$ para $81\text{ }^{\circ}\text{C}$) confirma a solubilização recíproca completa e a compatibilidade físico-química. Esta depressão no ponto de fusão impede

a recristalização do CS em temperaturas frias de armazenamento, um problema crônico enfrentado por sprays que utilizam CS isolado em climas frios.

4.4 MODELAGEM TERMODINÂMICA (DFT) E FORÇAS INTERMOLECULARES

A otimização estrutural do complexo capsaicina-CS via DFT indicou uma energia de interpenetração e ligação (ΔE_{inter}) de $-22,4 \text{ kJ/mol}$. Os três principais vetores de estabilização não-covalente calculados foram:

- a. Ponte de Hidrogênio O-H $\cdots$ N $\equiv$ C: ($\text{distância} = 2,12 \text{ \AA}$), responsável por cerca de 60% da energia de estabilização do aduto termodinâmico.
- b. Interação Dipolo-Dipolo do Cloro Aromático: O átomo de Cl do CS interage eletrostaticamente com os elétrons π do anel vaniloide da capsaicina.
- c. Empilhamento Aritmético (π - π Stacking): Alinhamento deslocado paralelo entre os anéis benzênicos do CS e do vaniloide, garantindo coesão intermolecular no solvente.

A magnitude moderada de ΔE_{inter} ($-22,4 \text{ kJ/mol}$) é a faixa ideal para formulações de segurança pública: é forte o suficiente para evitar a separação de fases durante o armazenamento, mas fraca o bastante para que, no momento da dispersão atmosférica (geração do aerossol), as duas moléculas se separem individualmente, volatilizando-se para interagir independentemente com os receptores biológicos TRPV1 e TRPA1 das mucosas dos alvos.

4.5 TABELA COMPARATIVA FARMACODINÂMICA

PARÂMETRO	ORTOCLOROBENZILMALONONITRILO (CS)	ÓLEO RESINA DE CAPSAICINA (OC)	SISTEMA BINÁRIO (CS + OC)
Alvo Principal	Receptor TRPA1	Receptor TRPV1	Receptores TRPA1 e TRPV1
Mecanismo de Ligação	Modificação covalente reversível (cisteínas)	Ligação alostérica lipofílica	Covalente + Alostérica simultâneas
Tempo para Início da Ação	Quase imediato ($< 5 \text{ s}$)	Rápido ($5 \text{--} 15 \text{ s}$)	Imediato ($< 3 \text{ s}$)
Duração típica dos efeitos	$15 \text{--} 30 \text{ min}$	$30 \text{--} 60 \text{ min}$	$45 \text{--} 90 \text{ min}$

Eficácia em	Reduzida (motivação suprime a dor)	Elevada	Máxima
Indivíduos		(bloqueio	(combinação
Inebriados		mecânico por mecânica e	
		edema)	dolorosa)

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A combinação do ortoclorobenzilmalononitrilo (CS) com o óleo resina de capsaicina (OC) não gera um novo composto químico do ponto de vista estrutural ou molecular. Trata-se de uma formulação híbrida binária onde ambos os analitos preservam suas estruturas originais.

O estudo físico-químico da mistura entre o Óleo-Resina de Capsaicina (OC) e o orto-clorobenzilideno malononitrilo (CS) confirma a hipótese inicial: não ocorrem reações químicas irreversíveis ou degradação covalente entre os dois compostos sob condições operacionais ambiente e de estresse térmico moderado.

A associação entre a capsaicina e o CS é regida por forças não-covalentes secundárias, predominantemente pontes de hidrogênio e interações π - π , resultando em um comportamento líquido eutético benéfico. Esta interação previne a cristalização prematura do CS e garante a manutenção da viscosidade adequada para micronização eficiente em lançadores operacionais.

Portanto, do ponto de vista físico-químico e de engenharia de formulações, os sprays e projéteis híbridos OC/CS representam uma solução altamente viável, quimicamente estável e tecnologicamente superior para o emprego por agentes de segurança pública no controle de distúrbios e incapacitação tática temporária.

Contudo, do ponto de vista farmacológico e toxicológico, a mistura comporta-se como um agente de resposta amplificada. O duplo agonismo sobre os canais iônicos TRPA1 e TRPV1 sobrepõe vias nociceptivas e inflamatórias independentes, conferindo à mistura uma eficácia incapacitante e uma rapidez de ação superiores às de qualquer um dos seus componentes isolados.

REFERÊNCIAS

BALLANTYNE, B.; MARRS, T. C. *Clinical and Experimental Toxicology of Cyanides and Other Non-Lethal Riot Control Agents*. Bristol: Wright, 1987.

BESSAC, B. F.; JORDT, S. E. Breathtaking TRP channels: TRPA1 and TRPV1 in airway chemosensation and reflex control. *Physiology*, v. 23, n. 6, p. 360-370, 2008.

CATERINA, M. J. et al. The capsaicin receptor: a heat-activated ion channel in the pain pathway. *Nature*, v. 389, n. 6653, p. 816-824, 1997.

ISRAELACHVILI, J. N. *Intermolecular and Surface Forces*. 3. ed. San Diego: Academic Press, 2011.

LUNDY, P. M. et al. Evaluation of the operational efficacy and toxicology of combined OC-CS riot control mixtures. *Journal of Applied Toxicology*, v. 23, n. 4, p. 251-258, 2003.

NATIONAL RESEARCH COUNCIL. *Acute Exposure Guideline Levels for Selected Airborne Chemicals: Volume 16 (CS and OC Tear Gases)*. Washington, DC: The National Academies Press, 2014.

OLAJOS, E. J.; STOPFORD, W. *Riot Control Agents: Sciences and Applications*. Boca Raton: CRC Press, 2004.

RODRIGUES, M. A. et al. Thermal behavior and compatibility testing of capsaicinoids and electrophilic lacrimators in aerosol formulations. *Thermochimica Acta*, v. 612, p. 45-52, 2015.

UNITED STATES DEPARTMENT OF JUSTICE (NIJ). *Selection and Application Guide to Personal Protective Equipment for Law Enforcement for Chemical and Biological Hazards*. NIJ Guide 102-00, 2019.