

Guilherme Brilhante Guimarães

**Estudo teórico do composto
N-Phenyl-1-Naphthylamine utilizando DFT
para a dosimetria de radiação por EPR**

Uberlândia

2019

Guilherme Brilhante Guimarães

**Estudo teórico do composto *N-Phenyl-1-Naphthylamine*
utilizando DFT para a dosimetria de radiação por EPR**

Trabalho de conclusão de curso apresentado
ao curso de Física - Licenciatura da Universi-
dade Federal de Uberlândia, como requisito
parcial para conclusão do curso.

Universidade Federal de Uberlândia - UFU

Instituto de Física

Orientador: Prof. Dr. Adevailton Bernardo dos Santos

Uberlândia

2019

Guilherme Brilhante Guimarães

Estudo teórico do composto *N-Phenyl-1-Naphthylamine* utilizando DFT para a dosimetria de radiação por EPR

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao curso de Física - Licenciatura da Universidade Federal de Uberlândia, como requisito parcial para conclusão do curso.

Uberlândia, 13 de Dezembro de 2019.

Prof. Dr. Adevailton Bernardo dos Santos
Orientador

Prof. Dr. Tome Mauro Schmidt
Instituto de Física - UFU

Profa. Dra. Daiane Damasceno Borges
Instituto de Física - UFU

Uberlândia
2019

Agradecimentos

Ao meu orientador, Prof. Dr. Adevailton Bernado dos Santos pela oportunidade e confiança durante o decorrer da Iniciação Científica, me proporcionando experiência e interesse na realização de pesquisas científicas. Agradeço pelos conhecimentos adquiridos durante a pesquisa, pelas conversas, reflexões e recomendações.

Aos professores, Lucio Pereira Neves e Gustavo Foresto Brito de Almeida pela compreensão e apoio, me incentivando a enfrentar as adversidades da vivência acadêmica. Agradecimento especial a Profa. Dra. Mariana Mieko Odashima pela preocupação e ajuda, dedicando tempo para reflexões, recomendações e correções acerca da pesquisa.

Agradeço aos membros da banca examinadora, Prof. Dr. Tome Mauro Schmidt e Profa. Dra. Daiane Damasceno Borges, pela disponibilidade de participar e pelas contribuições pessoais acerca da pesquisa.

Aos meus amigos e colegas de graduação, companheiros de trabalhos que fizeram parte da minha formação, em especial: Adilmar, Michel, Wanderson, Heidie, Guilherme, Kayro, Débora, João Felipe, Isabela, Danilo e Leonardo pelas discussões, confianças, disputas, companheirismo e amizade construída ao longo dessa trajetória.

Aos meus pais Geovane e Flávia pelo incentivo e apoio nesse caminho, por compreenderem as noites acordadas estudando, as longas horas na universidade, os dias de cansaço e indisponibilidade.

Agradeço aos professores do Instituto de Física, da Faculdade de Matemática e da Faculdade de Computação, que contribuíram para a minha formação acadêmica através de disciplinas, discussões e projetos. Agradeço a Universidade Federal de Uberlândia por me fornecer a oportunidade de realizar uma graduação, de contribuir para o meio acadêmico como cientista.

“As leis físicas subjacentes necessárias para a teoria matemática de uma grande parte da física e de toda a química são, portanto, completamente conhecidas, e a dificuldade reside apenas no fato de que a aplicação exata dessas leis leva a equações muito complicadas para serem solúveis.”

(Paul Dirac, 1929)

Resumo

O uso de métodos teóricos como a DFT para pesquisas de novos materiais para dosimetria, não testados para aplicação na técnica de Ressonância Paramagnética Eletrônica (EPR) são escassos. Com grande potencial de aplicação em diversas áreas, como médicas e industriais, trabalhos têm sido publicado explorando o aprimoramento de materiais em uso. Neste trabalho, é realizado um estudo teórico do composto *N-Phenyl-1-Naphthylamine* para identificar características que viabilizam a sua aplicação a dosimetria pela técnica de EPR. Métodos teóricos computacionais como o método de primeiros princípios (*ab initio*) e a Teoria do Funcional da Densidade (DFT) foi utilizado para realizar cálculos de estrutura eletrônica para as moléculas de referência, fenol e quercetina, e a molécula de estudo, *N-Phenyl-1-Naphthylamine*. Os cálculos de estrutura eletrônica são realizados utilizando conjuntos de bases, B3LYP/6-31++(d) e B3LYP/6-311+(d,p), foram escolhidos por fornecerem valores que coincidem com resultados experimentais, o conjunto de bases B3LYP/6-311+(d,p) fornece valores melhores. Os cálculos de estrutura eletrônica do composto *N-Phenyl-1-Naphthylamine* fornece o valor da energia total, permitindo encontrar a energia total do composto e a energia total com a formação do radical. Foi encontrado para a energia de dissociação de ligação (BDE) os valores 74,29 e 77,27 kcal/mol para os respectivos conjuntos de bases, B3LYP/6-31++(d) e B3LYP/6-311+(d,p), os valores são baixos, caracterizando a atividade antioxidante do composto em óleos lubrificantes e artigos de borracha, os baixos valores indicam que a diferença de energia entre o composto e sua estrutura com o radical é pequena, dando indícios de estabilidade da *N-Phenyl-1-Naphthylamine* quando houver a formação do radical.

Palavras-chave: teoria do funcional da densidade. ressonância paramagnética eletrônica. dosimetria de radiação. *N-Phenyl-1-Naphthylamine*. B3LYP/6-31++(d). B3LYP/6-311+(d,p).

Abstract

The use of theoretical methods such as DFT for research of new materials for dosimetry, not tested for application in the technique of Electronic Paramagnetic Resonance (EPR) is scarce. With great potential for application in various areas, such as medical and industrial, works have been published exploring the improvement of materials in use. In this work, a theoretical study of the compound *N-Phenyl-1-Naphthylamine* is carried out to identify characteristics that allow its application to dosimetry by the EPR technique. Theoretical computational methods such as the ab initio and the DFT Functional Theory (DFT) were used to perform electronic structure calculations for the reference molecules, phenol and quercetin, and the study molecule, *N-Phenyl-1-Naphthylamine*. The electronic structure calculations are performed using base sets, B3LYP/6-31++(d) and B3LYP/6-311+(d,p), were chosen because they provide values that coincide with experimental results, the base set B3LYP/6-311+(d,p) gives better values. *N-Phenyl-1-Naphthylamine* electronic structure computations provide the total energy value, allowing you to find the total energy of the compound and the total energy with radical formation. Binding dissociation energy (BDE) was 74.29 and 77.27 kcal/mol for the respective base sets, B3LYP/6-31++(d) and B3LYP/6-311+(d,p), the values are low, characterizing the antioxidant activity of the compound in lubricating oils and rubber articles, the low values indicate that the energy difference between the compound and its structure with the radical is small, giving indications of stability of the *N-Phenyl-1-Naphthylamine* when radical formation occurs.

Keywords: density functional theory. electronic paramagnetic resonance. radiation dosimetry. *N-Phenyl-1-Naphthylamine*. B3LYP/6-31++(d). B3LYP/6-311+(d,p).

Lista de ilustrações

Figura 1 – Alinhamento dos dipolos magnéticos após a ação de um campo magnético externo	15
Figura 2 – Linhas de ressonância - MatLab R2019a Trial Version com <i>Easy Spin</i> .	16
Figura 3 – Sinal de EPR modulado - MatLab R2019a Trial Version com <i>Easy Spin</i>	16
Figura 4 – Ciclo de autoconsistência para solução das equações de Kohn-Sham. Fonte: adaptado de (VIEIRA, 2010)	24
Figura 5 – Estrutura química da molécula <i>N-Phenyl-1-Naphthylamine</i>	26
Figura 6 – Otimização estrutural da molécula fenol utilizando B3LYP/6-31G++(d) e B3LYP/6-311G+(d,p), e a numeração dos átomos.	39
Figura 7 – Otimização estrutural da molécula quercetina utilizando B3LYP/6- 31G++(d) e B3LYP/6-311G+(d,p), e a numeração dos átomos.	41
Figura 8 – Otimização estrutural da molécula quercetina com a formação de radical utilizando B3LYP/6-31G++(d).	42
Figura 9 – Otimização estrutural da molécula quercetina com a formação do radical utilizando B3LYP/6-311G+(d,p).	43
Figura 10 – Otimização estrutural da molécula <i>N-Phenyl-1-Naphthylamine</i> (NP1N) e da formação do radical (NP1N•) utilizando B3LYP/6-31G++(d) e B3LYP/6-311G+(d,p), e a numeração dos átomos.	46
Figura 11 – HOMO-LUMO da molécula <i>N-Phenyl-1-Naphthylamine</i> utilizando B3LYP/6- 31G++(d).	49
Figura 12 – HOMO-LUMO da molécula <i>N-Phenyl-1-Naphthylamine</i> utilizando B3LYP/6- 311G+(d,p).	50

Lista de tabelas

Tabela 1	– Resultados experimentais para o BDE do fenol em kcal/mol	39
Tabela 2	– Resultados teóricos para o BDE do fenol em kcal/mol	40
Tabela 3	– Resultados teóricos para o BDE do fenol em kcal/mol	40
Tabela 4	– Energia eletrônica E_e (Hartree), <i>zero point energy</i> (ZPE, Hartree) e a energia total E_t (Hartree) da quercetina utilizando B3LYP/6-31G++(d).	44
Tabela 5	– Energia total eletrônica E_e (Hartree), <i>zero point energy</i> (ZPE, Hartree) e a energia total E_t (Hartree) da quercetina utilizando B3LYP/6-311G+(d,p).	44
Tabela 6	– Resultados teóricos para o BDE da quercetina em kcal/mol.	44
Tabela 7	– Energia de dissociação de ligação (BDE) (kcal/mol) OH na quercetina utilizando B3LYP/6-31G++(d) e B3LYP/6-311G+(d,p).	45
Tabela 8	– Parâmetros estruturais da <i>N-Phenyl-1-Naphthylamine</i> (NP1N), o comprimento de ligação (do inglês <i>bond length</i>) e o ângulo de ligação (do inglês <i>bond angle</i>) utilizando B3LYP/6-31G++(d) e B3LYP/6-311G+(d,p).	47
Tabela 9	– Parâmetros estruturais da <i>N-Phenyl-1-Naphthylamine</i> com a formação do radical (NP1N $\bullet$), o comprimento de ligação (do inglês <i>bond length</i>) e o ângulo de ligação (do inglês <i>bond angle</i>) utilizando B3LYP/6-31G++(d) e B3LYP/6-311G+(d,p).	48
Tabela 10	– Energia eletrônica E_e (Hartree), <i>zero point vibrational energy</i> (ZPE, Hartree), a energia total E_t (Hartree) e a energia de dissociação de ligação (BDE) (Hartree) e (kcal/mol) da <i>N-Phenyl-1-Naphthylamine</i> (NP1N) utilizando B3LYP/6-31G++(d).	50
Tabela 11	– Energia eletrônica E_e (Hartree), <i>zero point vibrational energy</i> (ZPE, Hartree), a energia total E_t (Hartree) e a energia de dissociação de ligação (BDE) (Hartree) e (kcal/mol) da <i>N-Phenyl-1-Naphthylamine</i> (NP1N) utilizando B3LYP/6-311G+(d,p).	51

Lista de abreviaturas e siglas

EPR	Ressonância Paramagnética Eletrônica
DFT	Teoria do Funcional da Densidade
BDE	Energia de dissociação de ligação
ZPE	Energia de ponto zero
HF	Hartree-Fock
LDA	Aproximação da densidade local
GGA	Aproximação generalizada de gradientes
EDP	Equações diferenciais parciais
STO	Orbitais do tipo Slater
GTO	Orbitais do tipo Gaussiano
SFC	Self-consistent field
B3LYP	Becke, 3-parameter, Lee-Yang-Pan
NP1N	N-Phenyl-1-Naphthylamine
OECD	Organização para Cooperação e Desenvolvimento Econômico
CAS	Chemical Abstracts Service
IUPAC	International Union of Pure and Applied Chemistry
FDA	Food and Drug Administration
HOMO	Orbital Molecular mais Alto Ocupado
LUMO	Orbital Molecular mais Baixo Desocupado

Sumário

1	INTRODUÇÃO	11
2	FUNDAMENTOS TEÓRICOS	14
2.1	Ressonância Paramagnética Eletrônica	14
2.2	Teoria do Funcional da Densidade (DFT)	17
2.2.1	Modelo de Thomas-Fermi	17
2.2.2	Modelo de Hohenberg-Kohn	20
2.2.3	Formalismo de Kohn-Sham	22
2.2.4	Aproximação da densidade local	24
2.2.5	Aproximação generalizada de gradientes	25
2.3	N-Phenyl-1-Naphthylamine	26
2.3.1	Propriedades Físico-Químicas	27
2.3.2	Exposição Ambiental	27
2.3.3	Exposição à Animais e Humanos	28
2.3.4	Toxicidade	29
2.3.5	Genotoxicidade	30
2.3.6	Exposição Crônica e Carcinogenicidade	31
2.4	Simulações Computacionais	33
2.4.1	<i>Basis set</i>	33
2.4.2	Energia de dissociação de ligação	36
3	PROCEDIMENTOS	37
4	RESULTADOS	39
4.1	Moléculas de referência	39
4.1.1	Fenol	39
4.1.2	Quercetina	41
4.2	Molécula de estudo	46
4.2.1	<i>N-Phenyl-1-Naphthylamine</i>	46
4.2.2	Parâmetros estruturais	47
4.2.3	HOMO-LUMO	49
4.2.4	<i>Bond-Dissociation Energy</i>	50
5	CONCLUSÃO	52
	REFERÊNCIAS	54

1 Introdução

A Radiação ionizante é a radiação que possui energia mínima para remover um elétron de um átomo ou moléculas, deixando-os ionizados. Quando uma alta dose de radiação incide em organismos vivos, ela é capaz de gerar danos as células e ao material genético do organismo, podendo causar mutações genéticas e danos irreversíveis, levando a problemas imunológicos, cardiovasculares e o aumento no risco de um câncer. Com o avanço científico descobrimos diversas aplicações benéficas para a radiação ionizantes em diversas áreas da ciências, como o diagnóstico de doenças e o tratamento de tumores.

Para medirmos se a dose de radiação é capaz de gerar danos a organismos vivos, utiliza-se um material dosimétrico com a incidência de radiação, haverá mudanças físicas e químicas no material e elas devem ser preferencialmente permanentes e estáveis, as alterações devem ser acumulativas de acordo com a dose incidente e de fácil detecção. Através de uma análise futura desse material dosimétrico, é possível determinar a dose incidente em que o material ficou exposto. As mudanças físicas e químicas são chamadas de propriedade dosimétrica.

A Espectroscopia de Ressonância Paramagnética Eletrônica (EPR) (do inglês *electron paramagnetic resonance*) é uma das principais técnicas utilizadas na dosimetria da radiação ionizante. Na técnica EPR a propriedade dosimétrica é a formação de íons e radicais pela radiação incidente. Dessa maneira, quanto maior ser a dose incidente, maior será a quantidade de radicais formados.

O campo de pesquisa em novos materiais dosimétricos utilizando a técnica de EPR é amplamente explorado e de grande potencial com aplicações em diversas áreas da ciências, tais como médicas e industriais (GÓMEZ et al., 2011). Diversos trabalhos têm sido publicados, principalmente com relação ao aprimoramento de materiais em uso (GUIDELLI et al., 2012). No entanto, a pesquisa de novos materiais não testados, utilizando métodos teóricos, são escassos.

A utilização dos métodos teóricos abordados neste trabalho está relacionado com a aplicação de métodos computacionais de física e química, como o método de primeiros princípios (*ab initio*) e principalmente os baseados na Teoria do Funcional da Densidade (DFT) (do inglês *density functional theory*). O método *ab initio* encontra soluções para a equação de Schrödinger de sistemas complexos e a DFT realiza cálculos de estrutura eletrônica com aproximações autoconsistentes. A combinação dos métodos permite determinarmos valores com maiores precisões para a energia total e para a densidade eletrônica. Desta maneira, adotamos a utilização da DFT devido aos resultados satisfatórios e custo computacional reduzido. Trata-se de um método consolidado, e resultados comparáveis

podem ser realizados. No entanto, há poucos estudos com intuito de descobrir novos materiais utilizando os métodos teóricos.

O objetivo do trabalho é identificar características no composto *N-Phenyl-1-Naphthylamine* que viabiliza a sua aplicação em dosimetria na técnica EPR. Utilizando os métodos teóricos, é preciso encontrar:

- formação de radicais e a presença de estabilidade;
- características eletrônicas e estruturais responsáveis pela formação estável dos radicais;
- similaridade com compostos de organismos vivos.

alguns fatores externos contribuem para a caracterização de um bom dosímetro, o baixo custo de aquisição e/ou síntese, e o tempo de estabilidade dos radicais.

A *N-Phenyl-1-Naphthylamine* é um composto com características de um sólido cristalino, estrutura molecular não-polar e fórmula química $C_{16}H_{12}NH$. Apresenta propriedades lipofílicas e comumente utilizada como antioxidante na indústria da borracha, tendo maior presença em óleos lubrificantes e pneus, sua comercialização é na forma de cristais ou grânulos amarronzados com tons violetas. É definida como uma substância tóxica que pode causar irritações, sendo recomendado o manuseio com equipamentos de segurança como luvas e óculos de proteção. (KOENNECKER et al., 1998)

Alguns compostos estudados que demonstraram reações antioxidantes nos organismos vivos reúnem várias das características desejáveis em um bom dosímetro pela técnica de EPR, como referência para o estudo adota duas substâncias para análise, o fenol e a quercetina.

O fenol é um composto químico muito conhecido na indústria do plástico, sendo o principal produto utilizado na sintetização do plástico e criação de muitos materiais com seu derivado como filtros solares(SVOBODOVÁ et al., 2003), corantes e clareadores de pele (DESELMs, 2008), e esfoliantes (SUNGTHONG; PHADUNGKIT, 2015). O fenol é uma molécula planar com fórmula química C_6H_5OH , sólido e geralmente cristalino, considerado tóxico, corrosivo e irritante para organismos vivos, são fatais se ingeridos, inalados ou absorvido pelo corpo. (WEBER; WEBER; KLEINE-BOYMANN, 2004) (PHENOL, 2003)

A quercetina é um flavonoide natural encontrado em frutas, legumes, verduras, grãos e suplementos, amplamente presente no cotidiano em maçã, cebola, couve e mel. (BHAGWAT; HAYTOWITZ; HOLDEN, 2011) Estudos *in vitro* demonstraram a inibição da oxigenação de molécula, classificando-o como uma antioxidante (WILLIAMS; SPENCER; RICE-EVANS, 2004). A quercetina é uma molécula planar com fórmula química $C_{15}H_{10}O_7$, sua atividade antioxidante em organismos vivos é muito presente devido a sua

abundância natural e presença em alimentos. Muitos estudos são realizados para melhor entender a formação de antioxidantes e como pode afetar as pessoas. (ZHENG et al., 2017) (CAI et al., 2014) (TROUILLAS et al., 2006) (MARKOVIĆ; MARKOVIĆ; DOLIČANIN, 2010) (DHAOUADI et al., 2009)

O principal critério para identificarmos se o composto *N-Phenyl-1-Naphthylamine* apresenta característica de um bom dosímetro, é identificar estabilidade na formação do radical. Evidências teóricas podem ser encontradas utilizando os softwares *GaussView 3.0* e *Gaussian 03*, eles realizam os cálculos necessários para encontrarmos valores aproximados para a energia total da molécula, utilizando conjunto de bases como B3LYP/6-31G++(d) e B3LYP/6-311G+(d,p) para realizar os cálculos de estrutura eletrônica.

Precisamos encontrar energia de dissociação de ligação (BDE) (do inglês *Bond-Dissociation Energy*), no caso a energia necessária para quebrar a ligação do hidrogênio. O composto *N-Phenyl-1-Naphthylamine* é um antioxidante, portanto é esperado que a formação de radical seja estável, para descobriremos é preciso determinar o BDE através dos cálculos teóricos. O BDE é o principal parâmetro utilizado no trabalho para caracterizar a estabilidade do composto.

O valor do BDE costuma ser positivo, quanto mais próximo do zero, mais estável será a substância após a formação do radical. Dependendo dos valores encontrados para o BDE utilizando os conjuntos de bases B3LYP/6-31G++(d) e B3LYP/6-311G+(d,p) podemos analisar teoricamente se o composto *N-Phenyl-1-Naphthylamine* tem características para ser um bom dosímetro para aplicação na técnica EPR.

2 Fundamentos Teóricos

2.1 Ressonância Paramagnética Eletrônica

Ressonância paramagnética eletrônica (EPR) (do inglês *electron paramagnetic resonance*) é uma técnica de espectroscopia utilizada para analisar a estrutura de átomos, moléculas e sólidos. A incidência de radiação ionizante possui energia capaz de remover o elétron de um átomo, ou seja, gerar radicais livres e íons, gerando moléculas e átomos ionizados. A técnica EPR permite detectar átomos, moléculas e sólidos com elétrons desemparelhados. (CHEN; GRAEFF; BAFFA, 2007)

A técnica EPR é comumente utilizado na dosimetria das radiações ionizantes, os compostos passam por processos de absorção e emissão de energia capaz de gerar sinais intensos, o monitoramento permite colher dados mensuráveis que demonstram a proporcionalidade da intensidade do sinal com a quantidade de radicais livres, em conjunto com o método de doses aditivas.

O método de doses aditivas, utilizado na dosimetria das radiações com EPR, consiste em realizar medidas iniciais do sinal de EPR com uma dose desconhecida, em seguida irradia-se o composto com doses sucessivas de uma fonte calibrada, realizando a medida do sinal EPR após cada dose sucessiva. É constatado que aumentar a dose gera aumento na quantidade de radicais livres, causando alteração na amplitude do sinal de EPR. Conhecendo a intensidade do sinal, constrói-se um gráfico do crescimento do sinal de EPR em função da quantidade de radicais livres, a curva permite determinar a dose inicial e demonstrar a proporcionalidade da dose inicial com a intensidade do sinal inicial. Informações sobre a dose inicial permite determinar datações sobre sua origem e tempo de exposição a radiação natural.

Os momentos de dipolo magnético do spin do elétron sofre absorção de radiação, para realizar a medida de um sinal de EPR, que tenha proporcionalidade com a quantidade de spins desemparelhados, é analisado a declinação da radiação em função do campo magnético. Quando ocorre transição do elétron entre os níveis de energia dos momentos de dipolo magnético pelo processo de absorção de energia, ocorre a degeneração dos níveis energéticos, pode ser eliminada pela aplicação de um campo magnético externo.(SANTOS, 2006)

Os compostos, normalmente, apresentam aleatoriedade na direção dos dipolos magnéticos, quando temos um composto que possui elétrons desemparelhados, ou seja, radicais livres e íons, submetidos à ação de um campo magnético externo, o spin gera dipolos magnéticos não nulos. A aplicação do campo magnético externo alterar a direção

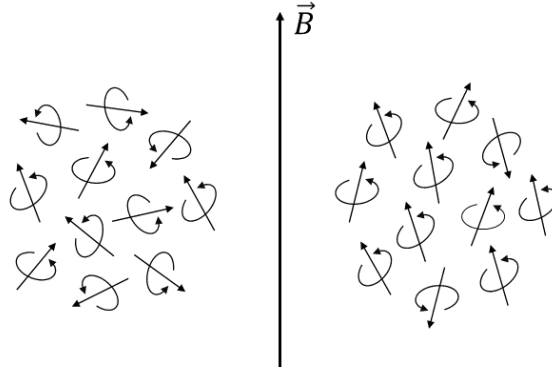


Figura 1 – Alinhamento dos dipolos magnéticos após a ação de um campo magnético externo

dos dipolos magnéticos, de maneira que os alinhe com a direção do campo magnético conforme a figura 1.

O efeito Zeeman é fundamental para a realização da técnica EPR, Pieter Zeeman demonstra que ocorre interação com os momentos de dipolo magnético de elétrons desemparelhados quando submetidos à ação de um campo magnético (PETASIS; HENDRICH, 2015). Podemos demonstrar tal efeito pela energia de Zeeman, ela permite encontrar os níveis de energia para os possíveis valores para o spin do elétron ($\pm\frac{1}{2}$):

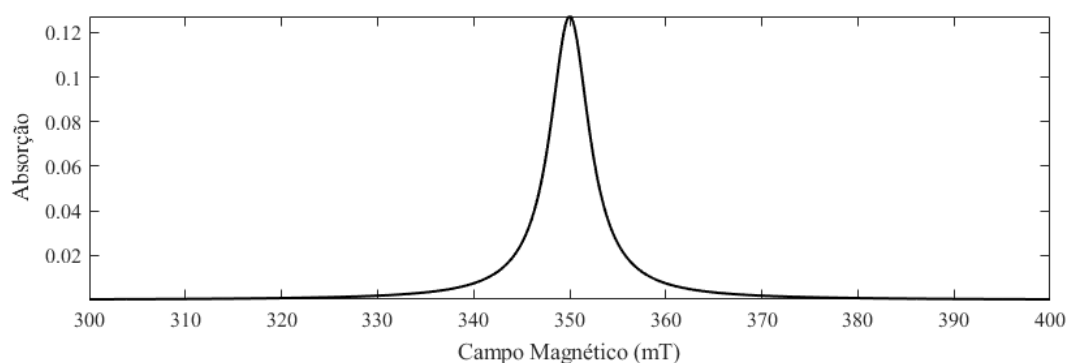
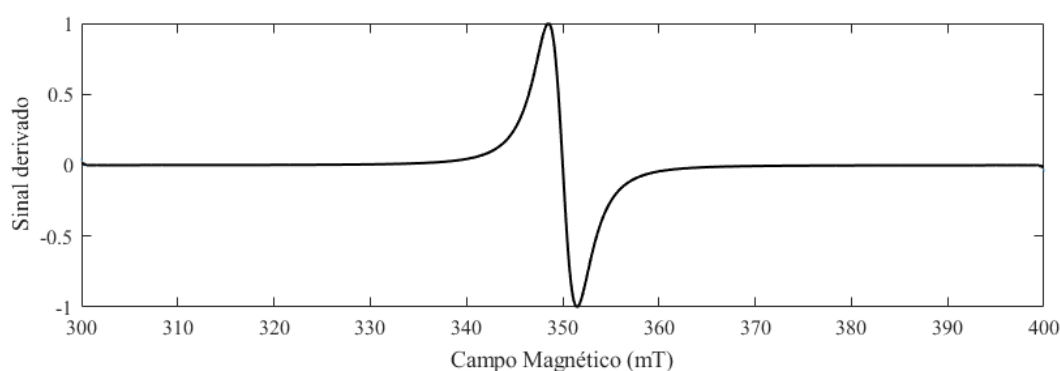
$$E_{Zeeman} = -\mu \cdot B = g \cdot \beta \cdot m_s \cdot B \quad (2.1)$$

onde B é o campo magnético, g é o g -factor do espectroscópio, β é o magnéton de Bohr ($9,274 \times 10^{-24} \frac{J}{T}$) e m_s é o número quântico spin ($\pm\frac{1}{2}$). Para o elétron transitar entre dois níveis energéticos de Zeeman é preciso fornecer energia através da radiação eletromagnética:

$$h \cdot \nu = \Delta E_{Zeeman} = g \cdot \beta \cdot B \quad (2.2)$$

onde h é a constante de Planck e ν é a frequência da radiação eletromagnética. A energia da radiação eletromagnética é absorvida quando temos um campo magnético B que satisfaça a condição de ressonância dado pela equação (2.2), gerando as “linhas de ressonância”, caracterizadas pelo comportamento de uma curva Gaussiana ou Lorentziana conforme figura 2.

Os sinais de EPR experimentais são descritos pela figura 3, os espectrômetros modulam o campo magnético alterando os sinais de EPR gerando aumento da sensibilidade do sinal, facilitando a detecção da fase e aumentando a razão sinal-ruído, resultando na derivada da curva. (PETASIS; HENDRICH, 2015)

Figura 2 – Linhas de ressonância - MatLab R2019a Trial Version com *Easy Spin*Figura 3 – Sinal de EPR modulado - MatLab R2019a Trial Version com *Easy Spin*

A realização do procedimento de dosimetria de radiação pela técnica EPR pode apresentar alguns empecilhos e dificuldades durante sua execução:

- a intensidade do sinal de EPR em relação à dose, está relacionado com a sensibilidade da substância;
- a análise do sinal de EPR, ao incidirmos radiação na substância haverá a formação de muitos radicais, podendo obter sinais de EPR complexos;
- quando ocorrer a estabilidade do radical, com o tempo ele irá reagir ganhando ou perdendo elétrons até ser neutralizado, em alguns casos o tempo pode ser longo ou curto demais;
- dificuldade de relacionar a dose recebida e mensurada na substância com equivalência para organismos vivos.

2.2 Teoria do Funcional da Densidade (DFT)

A Teoria do Funcional da Densidade (DFT) (do inglês *density functional theory*) é uma técnica utilizada para cálculos de estruturas eletrônicas aproximadas autoconsistentes, amplamente utilizada por físicos e químicos na obtenção de propriedades eletrônicas e estruturais de sólidos e moléculas. Comparada a métodos anteriores, como o método de Hartree-Fock (HF) e o modelo de Thomas-Fermi, a DFT se tornou uma ótima opção para as descrições de sólidos e moléculas, devido ao seu custo computacional inferior aos anteriores e seus resultados satisfatórios, rendendo em 1998 o prêmio Nobel de Química ao químico e físico teórico Walter Kohn pelo desenvolvimento da DFT e ao químico teórico John Pople pelo desenvolvimento de métodos computacionais.

2.2.1 Modelo de Thomas-Fermi

O modelo de Thomas-Fermi permite obter valores aproximados da densidade eletrônica $\rho(\vec{r})$ através das funções de onda Ψ , porém, o modelo de Thomas-Fermi aplicado a sistemas reais não é usual, devido à baixa qualidade nas previsões.

Para formular o modelo de Thomas-Fermi consideremos um sistema de N elétrons descritos pela equação de Schrödinger estacionária:

$$\nabla^2 \Psi_i + \frac{8\pi^2 m}{h^2} [E_i - V(\vec{r})] \Psi_i = 0 \quad (2.3)$$

onde $\nabla^2 \Psi_i$ é o laplaciano da função de onda, m é a massa da partícula e h é a constante de Planck, para as funções de onda eletrônica $\Psi_i(r)$ com autovalores E_i , a densidade eletrônica é:

$$\rho(\vec{r}) = \sum \Psi_i^*(\vec{r}) \Psi_i(\vec{r}) \quad (2.4)$$

a somatória é feita sobre os níveis ocupados E_i e dada pelas funções de onda assumidas como normalizadas. (LUNDQVIST; MARCH, 2013)

Assumimos um átomo com campo central $V(\vec{r}) = V(r)$, obter a solução da equação (2.3) para as funções de onda com um dado V parece simples, porém surgem alguns problemas:

- os cálculos que envolvem as interações elétron-elétron devem estar incorporadas no $V(r)$. Isso envolverá o conhecimento da densidade $\rho(r)$ na equação (2.4), consequentemente as funções de onda dá qual estamos tentando encontrar.
- quando o número de elétrons N é muito grande, os cálculos das funções de onda, responsáveis na construção da densidade $\rho(r)$ se tornam fundamentais. Em casos onde $N > 100$ e moléculas complexas os cálculos se tornam imprecisos.

Em casos reais como átomos, moléculas e sólidos a nuvem eletrônica não é uniforme, o modelo de Thomas-Fermi trata o problema de um gás de elétrons não homogêneo e elabora um tratamento geral. Através de relações localmente para um gás de elétrons uniforme podemos fazer considerações para tratarmos o problema do gás de elétrons não homogêneo.

Consideremos o gás de elétrons uniforme com N elétrons contidos em um volume V_0 , sua densidade média é dado pela equação (2.5):

$$\rho_0 = \frac{N}{V_0} \quad (2.5)$$

No estado fundamental temos momentos máximos $\rho_{fermi} = \rho_f$ que preenchem os estados no espaço de momento, aqueles estados que apresentam momento maior estarão desocupados. Como se trata de uma nuvem de elétrons uniforme, o volume ocupado pelo espaço de momento é de $\frac{4\pi}{3}p_f^3$ e o volume que o espaço de fase ocupa é $\frac{4\pi}{3}p_f^3V_0$.

Aplicando o número de elétrons $N = \frac{2.4\pi}{3} \frac{p_f^3}{h^3} V_0$ na equação (2.5) podemos encontrar a densidade eletrônica do gás de elétrons uniforme:

$$\rho_0 = \frac{8\pi}{3} \frac{p_f^3}{h^3} \quad (2.6)$$

Assumindo uma nuvem eletrônica não homogênea, utilizaremos a equação (2.6) na posição $\vec{r}$ para obtermos o número de elétrons por unidade de volume no estado fundamental para um gás de elétrons não homogêneo:

$$\rho(\vec{r}) = \frac{8\pi}{3h^3} p_f^3(\vec{r}) \quad (2.7)$$

A expressão da densidade eletrônica em uma nuvem de elétrons não homogênea depende que o momento de Fermi p_f seja especificado para cada vetor posição $\vec{r}$, ou seja, o momento de Fermi depende de $\vec{r}$.

Podemos encontrar uma relação do momento de Fermi p_f com a energia máxima do elétron mais rápido E_{max} :

$$E_{max} = \frac{p_f^2(\vec{r})}{2m} + V(\vec{r}) \quad (2.8)$$

pela equação de Schrödinger assumimos que os elétrons estão submetidos em uma energia potencial comum $V(\vec{r})$. Na equação (2.8) o lado direito é constituído da soma de energias cinéticas e potenciais que dependem de $\vec{r}$ na nuvem de cargas, o lado esquerdo é constante em toda a distribuição eletrônica. Se houver uma variação de ponto em ponto, haverá mudanças na energia, ela será ajustada pela redistribuição eletrônica.

Relacionando as equação (2.7) e (2.8) podemos eliminar o momentum de Fermi p_f :

$$E_{max} = \frac{1}{2m} \left(\frac{3h^3}{8\pi} \right)^{\frac{2}{3}} \cdot [\rho(\vec{r})]^{\frac{2}{3}} + V(\vec{r}) \quad (2.9)$$

a equação (2.9) descreve uma relação básica da densidade eletrônica $\rho(\vec{r})$ e da energia potencial $V(\vec{r})$.

O modelo de Thomas-Fermi permite determinar a energia total E_t para um gás de elétrons não homogêneo. Para determinarmos a energia cinética T , precisamos escrever a probabilidade I_r de um elétron que está na posição $\vec{r}$ na nuvem de cargas tendo um momentum p e $p + dp$ (2.10):

$$I_r(p)dp = \frac{4\pi p^2 dp}{\frac{4}{3}\pi p_f^3(\vec{r})}, \quad p < p_f(\vec{r}) \quad (2.10)$$

Temos $\rho(\vec{r})$ elétrons por unidade de volume em $\vec{r}$, podemos escrever a energia cinética por unidade de volume como:

$$t = \int_0^{p_f(\vec{r})} \rho(\vec{r}) \cdot \frac{p^2}{2m} \cdot \frac{3p^2}{p_f^3(\vec{r})} dp \quad (2.11)$$

Aplicando a equação (2.10) na equação (2.11) podemos encontrar a densidade de energia cinética t :

$$t = C_k \cdot [\rho(\vec{r})]^{\frac{5}{3}}, \quad C_k = \frac{3h^2}{10m} \cdot \left(\frac{3}{8\pi}\right)^{\frac{2}{3}} \quad (2.12)$$

integrando a equação (2.11) podemos escrever a densidade de energia cinética t somente em termos da densidade eletrônica $\rho(\vec{r})$ no gás de elétrons não homogêneo. Integrando toda a nuvem de cargas, temos a energia cinética total T é:

$$T = C_k \cdot \int [\rho(\vec{r})]^{\frac{5}{3}} d\vec{r} \quad (2.13)$$

A energia potencial total pode ser escrita como:

$$U = U_{en} + U_{ee} \quad (2.14)$$

onde U_{en} é a energia potencial elétron-nuclear, corresponde a interação da densidade eletrônica $\rho(\vec{r})$ com a energia potencial da estrutura nuclear $V_N(\vec{r})$, sendo escrita pela equação (2.15):

$$U_{en} = \int \rho(\vec{r}) \cdot V_N(\vec{r}) d\vec{r} \quad (2.15)$$

O segundo termo da equação (2.14) corresponde a interações elétron-elétron, ela é trabalhada a partir das interações clássicas de Coulomb da nuvem de carga. O modelo de Thomas-Fermi desconsidera as contribuições da mecânica quântica, como o termo de troca e correlação, portanto a energia potencial elétron-elétron U_{ee} é descrita apenas como:

$$U_{ee} = \frac{1}{2} e^2 \int \frac{\rho(\vec{r})\rho(\vec{r}')}{|\vec{r} - \vec{r}'|} \cdot d\vec{r} d\vec{r}' \quad (2.16)$$

o fator $\frac{1}{2}$ é para evitar contagens repetitivas das interações elétron-elétron. Em problemas que envolve a interação nuclear-nuclear temos a energia potencial U_{nn} , casos de moléculas

e sólidos, como não depende da densidade eletrônica o modelo de Thomas-Fermi não considera.

Podemos escrever a equação da energia total E_t (2.17) a partir da junção das equações da energia cinética T (2.13), energia potencial de interação elétron-nuclear U_{en} (2.15) e a energia potencial de interação elétron-elétron U_{ee} (2.16):

$$E_t = C_k \int [\rho(\vec{r})]^{5/3} d\vec{r} + \int \rho(\vec{r}) V_N(\vec{r}) d\vec{r} + \frac{1}{2} e^2 \int \frac{\rho(\vec{r}) \rho(\vec{r}')}{|\vec{r} - \vec{r}'|} \cdot d\vec{r} d\vec{r}' \quad (2.17)$$

O modelo de Thomas-Fermi foi percurso para a Teoria do Funcional da Densidade, porém, o modelo forne uma energia total eletrônica aproximada por causa da energia cinética, ela não representa as energias de troca de um átomo, Dirac introduz um termo de troca na equação da energia total eletrônica no modelo de Thomas-Fermi:

$$E_t = C_k \int [\rho(\vec{r})]^{5/3} d\vec{r} + \int \rho(\vec{r}) V_N(\vec{r}) d\vec{r} + \frac{1}{2} e^2 \int \frac{\rho(\vec{r}) \rho(\vec{r}')}{|\vec{r} - \vec{r}'|} \cdot d\vec{r} d\vec{r}' - C_e \int n^{4/3} d\vec{r} \quad (2.18)$$

Apesar da inserção do termo de troca, a equação (2.18) que descreve o modelo Thomas-Fermi-Dirac se manteve impreciso por causa das aproximações da energia cinética, problemas com o termo de troca e a correlação eletrônica.

2.2.2 Modelo de Hohenberg-Kohn

Thomas e Fermi foram precursores para o uso da densidade eletrônica, porém o formalismo moderno da DFT foi estabelecido por Pierre Hohenberg e Walter Kohn em 1964, quando proposto a utilização da densidade eletrônica ρ para colher informação do sistema, ao invés de utilizar diretamente a função de onda do sistema. (HOHENBERG; KOHN, 1964)

Temos uma caixa fechada com N elétrons, eles se movem sob a influência de um potencial externo $v(\vec{r})$ e a repulsão de Coulomb. Escrevemos o Hamiltoniano como:

$$\hat{H} = \hat{T} + \hat{V} + \hat{U} \quad (2.19)$$

onde a energia cinética $\hat{T}$, o potencial $\hat{V}$ que inclui a repulsão elétron-elétron, repulsão Coulombiana, os termos de troca e correlação, e a energia potencial $\hat{U}$ é descrito pelas equações (2.20), (2.21) e (2.22):

$$\hat{T} = \frac{1}{2} \int \nabla \hat{\psi}^*(\vec{r}) \nabla \hat{\psi}(\vec{r}) d\vec{r} \quad (2.20)$$

$$\hat{V} = \int v(\vec{r}) \hat{\psi}^*(\vec{r}) \hat{\psi}(\vec{r}) d\vec{r} \quad (2.21)$$

$$\hat{U} = \int \int \frac{1}{|\vec{r} - \vec{r}'|} \hat{\psi}^*(\vec{r}) \hat{\psi}^*(\vec{r}') \hat{\psi}(\vec{r}') \hat{\psi}(\vec{r}) d\vec{r} d\vec{r}' \quad (2.22)$$

Consideremos situações em que o estado fundamental é não-degenerado, escrevemos a densidade eletrônica $\rho(\vec{r})$ no estado fundamental $\hat{\Psi}$, como um funcional de $v(\vec{r})$:

$$\rho(\vec{r}) = \langle \hat{\Psi} | \hat{\psi}^*(\vec{r}) \hat{\psi}(\vec{r}) | \hat{\Psi} \rangle \quad (2.23)$$

Hohenberg-Kohn prova pelo método de *reductio ad absurdum* que o potencial $v(\vec{r})$ é um funcional único da densidade eletrônica $\rho(\vec{r})$.

Assumindo que um potencial $v'(\vec{r})$ com seu estado fundamental Ψ' forneça a mesma densidade que o potencial $v(\vec{r})$ com seu estado fundamental Ψ . Temos que as funções do estado fundamental Ψ e Ψ' e seus respectivos Hamiltonianos $\hat{H}$ e $\hat{H}'$ com seus potenciais $v(\vec{r})$ e $v'(\vec{r})$, para satisfazerem as equações de Schrödinger, Ψ' não pode ser igual Ψ , a não ser que $v(\vec{r}) - v'(\vec{r}) = \text{constante}$, pelo princípio variacional nenhuma função de onda poderia fornecer menor energia que Ψ fornece para $\hat{H}$, portanto temos:

$$E_0 = \langle \Psi | \hat{H} | \Psi \rangle < \langle \Psi' | \hat{H} | \Psi' \rangle \quad (2.24)$$

$$E'_0 = \langle \Psi' | \hat{H}' | \Psi' \rangle < \langle \Psi | \hat{H}' | \Psi \rangle$$

podemos escrever os termos da equação (2.24) como:

$$\langle \Psi' | \hat{H} | \Psi' \rangle = \langle \Psi' | \hat{H}' | \Psi' \rangle + \langle \Psi' | \hat{H} - \hat{H}' | \Psi' \rangle \quad (2.25)$$

$$\langle \Psi | \hat{H}' | \Psi \rangle = \langle \Psi | \hat{H} | \Psi \rangle + \langle \Psi | \hat{H}' - \hat{H} | \Psi \rangle$$

os termos $\langle \Psi' | \hat{H} - \hat{H}' | \Psi' \rangle$ e $\langle \Psi | \hat{H}' - \hat{H} | \Psi \rangle$ representam as energias potenciais descritas pela equação (2.19), como temos densidades eletrônicas iguais para Ψ e Ψ' , $\hat{H}$ e $\hat{H}'$ são escritas como:

$$\langle \Psi' | \hat{H} | \Psi' \rangle = \langle \Psi' | \hat{H}' | \Psi' \rangle + \int [v(\vec{r}) - v'(\vec{r})] \rho(\vec{r}) d\vec{r} \quad (2.26)$$

$$\langle \Psi | \hat{H}' | \Psi \rangle = \langle \Psi | \hat{H} | \Psi \rangle + \int [v'(\vec{r}) - v(\vec{r})] \rho(\vec{r}) d\vec{r} \quad (2.27)$$

Relacionando as equações (2.26) e (2.27), temos a contradição:

$$E_0 + E'_0 < E'_0 + E_0 \quad (2.28)$$

Assumimos que Ψ' não pode ser igual Ψ , implicando que $v(\vec{r}) - v'(\vec{r}) \neq \text{constante}$, porém as densidade são iguais implicando na contradição, Hohenberg-Kohn demonstra que as funções de onda Ψ e Ψ' que descrevem estados fundamentais produzem densidades diferentes, de modo que ela é capaz de especificar a única função de onda do estado fundamental que a representa, portanto o potencial e a função de onda é um funcional único da densidade.

O operador de energia cinética e o operador da energia de interação é o mesmo para qualquer sistema eletrônico com N partículas e potencial externo $v'(\vec{r})$, implicando que o estado fundamental Ψ é um funcional da densidade eletrônica $\rho(\vec{r})$, de maneira geral, podemos escrever um funcional universal como:

$$F[\rho] = \langle \Psi | \hat{T} + \hat{U} | \Psi \rangle \quad (2.29)$$

A partir do funcional universal $F[\rho]$ podemos escrever a equação (2.30) que define o funcional da energia $E_v[\rho]$ para um potencial externo $v'(\vec{r})$:

$$E_v[\rho] = \int v'(\vec{r})\rho(\vec{r})d\vec{r} + F[\rho] \quad (2.30)$$

para a densidade correta $\rho(\vec{r})$, o funcional da energia $E_v[\rho]$ é igual a energia do estado fundamental E_0 . Para $E_v[\rho]$ assumir o valor mínimo para a densidade correta $\rho(\vec{r})$ precisamos assumir que o número de partículas no sistema seja um funcional da densidade:

$$N[\rho] = \int \rho(\vec{r})d\vec{r} = N \quad (2.31)$$

Para todas as funções de onda Ψ capazes de gerar a densidade $\rho(\vec{r})$ podemos escrever o funcional da energia como:

$$E_{v'}[\rho] = \langle \Psi | \hat{V}' | \Psi \rangle + \langle \Psi | \hat{T} + \hat{U} | \Psi \rangle \quad (2.32)$$

onde $\langle \Psi | \hat{V}' | \Psi \rangle$ é o termo relacionado com o potencial externo $v'(\vec{r})$ de um sistema com um estado fundamental descrito pela densidade $\rho'(\vec{r})$ e energia E_0 . Pelo princípio variacional, quando o funcional da densidade $E_{v'}[\rho]$ for maior que a energia do estado fundamental E_0 , implica que as densidade são diferentes $\rho \neq \rho'$, se forem igual, implica que as densidades são as mesmas $\rho = \rho'$, portanto, podemos determinar a densidade do estado fundamental de um sistema a partir da minimização do funcional da energia $E_{v'}[\rho]$.

2.2.3 Formalismo de Kohn-Sham

Em casos reais o sistema físico tende a ser complexo, as restrições impostas pela teoria impedia de encontrar a densidade eletrônica para casos reais. Walter Kohn e Lu Sham em 1965 publicaram um artigo propondo uma maneira de tratar o problema, utilizando um sistema com partículas que não interagem para descrever um sistema complexo de partículas interagentes. (KOHN; SHAM, 1965)

Em um sistema real as partículas sofrem interações, a densidade para o seu estado fundamental é $\rho(\vec{r})$, o formalismo de Kohn-Sham considera que para o sistema real existe um sistema de referência de partículas que não interagem, possuindo a mesma densidade para o estado fundamental.

A energia do estado fundamental de um gás de elétrons não homogêneo sob ação de um potencial externo $v(\vec{r})$ é:

$$E_v[\rho] = \int v(\vec{r})\rho(\vec{r})d\vec{r} + \frac{1}{2} \int \int \frac{\rho(\vec{r})\rho(\vec{r}')}{|\vec{r} - \vec{r}'|} \cdot d\vec{r}d\vec{r}' + G[\rho] \quad (2.33)$$

onde $G[\rho]$ é um funcional universal da densidade, a equação (2.33) descreve o mínimo de energia para a densidade correta $\rho(\vec{r})$.

O funcional universal da densidade $G[\rho]$ é dado como:

$$G[\rho] = T_s[\rho] + E_{xc}[\rho] \quad (2.34)$$

onde $T_s[\rho]$ é o funcional da energia cinética de um sistema em que não há interações dos elétrons, o termo $E_{xc}[\rho]$ é o funcional da energia de troca e correlação de um sistema com elétrons se interagindo, dado pela equação (2.35):

$$E_{xc}[\rho] = \int \rho(\vec{r})\epsilon_{xc}[\rho(\vec{r})]d\vec{r} \quad (2.35)$$

onde o termo ϵ_{xc} é a energia de troca e correlação por elétron para um gás de elétrons homogêneo.

Utilizando o orbital de um elétron, a energia cinética é:

$$T_s[\rho] = \sum_N^i \langle \Psi_i | -\frac{1}{2} \nabla^2 | \Psi_i \rangle \quad (2.36)$$

O Hamiltoniano KS para um elétron é calculado a partir das auto-funções do orbital:

$$H_{KS} = -\frac{1}{2} \nabla^2 + v_{KS}(\vec{r}) \quad (2.37)$$

onde o potencial efetivo $v_{KS}(\vec{r})$ é dado como:

$$v_{KS}(\vec{r}) = v(\vec{r}) + \int \frac{\rho'(\vec{r}')}{|\vec{r} - \vec{r}'|} d\vec{r}' + v_{xc}(\vec{r}) \quad (2.38)$$

onde $v_{xc}(\vec{r})$ é:

$$v_{xc}(\vec{r}) = \frac{\delta E_{xc}[\rho]}{\delta \rho(\vec{r})} \quad (2.39)$$

Podemos escrever a equação de Schrödinger para uma partícula utilizando o potencial efetivo $v_{KS}(\vec{r})$:

$$\left[-\frac{1}{2} \nabla^2 + v_{KS}(\vec{r}) \right] \Psi_i(\vec{r}) = E_i \Psi_i(\vec{r}) \quad (2.40)$$

Assumindo que a função de onda $\Psi_i(\vec{r})$ é não-degenerada, a densidade eletrônica é dada como:

$$\rho(\vec{r}) = \sum_i^N |\Psi_i(\vec{r})|^2 \quad (2.41)$$

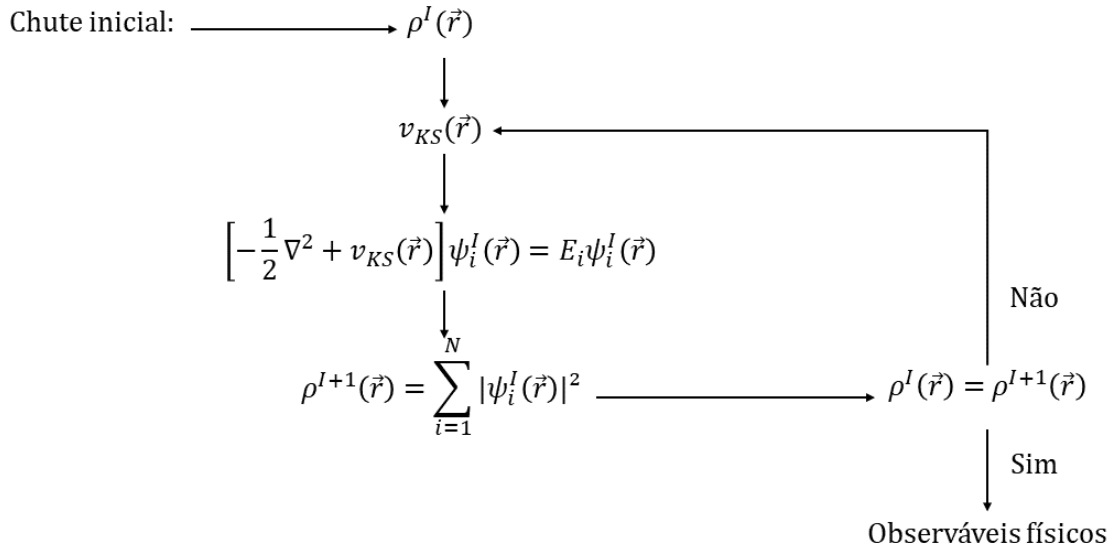


Figura 4 – Ciclo de autoconsistência para solução das equações de Kohn-Sham. Fonte: adaptado de (VIEIRA, 2010)

Na Figura 4 é esquematizado o ciclo de autoconsistência para solução das equações de Kohn-Sham, primeiro fazemos um chute inicial para a densidade, calculamos o potencial efetivo através da equação (2.38), substituímos na equação de Schrödinger (??) e encontramos um valor para a densidade, se não encontrarmos o valor esperado, recalculamos a densidade comparando-a com a densidade inicial até atingirmos o critério de convergência.

2.2.4 Aproximação da densidade local

O ciclo de autoconsistência é sustentado pelo potencial efetivo de Kohn-Sham $v_{xc}(\vec{r})$, para mensurar o potencial é necessário a escolha do funcional de troca e correlação $E_{xc}[\rho]$, a aproximação da densidade local, LDA (do inglês *local density approximation*), considera que a densidade ρ varia lentamente, a aproximação do funcional $E_{xc}[\rho]$ em um determinado ponto será considerada a mesma do funcional de troca e correlação de um gás de elétrons com mesma densidade. (KOHN; SHAM, 1965) Escrevemos o funcional como sendo:

$$E_{xc}[\rho] = \int \rho(\vec{r}) \epsilon_{xc}[\rho(\vec{r})] d\vec{r} \quad (2.42)$$

onde o termo da energia de troca e correlação ϵ_{xc} é dividido em $\epsilon_{xc} = \epsilon_x + \epsilon_c$, ϵ_x é a energia de troca e ϵ_c é a energia de correlação. Para um gás de elétrons homogêneo a energia de troca ϵ_x é determinada, sendo:

$$\epsilon_x = -\frac{3}{4} \left(\frac{3}{\pi} \right)^{\frac{1}{3}} \cdot \rho^{\frac{4}{3}} \quad (2.43)$$

a energia de correlação ϵ_c é um termo complexo, sendo difícil de ser determinado, alguns sistemas físicos em que haja fraca correlação e altas densidades é possível estimar seu

valor.

Algumas propriedades de sólidos e moléculas podem ser encontradas utilizando a técnica LDA, podendo fornecer resultados satisfatórios para as distâncias de equilíbrio, frequências vibracionais, geometria molecular e densidade de carga. No entanto, negligência a energia de ligação, propriedades de materiais magnéticos, sistemas físicos com forte correlação, descrição do estado fundamental e semicondutores. (BARTH, 2004)

2.2.5 Aproximação generalizada de gradientes

A técnica LDA não conseguia descrever sistemas reais em que houvesse variação na densidade eletrônica ρ , tais sistemas não homogêneos era negligenciado, a LDA superestimava o valor da correlação e subestimava o da troca. A aproximação generalizada de gradientes (GGA) (do inglês *generalized gradient approximation*) expande a troca e correlação em termos do gradiente da densidade, descrevendo os sistemas não homogêneos:

$$E_{xc}^{GGA}[\rho] = \int f[\rho(\vec{r}), \nabla\rho(\vec{r})] d\vec{r} \quad (2.44)$$

onde o termo $f[\rho(\vec{r}), \nabla\rho(\vec{r})]$ é o funcional da densidade e do gradiente generalizado. A utilização do GGA trouxe resultados muito satisfatórios, corrigindo os problemas da LDA, fornecendo valores precisos para a geometria molecular e o estado fundamental. (BECKE, 1988) (PERDEW et al., 1992)

2.3 N-Phenyl-1-Naphthylamine

Neste trabalho é estudado uma potencial molécula para ser utilizada como um dosímetro de radiação pela técnica EPR, a molécula em questão é a *N-Phenyl-1-Naphthylamine*, ela é caracterizada como um sólido cristalino com propriedade lipofílicas, ou seja, a habilidade de dissolver-se em lipídeos, como gorduras e óleos vegetais. É utilizada como antioxidante em borrachas e misturas com a formulação da borracha, como pneus, é comumente utilizada em óleos lubrificantes, óleos de transformadores e de antiferrugens. (KOENNECKER et al., 1998)

A comercialização da *N-Phenyl-1-Naphthylamine* apresenta pureza no produto de >99%, as poucas impurezas presentes no composts são a *1-naphthylamine*, *2-naphthylamine*, *aniline*, *1-naphthol*, *1,1-dinaphthylamine* e a *Nphenyl-2-naphthylamine*. (MANIYAZAGAN et al., 2014) Aproximadamente 75% da *N-Phenyl-1-Naphthylamine* está presente em produtos da indústria da borracha, como correias transportadoras, tambores, tubos flexíveis, tampões, juntas e componentes de calçados, os 25% restantes estão presentes em pneus. (KOENNECKER et al., 1998)

A *N-Phenyl-1-Naphthylamine*, abreviada como PANa ou NP1N é uma molécula não-polar e lipofílica, com fórmula química $C_{16}H_{12}NH$, é registrada no *Chemical Abstracts Service* (CAS) com o número 90-30-2, e conhecida pela *International Union of Pure and Applied Chemistry* (IUPAC) como *N-Phenylnaphthalen-1-amine* ou α -*Naphthylphenylamine*, em sua forma pura, cristaliza em prismas ou agulhas amareladas, sendo comercializada na forma de cristais ou grânulos amarronzados com tons violetas, sua estrutura química pode ser observada na figura 5. (KOENNECKER et al., 1998)

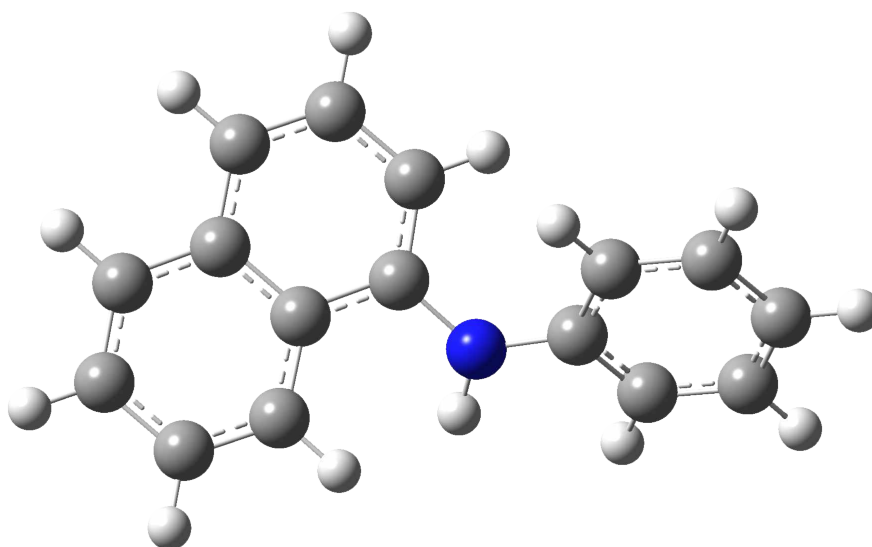


Figura 5 – Estrutura química da molécula *N-Phenyl-1-Naphthylamine*

2.3.1 Propriedades Físico-Químicas

A *N-Phenyl-1-Naphthylamine* tem a pressão de vapor de $1,06 \times 10^{-6}$ kPa e solubilidade em água de 20°C (3,0mg/litro). O Log K_{OW} , coeficiente de partição *n-octanol/water*, é uma medida que fornece a proporção da concentração de um soluto entre a água e o octanol, essa propriedade é utilizada como medida para o nível de hidrofobia e hidrofilia de uma substância, tipicamente entre -3 (muito hidrofílica) e +10 (muito hidrofóbica)(CUMMING; RÜCKER, 2017), o Log K_{OW} foi medido de 4,2, apresentando característica de um substância lipofílica. (OZEKI; TEJIMA, 1979) (KOENNECKER et al., 1998)

Alguns estudos demonstram que a *N-Phenyl-1-Naphthylamine* em água produz meias-vidas quando há degradação fotoquímica, com duração de 8,4 e 5,7 min. Em condições ambientais favoráveis, o processo de fotólise pode gerar degradação preliminar da molécula, dependendo das condições ela é estável à hidrólise, gerando uma lenta remoção por biodegradação na água e no solo.(KOENNECKER et al., 1998)(SIKKA et al., 1981)

Foram realizados testes de biodegradação utilizando como referência a diretriz 301C da Organização para Cooperação e Desenvolvimento Econômico (OECD) (do inglês *Organisation for Economic Co-operation and Development*), o teste 301C, denominado como MITI-I, analisa a biodegradação por respirometria. No entanto, não houve degradação da concentração de *N-Phenyl-1-Naphthylamine* (100mg/litro) dentro de 14 e 28 dias, utilizando Iodo ativado. Quando realizado em condições favoráveis à biodegradação, a substância *N-Phenyl-1-Naphthylamine* presente em esgotos domésticos apresentava uma meia-vida de 3 a 6 dias, nas águas do lago sua meia-vida foi estabelecida com os testes entre 5 a 10 dias. (ROSENBERG, 1983) (KOENNECKER et al., 1998)

A *N-Phenyl-1-Naphthylamine* sofre o processo de decomposição através do aquecimento ou a queima, liberando gases irritantes e tóxicos, como os óxidos de nitrogênio, tem um ponto de ebulição de 226°C, de inflamação de 190°C e de fusão de $60 \approx 62^\circ\text{C}$, sua massa molar é de 219 g/mol e densidade de 190 g/mL. (KOENNECKER et al., 1998)

2.3.2 Exposição Ambiental

A maior concentração de liberação de *N-Phenyl-1-Naphthylamine* no ambiente é a partir da produção e processamento da substância, mas como ela tem baixa produção, é esperado que seja pequena a liberação no ambiente. De acordo com as propriedades físico-químicas da *N-Phenyl-1-Naphthylamine*, é possível que o solo e os sedimentos sejam afetados pela lixiviação, devido o processo de decomposição de artigos da borracha, principalmente os pneus, porém não foi possível quantificar a quantidade de *N-Phenyl-1-Naphthylamine* por essa via. (KOENNECKER et al., 1998)

Atualmente não há dados sobre os níveis de efeito sobre as concentrações da *N-Phenyl-1-Naphthylamine* no meio ambiente, para os principais alvos da substância

estão a água e o solo, não há avaliação quantitativa dos riscos da substância, no entanto, alguns pressupostos qualitativos podem ser feitos. A *N-Phenyl-1-Naphthylamine* tem um potencial moderado-alto de sorção para constituintes orgânicos no solo e na mineralização, presume-se que a substância liberada em solo tem potencial para geoacumulação, devido isso a probabilidade de infiltração nas águas subterrâneas são baixas. (KOENNECKER et al., 1998)

É previsto que a biodegradação seja a principal via de degradação da substância no meio ambiente, na água a biodegradação é auxiliada pela presença de outros substratos degradáveis e no solo é reduzido pelo processo de sorção, nessas situações é provável que a biodegradação se dá em meia-vidas que variam entre dias e semanas. Em condições favoráveis a degradação pode ocorrer por fotólise, porém ela não é importante para a degradação em casos de mineralização ou hidrólise. (KOENNECKER et al., 1998)

2.3.3 Exposição à Animais e Humanos

Testes realizados com ratos machos *Sprague-Dawley*, administrado com uma dose oral única de 160 mg de $[^{14}\text{C}]N\text{-Phenyl-1-Naphthylamine}$ /kg de peso corporal, a composto foi bem absorvida, sofre uma metabolização quase por completo e excretado pelas fezes. Após 60 min, foi detectado radioatividade, a concentração máxima foi medida após 4h. 24h depois, 20% da radioatividade se encontrava no trato gastrointestinal, 2,4% localizado no tecido adiposo, 0,4% no fígado e 0,1% nos rins. Em 48h, 90% da radioatividade foi excretada, sendo 95% excretada no período de 72h através de 60% nas fezes e 35% na urina. Análises realizadas com o extrato etéreo da urina apresentaram ao menos cinco metabólitos radioativos, produto do metabolismo para um determinado composto, porém não foram identificados quem são esses metabólitos. Para a eliminação por meia-vidas, foram relatados 1,68h para uma eliminação rápida da substância e 33h para eliminação lenta. (KOENNECKER et al., 1998) (SIKKA et al., 1981)

Testes realizados com *Daphnia* e peixes de água doce permitiram classificar a *N-Phenyl-1-Naphthylamine* como uma substância com potencial de bioacumulação moderado. Para *Daphnia magna* foi encontrado um valor de 637 para o fator médio de bioconcentração (relacionado com a radioatividade), após exposição a $[^{14}\text{C}]N\text{-Phenyl-1-Naphthylamine}$ no teste estático utilizando à acetona para solubilizar a substância. Após 53h em água limpa, cerca de 50% da radioatividade acumulada foi eliminada. (KOENNECKER et al., 1998) (SIKKA et al., 1981)

Testes realizados com o peixe-sol *Bluegill* relataram que o fator de bioconcentração varia entre 233 a 694, os dados foram obtidos utilizando uma concentração subletal da substância. A eliminação da $[^{14}\text{C}]N\text{-Phenyl-1-Naphthylamine}$ era >90% após 8 dias, porém ainda se podia detectar radioatividade depois de 32 dias. A *N-Phenyl-1-Naphthylamine* é uma substância que é metabolizada por microorganismos terrestres e aquáticos, encontra-

ram ao menos dois ou três metabólitos, produto do metabolismo para uma determinada substância, não identificado. (KOENNECKER et al., 1998) (SIKKA et al., 1981) (ROSENBERG, 1983)

Estudos epidemiológicos observaram o aumento na taxa de câncer de trabalhadores expostos a *N-Phenyl-1-Naphthylamine*, porém o baixo número de mortes e exposição as outras substâncias não permitiram atribuir o aumento da taxa de câncer apenas à *N-Phenyl-1-Naphthylamine*, apesar de os dados serem considerados inadequados, é recomendado evitar o contato dérmico com a substância, devido às propriedades sensibilizantes. (KOENNECKER et al., 1998) (JÄRVHOLM; LAVENIUS, 1981) (WANG; WANG; DZENG, 1984)

Os padrões de uso e sua baixa pressão de vapor, é esperado que a ingestão ou inalação da substância *N-Phenyl-1-Naphthylamine* seja baixa. Estudos quantitativos sobre absorção ou distribuição da substância em humano não foram identificados, as informações limitadas disponíveis, estão restritas a estudos com animais de laboratório, concluindo que *N-Phenyl-1-Naphthylamine* é facilmente absorvida após a ingestão e facilmente excretada, ocorrendo a quebra da substância pelo processo de hidroxilação pelo metabolismo. (KOENNECKER et al., 1998)

O contato dérmico com itens que levam a substância em sua fórmula como óleos e artigos de borracha é esperado em ambientes de trabalho, o contato dérmico para a população é de menor importância, devido as pequenas quantidades produzidas de *N-Phenyl-1-Naphthylamine* e seu baixo teor de presença em vários produtos. Não há dados identificados relatando a exposição da *N-Phenyl-1-Naphthylamine* a população em geral, os dados disponíveis são insuficientes para gerar estimativas da exposição humana com base no modelo de fugacidade, considerando a concentração prevista. (KOENNECKER et al., 1998)

A *N-Phenyl-1-Naphthylamine*, misturada com óleo ou água, ao aplicado a pele não apresentou irritação em um teste realizado com voluntários, porém, trabalhadores expostos repetidamente a altos níveis de *N-Phenyl-1-Naphthylamine* apresentou eczema de pele, devido ao ocorrido reduziram a porcentagem da substância em óleos antiferrugem de 2% para 0,5%. Os trabalhadores, que não usam luvas, estavam expostos a óleo antiferrugem ao manusearem anéis de rolamento cobertos por óleo. (JÄRVHOLM; LAVENIUS, 1981) (KOENNECKER et al., 1998)

2.3.4 Toxicidade

Em geral, os estudos não forneceram informação sobre a pureza da *N-Phenyl-1-Naphthylamine*, como apresentado, a substância é comercializada com uma pureza de >99%, contendo algumas impurezas em sua fórmula, portanto os efeitos de toxicidade

não podem ser atribuídos apenas a *N-Phenyl-1-Naphthylamine*. Como há poucos dados sobre a toxicidade da substância, será incluído informações da toxicidade do isômeros *N-Phenyl-2-Naphthylamine*, um contaminante conhecido que está presente na comercialização da *N-Phenyl-1-Naphthylamine*. Estudos com do isômeros para identificar órgãos alvos atingidos demonstraram que os rins e o fígado são bastante afetados. (KOENNECKER et al., 1998)

Testes realizados com coelhos constataram um leve degeneração gordurosa do fígado no período de 3 meses após a aplicação de uma única injeção subcutânea de 200 mg de *N-Phenyl-1-Naphthylamine*/kg de peso corporal. Em algumas aminas aromáticas, a substância era capaz de induzir a formação de metahemoglobina. Aplicado a camundongos, foi identificado um ligeiro aumento de metahemoglobina dentro de 10 min de uma única administração via intraperitoneal, após 24h o aumento ainda era detectada. (NOMURA, 1977) Os ratos apresentam menor sensibilidade à indução de metahemoglobina do que os humanos, o aumento identificado pode ser importante para a saúde humano. (KOENNECKER et al., 1998)

A agência federal *Food and Drug Administration* (FDA) dos Estados Unidos realizaram estudos de acordo com seus padrões para a *N-Phenyl-1-Naphthylamine*, classificando-a como uma substância que gera irritação cutânea muito leve, enquanto testes realizados de acordo com a diretriz 404, testes de irritação e corrosão dérmica aguda, da Organização para Cooperação e Desenvolvimento Econômico (OECD) classificaram a *N-Phenyl-1-Naphthylamine* como uma substância que não gera irritações. Em coelhos foram detectados leves reações de eritema e edema, em 1/3 dos coelhos após 1h da remoção da substância, não foi observado o efeito após 24h. Tanto o FDA quanto a OECD na diretriz 405, irritação e corrosão ocular aguda, classificaram a *N-Phenyl-1-Naphthylamine* como uma substância não irritante aos olhos. Em alguns animais foram observados efeitos reversíveis em até 10 dias, como a conjuntivite leve ou inchaço das pálpebras. (KOENNECKER et al., 1998)

2.3.5 Genotoxicidade

A *N-Phenyl-1-Naphthylamine* é um composto que não apresentou ação mutagênica em células bacterianas, mutações gênicas em linfomas de camundongos e aberrações cromossômicas, porém em análises laboratoriais de ovários de hámster, *in vitrio* apresentou aumento das ações mutagênicas de cromátides-irmãs nos ovários de hamster após ativação metabólica (LOVEDAY et al., 1990) (SOFUNI et al., 1990). Em testes letais realizados com camundongos a *N-Phenyl-1-Naphthylamine* foi negativa para genotoxicidade, porém não há dados sobre a toxidade da *N-Phenyl-1-Naphthylamine* na reprodução/desenvolvimento, no sistema imunológico e nervoso. (KOENNECKER et al., 1998) (WANG; WANG; DZENG, 1984)

2.3.6 Exposição Crônica e Carcinogenicidade

Os estudos de toxicidade ou carcinogenicidade a longo prazo não foram identificados, não há estudos utilizando protocolos e padrões aceitos atualmente, no entanto, suas informações são relevantes para predizermos possíveis efeitos da *N-Phenyl-1-Naphthylamine*. (KOENNECKER et al., 1998)

Coelhos expostos à inalação de *N-Phenyl-1-Naphthylamine* com dose diária de 100 mg por vários meses apresentaram anemia progressiva, pneumonia, nefrite, nefrose, linfocitose, leucopenia, formação de abscessos pulmonares e perda da gordura no fígado entre 3 a 5 meses de exposição, levando a morte dentro de 6 a 24 meses. (SCHAR, 1930)

Utilizando camundongos machos ICR e TA-1, foi observado um aumento da incidência de tumores malignos, a substância *N-Phenyl-1-Naphthylamine* foi administrada por via subcutânea, 27 vezes ao longo de 9 semanas. Nos camundongos ICR houve um aumento estatístico na incidência de carcinoma de pulmão ($p < 0,05$), com 27 doses de 16 mg de *N-Phenyl-1-Naphthylamine* ao longo de 9 semanas, com dose total de 432 mg por animal. Foi detectado a incidência de hemangiossarcomas renais de 1/30 para o grupo exposto e 0/24 no grupo de controle (sem exposição), a hemangiossarcomas combinada de fígado, rim e pulmão teve aumento de 5/30 e 0/24 para o grupo exposto e controlado respectivamente. Utilizando o mesmo regime de dosagem, porém com *N-Phenyl-1-Naphthylamine* purificada, produziu aumento de hemangiossarcomas renais de 4/23 para o grupo exposto e 0/24 para o grupo de controle, sendo que 3/23 foi carcinoma de pulmão. (WANG; WANG; DZENG, 1984)

Camundongos TA-1 ao receberam dosagem total de 328 mg de *N-Phenyl-1-Naphthylamine*, administrado por via subcutânea no período de 12 semanas, 48 mg por animal em 3 semanas, seguido de 280 mg por animal em 9 semanas, foi observado aumento na incidência de hemangiossarcomas renais, 7/19 no grupo exposto e 0/18 no grupo de controle. Em camundongos com nefrectomia unilateralmente (rim removido uma semana antes dos testes) a incidência de hemangiossarcomas renais foram ainda maiores, 13/13. (WANG; WANG; DZENG, 1984) O relatório feito a partir dos testes de camundongos ICR e TA-1 é de difícil avaliação, devido aos números de experiência individuais, o grupo de doses limitadas, pequeno número de animais de um único sexo, ausência de dados sobre mortalidade, morbidade e insuficiência na caracterização da substância testada. (KOENNECKER et al., 1998)

Os efeitos da *N-Phenyl-2-Naphthylamine* são comparáveis aos da *N-Phenyl-1-Naphthylamine* (WANG; WANG; DZENG, 1984), quando testada em um bioensaio de carcinogenicidade de 2 anos, foi constatado que não houve evidências que apontavam para atividade carcinogênica com ratos F344/N machos ou fêmeas, com administração através de dietas contendo 2500 ou 5000 ppm (mg/kg) de *N-Phenyl-2-Naphthylamine* com ingestão

diária estimada de 100 e 225 mg/kg de peso corporal para machos e de 120 e 260 mg/kg de peso corporal para fêmeas. A falta de carcinogenicidade foi relacionada a incapacidade dos ratos de metabolizar a *N-Phenyl-2-Naphthylamine*. (KOENNECKER et al., 1998)

Em camundongos machos B6C3F1, administrados com dietas de 2500 ou 5000 ppm (mg/kg) de *N-Phenyl-2-Naphthylamine*, com ingestão diária de 500 ou 1000 mg/kg de peso corporal, não foi encontrado evidências de atividades carcinogênica. No entanto, camundongos fêmeas submetidos a 450 ou 900 mg/Kg de peso corporal apresentaram atividade carcinogênica, neoplasias renais raras foram detectadas em dois camundongos fêmeas que recebem dose alta, em uma delas foi observado um adenoma tubular, enquanto na outra foi identificado um adenocarcinoma. Ambas atividades carcinogênicas tiveram como principal órgão alvo os rins, as fêmeas que foram submetidas a alta dose teve mineralização, hiperplasia epitelial, necrose da papila renal, atrofia, hidronefrose, cálculos renais, fibrose e inflamação crônica nos rins. Em geral, camundongos machos e as fêmeas de alta dose apresentaram cistos e inflamação superativa aguda nos rins.(KOENNECKER et al., 1998)

Um estudo de carcinogenicidade dérmica, com 50 camundongos C3H machos, com cerca de 0,75 mg de *N-Phenyl-2-Naphthylamine*/kg de peso corporal dissolvido em 50 μ l de tolueno foram aplicados na pele duas vezes por semana durante 80 semanas, constataram que não foram observados atividades carcinogênicas, porém houve fibrose, pigmentação, formação de cicatriz, hiperqueratose e acantose, no entanto, exames histopatológicos de órgãos internos não foram realizados.(KOENNECKER et al., 1998)

2.4 Simulações Computacionais

Todos os cálculos foram baseadas no método recursivo de primeiros princípios (*ab initio*). O método *ab initio* é utilizado na modelagem de sistemas complexos (comumente usado para sistemas biológicos e ciências dos materiais), através dele é encontrado soluções computacionais para a equação eletrônica de Schrödinger, dado a posição dos núcleos e o número de elétrons, podemos calcular a energia eletrônica e a densidade eletrônica através de aproximações, capaz de fornecer “boas” soluções para sistemas complexos com dezenas ou até centenas de átomos. (FRIESNER, 2005) Os cálculos computacionais foram realizadas nos “softwares” licenciado *Gaussian 03* e *GaussView 3.0*.

Para realizarmos os cálculos precisamos determinar os conjuntos de bases (*basis set*), eles representam a função de onda eletrônica na DFT, transformando as equações diferenciais parciais (EDP) em equações algébricas adequadas para o computador.

2.4.1 Basis set

Os primeiros conjuntos de bases foram os orbitais tipo Slater (STO) (do inglês *Slater-type orbital*), eles foram utilizados como funções de base devido sua similaridade com as funções próprias do átomo de hidrogênio, sua definição geral é dada pela equação:

$$S_{nlm}^{\zeta}(r, \theta, \phi) = N r^{n-1} e^{-\zeta r} \cdot Y_l^m(\theta, \phi) \quad (2.45)$$

onde N é a constante de normalização, n é o número quântico principal, r é a distância elétron-núcleo, ζ é uma constante relacionada a carga efetiva do núcleo e Y_l^m corresponde aos harmônicos esféricos. (HÄNNINEN, 2012)

Os STOs permite obter interpretações físicas diretas, sendo um ótimo candidato para orbitais moleculares, em contrapartida os custos computacionais são altos, os STOs fazem cálculos numéricos pelo procedimento de *Self-consistent field* (SFC) para encontrar a resolução de integrais, diminuindo a velocidade de cálculo e aumento o tempo de simulação.

Podemos aproximar os STOs como combinações lineares de orbitais gaussianos, orbitais do tipo Gaussiano (GTOs) (do inglês *Gaussian-type orbitals*) são funções simples comparadas ao STOs, elas são chamadas de primitivas gaussianas, podemos definir os GTOs como:

$$G_{ijk}^{\alpha,R}(r) = N_{ijk}^{\alpha} (x - R_1)^i (y - R_2)^j (z - R_3)^k \cdot e^{-\alpha(r-R)^2} \quad (2.46)$$

onde N_{ijk}^{α} é a constante de normalização, α é o expoente da função gaussiana, $e^{-\alpha(r-R)^2}$ é o termo responsável por facilitar as resoluções das integrais, porém sozinho não apresentam comportamento correto, necessitando da constante de normalização N_{ijk}^{α} , os expoentes ijk estão relacionados com o momento angular L , onde $L = i + j + k$, a soma deles determina

os orbitais, para $L = 0$ temos o orbital s , para $L = 1$ o orbital p e $L = 2$ o orbital d , assim por diante. (HÄNNINEN, 2012)

As primitivas gaussianas são obtidas através de cálculos quânticos, ajustando os expoentes para se obter uma minimização da energia total do átomo, em cálculos moleculares a combinação linear das primitivas gaussianas serão utilizadas como funções de base, nesse caso os expoentes e coeficientes terão valores fixos. (CLEMENTI et al., 1991)

A maior diferença entre STOs e GTOs está no termo $e^{-\alpha(r-R)^2}$, em modelos STOs temos que o termo é descrito como $e^{-\alpha(r-R)}$, o fato do expoente não estar ao quadrado gerava integrais difíceis de serem resolvidas, a imprecisão no valor do centro R e para grandes distâncias a partir do centro não interferiam significadamente nos resultados. (HÄNNINEN, 2012) (GILBERT, 2011)

Para entendermos porque o quadrado no termo $e^{-\alpha(r-R)^2}$ no GTOs é suficiente para resolvermos as integrais, devemos nos atentar aos STOs, as integrais são difíceis de serem resolvidas, devemos observar os produtos dos orbitais $\Psi_a\Psi_b$ e $\Psi_c\Psi_d$, com a , b , c e d sendo diferentes centros atômicos. O produto dos orbitais são capazes de gerar integrais multicêntricas nos cálculos de moléculas poliatômicas, o STOs não resolve esses cálculos de maneira eficiente, exigindo alto custo computacional. Para o produto, temos:

$$e^{-\alpha_a(r-R_a)^2} \cdot e^{-\alpha_c(r-R_c)^2} = e^{-(\alpha_a+\alpha_c)(r-R')^2} \cdot e^{-\alpha'(R_a-R_c)^2} \quad (2.47)$$

onde

$$R' = \frac{\alpha_a R_a + \alpha_c R_c}{\alpha_a + \alpha_c} \quad (2.48)$$

e

$$\alpha' = \frac{\alpha_a \alpha_c}{\alpha_a + \alpha_c} \quad (2.49)$$

o produto de dois GTOs com diferentes centros é igual a um outro GTOs que relaciona os dois centros R_a e R_c em um centro R' . Neste caso, uma integral de quatro centros sobre GTOs pode ser escrita como integral de dois elétrons e dois centros, tal redução não acontece quando realizado para STOs. (HÄNNINEN, 2012)

Atualmente existem muitos conjuntos de bases compostas de GTOs, aqueles compostos de poucos *basis set* são chamados de conjuntos mínimos de bases, ele normalmente tem poucas funções de base para representar os elétrons em cada átomo, os conjuntos mínimos de bases mais comuns é o STO- n G, onde n é o número inteiro que representa a quantidade de GTOs utilizadas para realizar a aproximação do STOs, eles fornecem resultados inadequados para uma pesquisa de qualidade, porém o custo computacional se torna bem inferior aos *basis set* com muitas funções de base. Os conjuntos mínimos de bases mais utilizados são STO-3G, STO-4G e STO-6G. (HÄNNINEN, 2012) (GILBERT, 2011)

Neste trabalho utilizaremos conjunto de bases com muitas funções de base, sua notação foi estabelecido pelo químico teórico John Pople, escrito como $n\text{-}ijkG++(d,p)$, onde n é o número de gaussianas primitivas que descrevem os orbitais atômicos interno, ij ou ijk são chamados respectivamente de *double-zeta* e *triple-zeta*, eles descrevem os orbitais da camada de valência, o termo $++$ são funções difusas s e p , sendo utilizadas para átomos pesados e hidrogênio, o termo (d,p) ou $**$ são funções polarizadas utilizadas para átomos pesados e hidrogênio. Existem muitos *basis set* com muitas funções de base, dentre eles, utilizamos o $6\text{-}31G++(d)$ e $6\text{-}311G+(d,p)$. (DITCHFIELD; HEHRE; POPL, 1971) (HÄNNINEN, 2012)

A diferença entre os conjuntos de bases adotados está na quantidade de funções de base a serem resolvidas, o conjunto de base $6\text{-}31G++(d)$ descreve os orbitais na camada de valência com menos funções utilizando *double-zeta* e aplica funções polarizadas apenas em átomos pesados, enquanto o conjunto de base $6\text{-}311G+(d,p)$ resolve uma quantidade maior de gaussianas primitivas para descreverem os orbitais na camada de valência utilizando *triple-zeta* e aplica as funções difusas em átomos pesados e funções polarizadas em átomos pesados e no átomo de hidrogênio.

Para aumentar a acurácia no valor da energia utilizamos o funcional híbrido, ele é utilizado na DFT para fazer aproximações na energia de troca-correlação, incorporando o funcional de troca de Hartree-Fock:(PERDEW; ERNZERHOF; BURKE, 1996)

$$E_x^{HF} = -\frac{1}{2} \sum_{ij} \int \int \psi_i^*(\vec{r}_1) \psi_j^*(\vec{r}_2) \frac{1}{r_{12}} \psi_j(\vec{r}_1) \psi_i(\vec{r}_2) d\vec{r}_1 d\vec{r}_2 \quad (2.50)$$

com termos de troca de outros métodos como o *ab initio*, melhorando o cálculo da energia dos átomos, o comprimento das ligações químicas, a frequência e vibração, o mais utilizado é o “Becke, 3-parameter, Lee-Yang-Pan” (B3LYP):

$$E_{xc}^{B3LYP} = E_x^{LDA} + a_0(E_x^{HF} - E_x^{LDA}) + a_x(E_x^{GGA} - E_x^{LDA}) + E_c^{LDA} + a_c(E_c^{GGA} - E_c^{LDA}) \quad (2.51)$$

onde $a_0 = 0,20$, $a_x = 0,72$, $a_c = 0,81$ são os parâmetros encontrados nos ajustes das energias de single-point de moléculas pequenas e E_x^{GGA} , E_c^{GGA} e E_c^{LDA} são as aproximações de gradiente generalizadas (GGA) do funcional de troca e correlação de Becke e a aproximação da densidade local (LDA) da correlação de Lee, Yang e Parr. (STEPHENS et al., 1994) (BECKE, 1988) (LEE; YANG; PARR, 1988)

Com a introdução da funcionalidade de troca e correlação do funcional híbrido B3LYP, se tornou popular entre físicos e químicos, as melhorias significativas em relação ao método de Hartree-Fock (HF), o custo computacional aceitável e resultados comparáveis fizeram do B3LYP um funcional consolidado.

2.4.2 Energia de dissociação de ligação

Para determinar se o composto *N-Phenyl-1-Naphthylamine* é um bom dosímetro de radiação precisamos determinar a sua energia de dissociação de ligação (BDE) (do inglês *Bond-Dissociation Energy*). O BDE é definido como a quantidade de energia necessária para uma quebra homolítica da ligação química, ou seja, uma quebra onde os átomos envolvidos vão reter um elétron. (HELMENSTINE, 2019) (BLANKSBY; ELLISON, 2003)

O BDE é comumente utilizado para realizar medida da força de uma ligação química e de comparação com outras ligações, seu valor é dado normalmente como sendo negativo, podendo ser encontrado experimentalmente através da calorimetria, espectrometria ou eletroquímica. O Sistema Internacional de Unidade (SI) define que o BDE pode ser apresentado em kJ/mol ou kcal/mol. (HELMENSTINE, 2019)

O cálculo do BDE depende de fatores a serem encontrados através dos métodos teóricos de cálculo, como a DFT e os conjuntos de bases, é preciso encontrarmos a energia total da molécula E_t com e sem a formação do radical, e a energia do átomo de hidrogênio. Os valores da energia total são apresentados com o fator de correção ZPE, a energia de ponto zero (ZPE) (do inglês *zero-point energy*) corresponde a menor energia que um sistema quântico pode ter, representa a energia do composto no zero absoluto (ADHIKARI, 2010), o cálculo da energia total E_t é realizado utilizando como parâmetro de referência inicial o ZPE, ao final seu valor deve ser descontado da energia total E_t , o cálculo do BDE pode ser expresso como:

$$BDE = E_t^\bullet + H^\bullet - E_t \quad (2.52)$$

onde $E_t^\bullet$ é a energia total da molécula com a formação do radical, $H^\bullet$ é a energia do hidrogênio e E_t é a energia total da molécula, os valores da energia total devem ser apresentado com o fator de correção ZPE.

3 Procedimentos

Com a finalidade de estudarmos a molécula *N-Phenyl-1-Naphthylamine* para aplicação como dosímetro de radiação utilizando a técnica de Ressonância Paramagnética Eletrônica (EPR), foram realizados cálculos computacionais, baseada na Teoria do Funcional da Densidade (DFT). Sendo realizado cálculos com o *Fenol* e a *Quercetina* com intuito de servirem como calibração do “software” e referência para a molécula estudada.

Devido aos altos custos computacionais de processamento, foi utilizado um computador pessoal que se adequava as exigências para realizarmos os cálculos como um tempo reduzido, o computador utilizou a licença de “software” do *Gaussian 03* e *GaussView 3.0*, as especificações do computador em questão são: *Intel Core i3-4360* com 8 GB de RAM e placa gráfica *NVIDIA GeForce GTX 1050*.

Inicialmente é utilizado referências literárias, catálogos “onlines” como o *PubChem*¹ e *ChemSpider*² para definirmos a geometria 3D das moléculas, após as pesquisas sobre a geometria molecular, utilizando o “software” *GaussView 3.0* modelamos elas, o “software” permite alterarmos o comprimento e os ângulos das ligações, a construção da molécula no *GaussView 3.0* não implica que ela esteja em sua geometria de menor energia, para isso precisamos definir os parâmetros e realizarmos os cálculos.

Como definido, os parâmetros adotados serão dois, o funcional híbrido B3LYP aplicado aos diferentes conjuntos de bases, *6-31G++(d)* e *6-311G+(d,p)*, para submetermos eles ao “software” precisamos definir o *Job Type* do cálculo, o *GaussView 3.0* permite realizarmos diferentes categorias de cálculos, podemos realizar o cálculo da energia, otimização molecular, frequência vibracional, energia potencial de superfície, polarizabilidades, hiperpolarizabilidades, entre outros, neste trabalho adotamos dois, o cálculo da otimização geométrica, fornecendo a melhor configuração geométrica do sistema (estável) e sua energia, e a frequência, permitindo encontrar o valor da menor energia possível do sistema quântico no zero absoluto (ZPE).

Entre os diversos métodos disponíveis no *GaussView 3.0*, adotamos o *ground state*, ele fornece a menor energia que a molécula pode ter em uma determinada configuração geométrica, para isso precisamos determinar o método matemático para o *ground state*, o “software” permite utilizarmos Hartree-Fock, DFT, semi-empirical, Møller–Plesset (MP2) e (MP4), entre outros. Como mencionado nas seções anteriores, adotamos a DFT, ela fornece boas descrições de sólidos e moléculas com resultados satisfatórios.

Após definirmos os parâmetros no *GaussView 3.0*, ele se comunica com o *Gaussian*

¹ <<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>>

² <<http://www.chemspider.com/>>

03 para realizar os cálculos, dependendo dos parâmetros os cálculos podem demorar. A molécula *fenol* apresenta uma estrutura simples, sendo planar, formada apenas de um anel aromático de carbono, o benzeno, os cálculos demoravam cerca de $2 \approx 4$ horas; a *quercetina* é uma molécula planar com 3 anéis aromáticos de carbono, apesar de ter uma estrutura simples a quantidade de átomos e elétrons aumentaram, demorando em torno de $24 \approx 28$ horas; a *N-Phenyl-1-Naphthylamine* é uma molécula não-planar com 3 anéis aromáticos de carbono, demorando cerca de $22 \approx 24$ horas.

O *Gaussian 03* fornece um arquivo de texto contendo toda a informação, fornecendo propriedade e descrições da molécula, tais como a energia eletrônica, ZPE, energia total, energia térmica, correção da energia térmica, capacidade térmica (C_v), entropia, entre outros. Todos os cálculos estão sendo realizadas a temperatura ambiente, 298.15K, portanto as energias térmicas, capacidade térmica e entropia não serão relevantes para o cálculo do BDE, apenas precisamos da energia total da molécula. O cálculo da energia total E_t é soma da menor energia possível do estado quântico no zero absoluto (ZPE) com a energia eletrônica E_e .

Os cálculos do BDE do fenol, quercetina e *N-Phenyl-1-Naphthylamine* serão realizados conforma as equações:

$$BDE = C_6H_5O^\bullet + H^\bullet - C_6H_5OH \quad (3.1)$$

onde $C_6H_5O^\bullet$ é a energia total da molécula do *fenol* com a formação do radical, $H^\bullet$ é a energia do átomo de hidrogênio e C_6H_5OH é a energia total do fenol.

$$BDE = C_{15}H_9O_7^\bullet + H^\bullet - C_{15}H_{10}O_7 \quad (3.2)$$

onde $C_{15}H_9O_7^\bullet$ é a energia total da molécula do *quercetina* com a formação do radical, $H^\bullet$ é a energia do átomo de hidrogênio e $C_{15}H_{10}O_7$ é a energia total da quercetina.

$$BDE = C_{16}H_{12}N^\bullet + H^\bullet - C_{16}H_{12}NH \quad (3.3)$$

onde $C_{16}H_{12}N^\bullet$ é a energia total da molécula do *N-Phenyl-1-Naphthylamine* com a formação do radical, $H^\bullet$ é a energia do átomo de hidrogênio e $C_{16}H_{12}NH$ é a energia total da *N-Phenyl-1-Naphthylamine*.

4 Resultados

4.1 Moléculas de referência

4.1.1 Fenol

Utilizamos o fenol como uma molécula de referência para calibragem do “software”, na figura 6a temos a otimização da estrutura química do fenol, com a formação do radical o oxigênio fez ligação dupla com o carbono estabilizando a molécula.

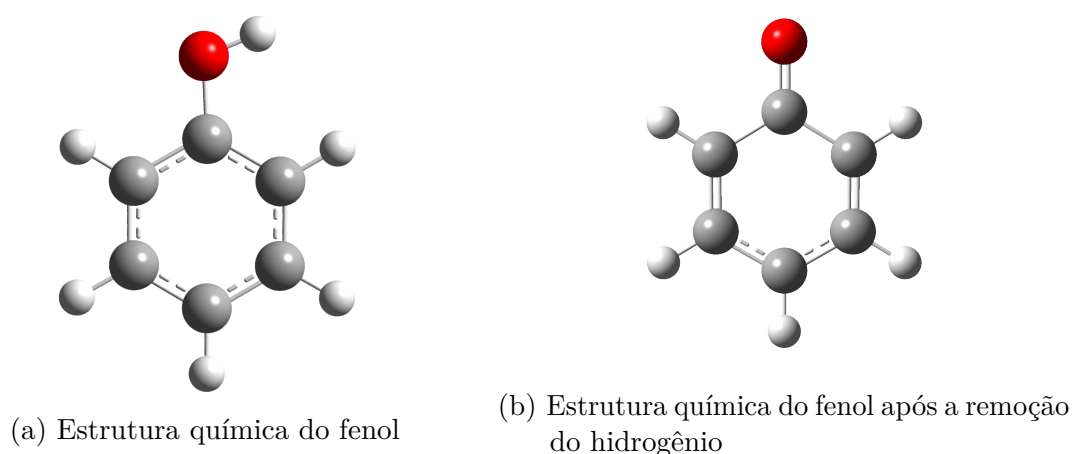


Figura 6 – Otimização estrutural da molécula fenol utilizando B3LYP/6-31G++(d) e B3LYP/6-311G+(d,p), e a numeração dos átomos.

Estudos teóricos e experimentais calcularam o BDE do fenol, na tabela 1 é apresentado os resultados experimentais, na tabela 2 os resultados teóricos para o BDE.

Tabela 1 – Resultados experimentais para o BDE do fenol em kcal/mol.

Referenciais experimentais	BDE (kcal/mol)
(WAYNER et al., 1995) (TROUILLAS et al., 2006)	87,0 ± 1,0 kcal/mol
(HEER; KORTH; MULDER, 1999) (TROUILLAS et al., 2006)	86,2 kcal/mol
(SANTOS; SIMÕES, 1998) (CHANDRA; UCHIMARU, 2002)	88,7 ± 0,5 kcal/mol
(WRIGHT; JOHNSON; DILABIO, 2001)	87,0 ± 1 kcal/mol

Tabela 2 – Resultados teóricos para o BDE do fenol em kcal/mol.

Referenciais teóricos	BDE (kcal/mol)
(SANTOS et al., 2009)	88.9 kcal/mol
(CHEN et al., 2015)	83.6 kcal/mol
(LEOPOLDINI et al., 2004b)	82.9 kcal/mol

Os resultados teóricos para BDE do fenol utilizando os conjuntos de bases B3LYP/6-31G++(d) e B3LYP/6-311G+(d,p) é apresentado na tabela 3. Os valores encontrados descreveram de maneira satisfatória o BDE do fenol comparado aos experimentais.

Tabela 3 – Resultados teóricos para o BDE do fenol em kcal/mol, utilizando os conjuntos de bases B3LYP/6-31G++(d) e B3LYP/6-311G+(d,p).

Resultados	BDE (kcal/mol)
B3LYP/6-31G++(d)	85,5 kcal/mol
B3LYP/6-311G+(d,p)	89,8 kcal/mol

4.1.2 Quercetina

A quercetina é um flavonoide como atividade antioxidante natural, presente em muitos alimentos e plantas. A grande presença da quercetina levou ao desenvolvimento de muitos estudos sobre a substância e seus efeitos como antioxidante, implicando na realização de diversos trabalhos que testam diferentes conjuntos de bases.

Na figura 7 é apresentado o resultado das otimizações estrutural da quercetina utilizando os conjuntos de bases estudados, podemos reparar que não houve diferenças visíveis no anel de benzeno e do naftaleno, no entanto, os ângulos de inclinação do hidrogênio nos grupos 3'-OH, 4'-OH e 7-OH tiveram mudanças em seu posicionamento.

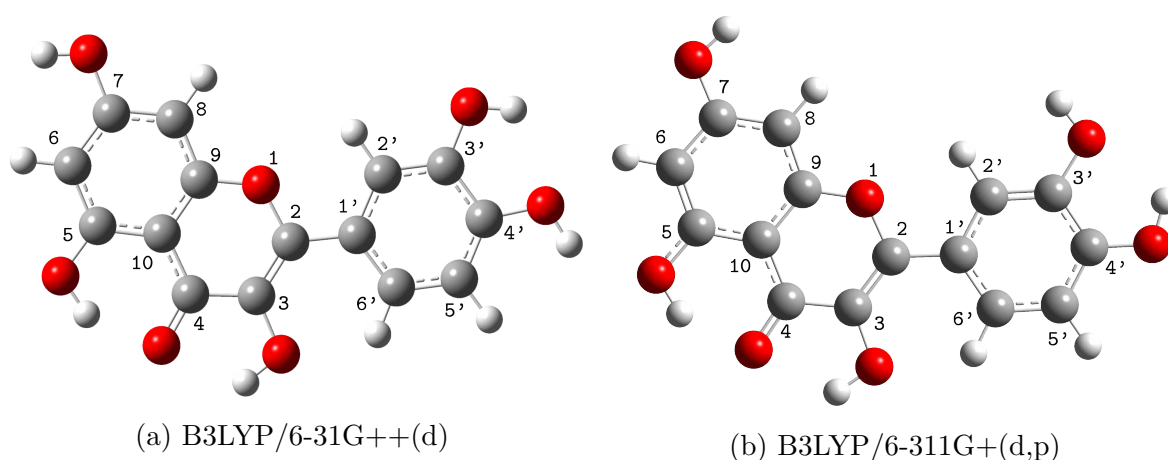


Figura 7 – Otimização estrutural da molécula quercetina utilizando B3LYP/6-31G++(d) e B3LYP/6-311G+(d,p), e a numeração dos átomos.

Na figura 8 e 9 é apresentado o resultado das otimizações estruturais da quercetina após a remoção do átomo de hidrogênio, a otimização utilizando os diferentes conjuntos de bases forneceram resultados similares:

- Radical 3-OH (figura 8b e 9b): com a formação do radical 3-OH o átomo de oxigênio O_3 fez ligação dupla e o elétron pode transitar entre as ligação $C_2-C_{1'}$, repensável pela união do anel de benzeno com o naftaleno;
- Radical 3'-OH (figura 8c e 9c): a formação do radical limitou a transição do elétron no anel de benzeno, restringindo-o próximo do oxigênio $O_{4'}$;
- Radical 4'-OH (figura 8d e 9d): utilizando os conjuntos de bases 6-31G++(d) e 6-311G+(d,p) o elétron ficou restringido as ligações de carbono opostas a formação do radical, no caso do conjunto de base 6-311G+(d,p) ele poderia transitar para a ligação $C_2-C_{1'}$;
- Radical 5-OH (figura 8e e 9e): a formação do radical 5-OH restringiu a transição do elétron dentro do anel de naftaleno, se localizando no oposto da formação do radical;

- Radical 7-OH (figura 8f e 9f): assim como ocorrido na formação do radical 4'-OH e 5-OH o elétron transitou para o oposto do radical, nesse caso ele ficou localizado no anel de naftaleno próximo ao C_{10} .

Podemos reparar no comportamento do átomo de hidrogênio $H_{4'}$ na figura 8c, sofreu inclinação em relação ao radical 3'-OH, visando realizar ligação com oxigênio $O_{3'}$, o mesmo ocorre para o hidrogênio $H_{3'}$ na figura 9c, ele se direciona para o radical $O_{4'}$. (TROUILLAS et al., 2006) Os ângulos das ligações entre os carbonos do anel de benzeno e naftaleno é estimado em 120° , os valores encontrados teoricamente estão próximos do esperado, com variações entre $119,5^\circ$ a $120,5^\circ$.

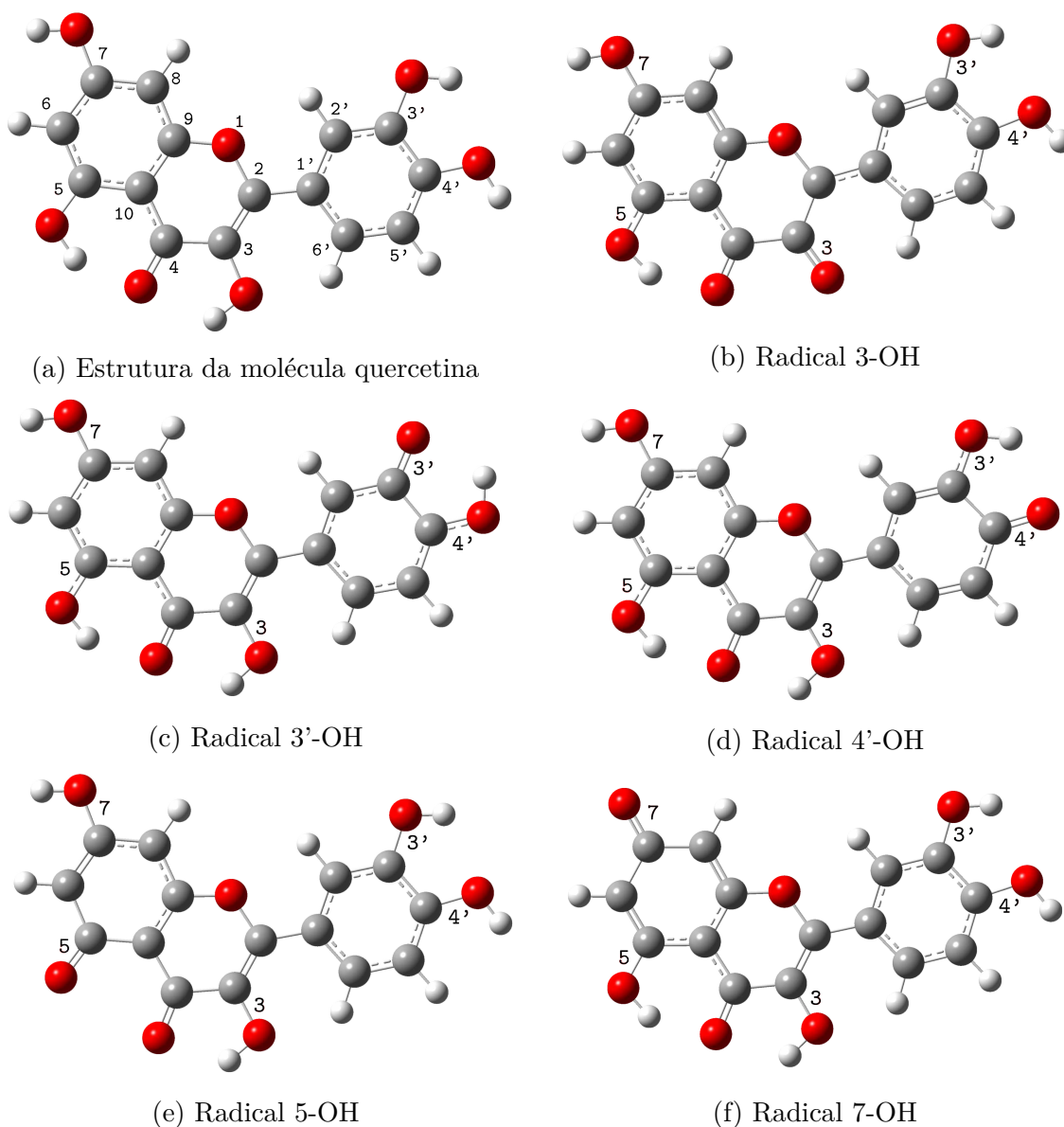


Figura 8 – Otimização estrutural da molécula quercetina com a formação de radical utilizando B3LYP/6-31G++(d).

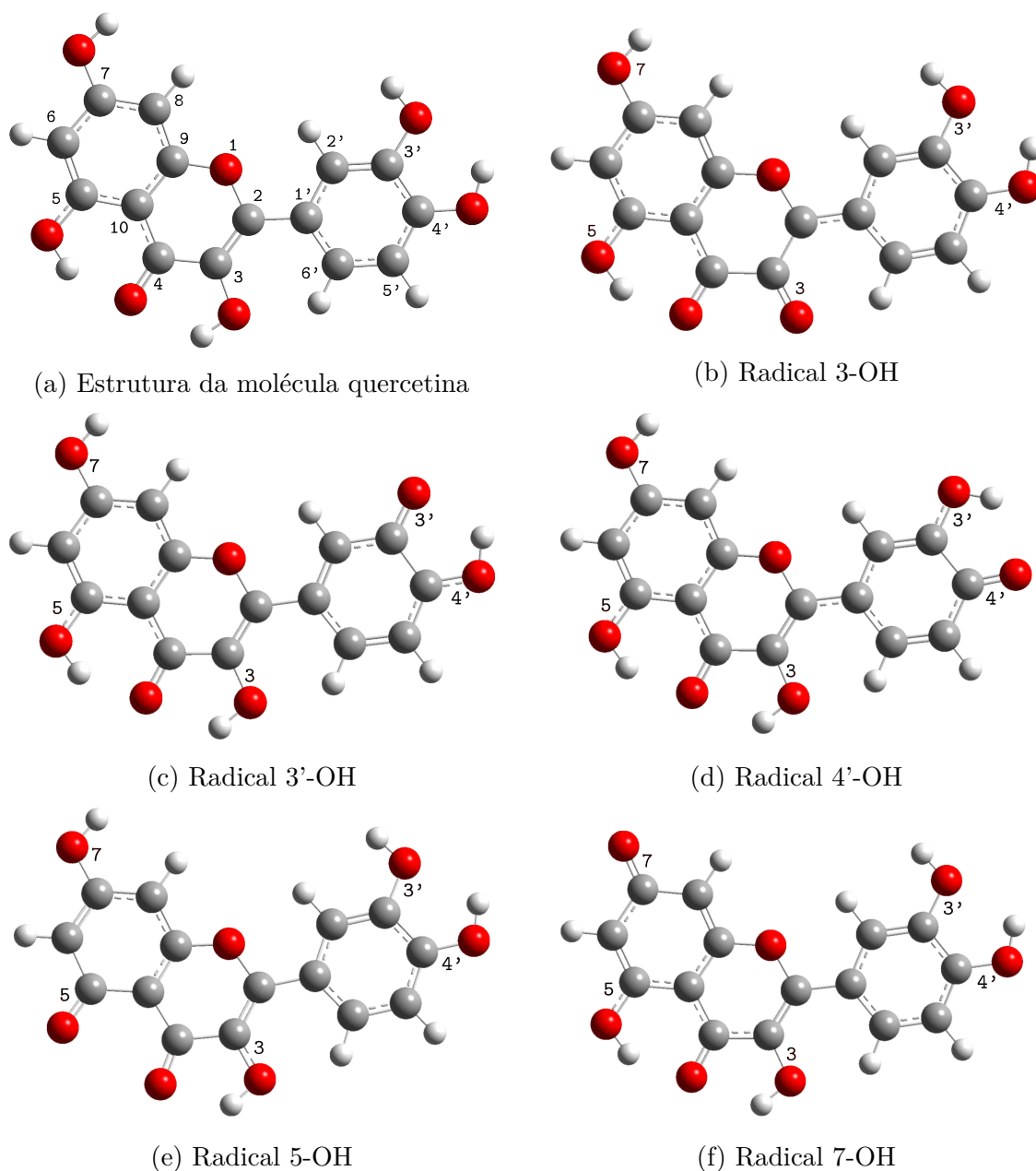


Figura 9 – Otimização estrutural da molécula quercetina com a formação do radical utilizando B3LYP/6-311G+(d,p).

Para encontrarmos os valores teóricos do BDE, fizemos cálculos utilizando dois conjuntos de bases B3LYP/6-31G++(d) e B3LYP/6-311G+(d,p) para determinarmos a energia eletrônica E_e , o *zero point energy* ZPE e a energia total da quercetina E_t , os valores são apresentados na tabela 4 e 5. Como esperado, os valores da E_t da quercetina com a formação dos radicais 3'-OH e 4'-OH são bem próximos. No entanto, a energia de 4'-OH é ligeiramente maior que 3'-OH, os valores similares implicam que a formação de radicais nos grupos 3'-OH e 4'-OH ocorrem com probabilidade semelhante. (MARKOVIĆ; MARKOVIĆ; DOLIČANIN, 2010)

Tabela 4 – Energia eletrônica E_e (Hartree), *zero point energy* (ZPE, Hartree) e a energia total E_t (Hartree) da quercetina utilizando B3LYP/6-31G++(d).

	E_e (Hartree)	ZPE (Hartree)	E_t (Hartree)
Quercetina	-1104.2254	0.2298	-1103.9955
Quercetina 3-OH	-1103.5892	0.2168	-1103.3724
Quercetina 3'-OH	-1103.6002	0.2179	-1103.3822
Quercetina 4'-OH	-1103.6041	0.2179	-1103.3861
Quercetina 5-OH	-1103.5662	0.2156	-1103.3506
Quercetina 7-OH	-1103.5803	0.2164	-1103.3639

Tabela 5 – Energia total eletrônica E_e (Hartree), *zero point energy* (ZPE, Hartree) e a energia total E_t (Hartree) da quercetina utilizando B3LYP/6-311G+(d,p).

	E_e (Hartree)	ZPE (Hartree)	E_t (Hartree)
Quercetina	-1104.5140	0.2289	-1104.2851
Quercetina 3-OH	-1103.8715	0.2157	-1103.6558
Quercetina 3'-OH	-1103.8820	0.2171	-1103.6649
Quercetina 4'-OH	-1103.8859	0.2171	-1103.6688
Quercetina 5-OH	-1103.8469	0.2145	-1103.6323
Quercetina 7-OH	-1103.8636	0.2155	-1103.6481

Estudos teóricos calcularam o BDE da quercetina, na tabela 6 é apresentado os resultados teóricos para o BDE utilizando diversos conjuntos de bases, apesar da grande variação de conjuntos de bases não há como dizer qual é correto, cada autor ao realizar os cálculos procuravam diferentes propriedade e aplicabilidade, neste trabalho apenas realizamos cálculos com a quercetina para calibrar o software.

Dentre os conjuntos de bases apresentado na tabela 6 apenas utilizamos como referências aqueles que compartilhavam o mesmo conjunto de base, no caso os autores (TROUILLAS et al., 2006) e (DHAOUADI et al., 2009).

Tabela 6 – Resultados teóricos para o BDE da quercetina em kcal/mol.

Referenciais teóricos	3-OH	3'-OH	4'-OH	5-OH	7-OH
(TROUILLAS et al., 2006) B3P86/6-311G+(d,p)	83,7	77,0	74,6	99,3	88,6
(TROUILLAS et al., 2006) B3LYP/6-311G+(d,p)	79,7	73,6	71,1	94,7	84,4
(DHAOUADI et al., 2009) B3LYP/6-31G++(d)	76,2	78,9	67,6	89,9	81,5
(MARKOVIĆ; MARKOVIĆ; DOLIČANIN, 2010) M052X/6-31G+(d,p)	86,1	80,1	77,5	101,6	94,4
(LEOPOLDINI et al., 2004a) B3LYP/6-311G++(d,p)	79,2	75,0	72,3	94,5	86,1
(LI et al., 2007) ONIOM-G3B3	85,5	81,8	78,7	99,9	93,2

A maioria dos conjuntos de bases constatarem que havia uma sequência de BDE, sendo $4'\text{-OH} < 3'\text{-OH} < 3\text{-OH} < 7\text{-OH} < 5\text{-OH}$, apenas o autor (DHAOUADI et al., 2009)

encontrou uma sequência diferente de BDE, $4'\text{-OH} < 3\text{-OH} < 3'\text{-OH} < 7\text{-OH} < 5\text{-OH}$, no entanto, todos os autores concordaram que o grupo $4'\text{-OH}$ apresenta a menor energia, implicando que seja o radical mais provável de ocorrer.

Realizamos os cálculos teóricos para o BDE da quercetina utilizando os conjuntos de bases B3LYP/6-31G++(d) e B3LYP/6-311G+(d,p), na tabela 7 é apresentado os valores encontrados.

Tabela 7 – Energia de dissociação de ligação (BDE) (kcal/mol) OH na quercetina utilizando B3LYP/6-31G++(d) e B3LYP/6-311G+(d,p).

Referenciais teóricos	3-OH	3'-OH	4'-OH	5-OH	7-OH
(DHAOUADI et al., 2009) B3LYP/6-31G++(d)	76,2	78,9	67,6	89,9	81,5
(TROUILLAS et al., 2006) B3LYP/6-311G+(d,p)	79,7	73,6	71,1	94,7	84,4
Resultados	3-OH	3'-OH	4'-OH	5-OH	7-OH
6-31G++(d)	79,19	70,04	67,58	89,89	81,53
6-311G+(d,p)	79,82	74,11	71,64	94,53	84,53

Para calcular o BDE utilizando os conjuntos de bases, adotamos como referencial os autores (DHAOUADI et al., 2009) e (TROUILLAS et al., 2006), o primeiro autor utilizou B3LYP/6-31G++(d), encontramos valores satisfatórios, exceto o radical $3'\text{-OH}$ com uma diferença de 8,86 kcal/mol, para o segundo autor que utilizou B3LYP/6-311G+(d,p) encontramos valores que coincidem, com diferenças menores que 1 kcal/mol.

Em geral, o BDE dos radicais da quercetina forneceram valores bem precisos, indicando que o “software” está calibrado e que descreva de maneira satisfatória os valores, portanto esperamos que os resultados a serem obtidos para a *N-Phenyl-1-Naphthylamine* utilizando os conjuntos de bases B3LYP/6-31G++(d) e B3LYP/6-311G+(d,p) seja coincidente com estudos futuros, podendo ser um referencial para o estudo do BDE da substância.

4.2 Molécula de estudo

4.2.1 *N*-Phenyl-1-Naphthylamine

A *N*-Phenyl-1-Naphthylamine é um composto utilizado como antioxidante na indústria da borracha, presente em óleos lubrificantes e artigos de borracha. Estrutura molecular não-polar e não-planar com fórmula química $C_{16}H_{12}NH$. Na figura 10 é apresentado a otimização da estrutura molecular utilizando os conjuntos de bases B3LYP/6-31G++(d) e B3LYP/6-311G+(d,p). Podemos observar que não há diferença significativa entre as figuras 10a e 10b.

Na figura 10c e 10d temos as otimizações estruturais realizadas após a formação do radical. Podemos reparar que o elétron pode transitar entre o anel de benzeno e naftaleno, é bem provável que o elétron tende a permanecer próximo do nitrogênio, fator que facilita para o composto a presença de atividade antioxidante, temos também uma formação de ligação dupla do átomo de carbono C_{10} - C_{11} .

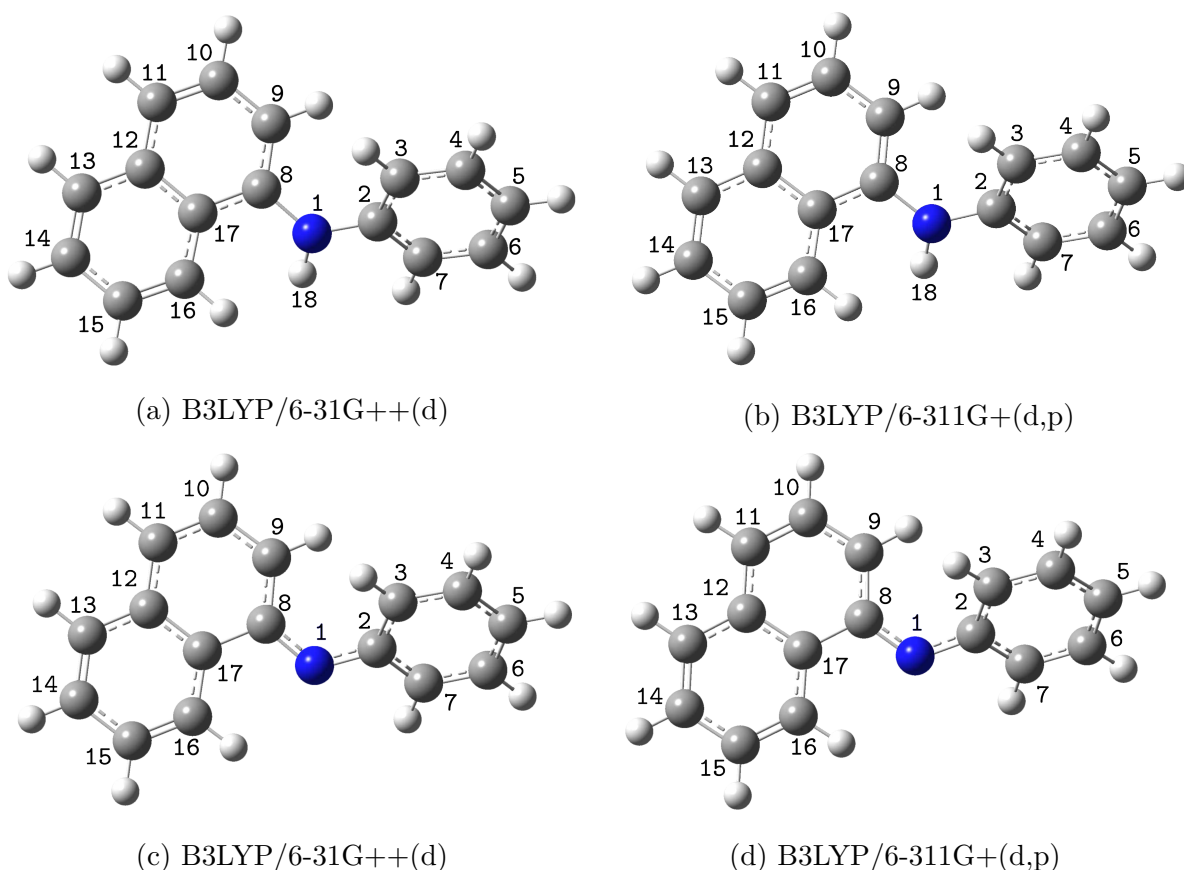


Figura 10 – Otimização estrutural da molécula *N*-Phenyl-1-Naphthylamine (NP1N) e da formação do radical (NP1N•) utilizando B3LYP/6-31G++(d) e B3LYP/6-311G+(d,p), e a numeração dos átomos.

A molécula apresenta regiões planares como o anel de benzeno e naftaleno, no entanto, os planos não são coincidentes, caracterizando a propriedade lipofílica do composto.

A remoção do átomo de hidrogênio H_{18} facilita a atividade antioxidante, podendo identificar características que viabilizam a aplicação da *N-Phenyl-1-Naphthylamine* na dosimetria: a formação de radicais e estabilidade, as características eletrônicas e estruturais responsáveis pela formação de radicais estáveis e a possibilidade de comparação da substância com compostos presentes em organismos vivos.

4.2.2 Parâmetros estruturais

Na tabela 8 e 9 é apresentado os parâmetros estruturais da otimização molecular da *N-Phenyl-1-Naphthylamine* (NP1N) e do composto com a formação do radical (NP1N $\bullet$) utilizando os conjuntos de bases B3LYP/6-31G++(d) e B3LYP/6-311G+(d,p), a similaridade entre eles forneceram valores ligeiramente parecidos.

Tabela 8 – Parâmetros estruturais da *N-Phenyl-1-Naphthylamine* (NP1N), o comprimento de ligação (do inglês *bond length*) e o ângulo de ligação (do inglês *bond angle*) utilizando B3LYP/6-31G++(d) e B3LYP/6-311G+(d,p).

<i>Bond length</i> (Å)	6-31G++(d)	6-311G+(d,p)	<i>Bond angle</i> (°)	6-31G++(d)	6-311G+(d,p)
N_1-C_2	1.402	1.401	$H_{18}-N_1-C_2$	114.350	114.508
C_2-C_3	1.407	1.403	$N_1-C_2-C_3$	122.133	122.198
C_3-C_4	1.394	1.391	$C_2-C_3-C_4$	120.186	120.197
C_4-C_5	1.398	1.394	$C_3-C_4-C_5$	121.005	120.995
C_5-C_6	1.397	1.393	$C_4-C_5-C_6$	118.931	118.959
C_6-C_7	1.395	1.391	$C_5-C_6-C_7$	120.538	120.531
N_1-C_8	1.406	1.403	$C_6-C_7-C_2$	120.673	120.677
C_8-C_9	1.386	1.383	$C_7-C_2-C_3$	118.655	118.630
C_9-C_{10}	1.413	1.410	$C_7-C_2-N_1$	119.108	119.074
$C_{10}-C_{11}$	1.377	1.373	$C_2-N_1-C_8$	127.595	127.828
$C_{11}-C_{12}$	1.421	1.418	$H_{18}-N_1-C_8$	114.885	114.984
$C_{12}-C_{13}$	1.422	1.419	$N_1-C_8-C_9$	122.417	122.473
$C_{12}-C_{17}$	1.435	1.432	$C_8-C_9-H_9$	119.682	119.681
$C_{13}-C_{14}$	1.378	1.374	$N_1-C_8-C_{17}$	118.024	118.053
$C_{14}-C_{15}$	1.415	1.412	$C_8-C_{17}-C_{16}$	122.719	122.742
$C_{15}-C_{16}$	1.380	1.376	$C_8-C_{17}-C_{12}$	118.810	118.832
$C_{16}-C_{17}$	1.421	1.419	$C_{16}-C_{17}-C_{12}$	118.468	118.423
$C_{17}-C_8$	1.439	1.437	$C_{17}-C_{16}-H_{16}$	119.655	119.729
$H_{18}-N_1$	1.011	1.008	$H_{18}-N_1-C_2-C_3$	-163.601	-162.060
$H_{18}-H_7$	2.325	2.329	$H_{18}-N_1-C_8-C_9$	-136.697	-139.169
$H_{18}-H_{16}$	2.142	2.109	$C_{17}-C_8-N_1-C_2$	-159.645	-160.472
H_9-H_3	2.470	2.445	$C_7-C_2-N_1-C_8$	-145.992	-146.005

Analisando os ângulos de ligação podemos perceber que os conjuntos de bases forneceram valores esperados para o anel de benzeno, em torno de 120°, a formação do radical alterou ligeiramente os comprimentos e ângulos de ligação de átomos, principalmente aqueles localizados próximo do nitrogênio N_1 .

Podemos relacionar as ligações próximas do nitrogênio com as moléculas NH_3 e $\text{NH}_2^\bullet$, comparando o composto NP1N com a molécula NH_3 , apesar das impurezas podemos perceber similaridade com os ângulos, NH_3 é um tetraedro com ângulos próximos de 107° , para a NP1N temos as ligações $H_{18}-N_1-C_2$ com $114,35^\circ$, $H_{18}-N_1-C_8$ com $114,88^\circ$ e $C_2-N_1-C_8$ com $127,59^\circ$, tendo um ligeiro aumento devido às ligações com átomos de carbono.

Para o composto NP1N $^\bullet$ com a formação do radical, podemos comparar a molécula de $\text{NH}_2^\bullet$, com ângulos próximos de 105° , para a NP1N $^\bullet$ encontramos o ângulo de $123,53^\circ$ para a ligação $C_2-N_1-C_8$, apesar da diminuição em comparação com a NP1N, o valor é ligeiramente grande comparado a $\text{NH}_2^\bullet$ devido aos átomos de carbono, percebe-se também que a formação do radical reduziu o ângulo entre o anel de benzeno e naftaleno.

Tabela 9 – Parâmetros estruturais da *N-Phenyl-1-Naphthylamine* com a formação do radical (NP1N $^\bullet$), o comprimento de ligação (do inglês *bond length*) e o ângulo de ligação (do inglês *bond angle*) utilizando B3LYP/6-31G++(d) e B3LYP/6-311G+(d,p).

<i>Bond length</i> (Å)	6-31G++(d)	6-311G+(d,p)	<i>Bond angle</i> ($^\circ$)	6-31G++(d)	6-311G+(d,p)
N_1-C_2	1.378	1.376	$N_1-C_8-C_{17}$	117.204	117.267
C_2-C_3	1.419	1.415	$N_1-C_2-C_3$	124.484	124.331
C_3-C_4	1.393	1.389	$C_2-C_3-C_4$	120.531	120.541
C_4-C_5	1.399	1.395	$C_3-C_4-C_5$	120.628	120.620
C_5-C_6	1.401	1.398	$C_4-C_5-C_6$	119.469	119.477
C_6-C_7	1.390	1.386	$C_5-C_6-C_7$	120.379	120.404
C_7-C_2	1.417	1.414	$C_6-C_7-C_2$	120.883	120.854
N_1-C_8	1.345	1.340	$C_7-C_2-C_3$	118.033	118.029
C_8-C_9	1.420	1.418	$C_7-C_2-N_1$	117.249	117.418
C_9-C_{10}	1.400	1.396	$C_2-N_1-C_8$	123.539	123.569
$C_{10}-C_{11}$	1.386	1.383	$N_1-C_8-C_9$	124.725	124.757
$C_{11}-C_{12}$	1.425	1.422	$C_8-C_9-H_9$	118.917	118.844
$C_{12}-C_{13}$	1.420	1.417	$C_8-C_{17}-C_{16}$	121.500	121.482
$C_{12}-C_{17}$	1.429	1.426	$C_8-C_{17}-C_{12}$	119.528	119.547
$C_{13}-C_{14}$	1.381	1.377	$C_{16}-C_{17}-C_{12}$	118.962	118.961
$C_{14}-C_{15}$	1.412	1.409	$C_{17}-C_{16}-H_{16}$	118.277	118.201
$C_{15}-C_{16}$	1.385	1.381	$C_{17}-C_8-N_1-C_2$	-162.847	-163.288
$C_{16}-C_{17}$	1.412	1.409	$C_7-C_2-N_1-C_8$	-148.097	-147.006
$C_{17}-C_8$	1.462	1.461	$C_{12}-C_{17}-C_8-N_1$	-177.308	-177.356
H_9-H_3	2.435	2.441	$C_6-C_7-C_2-N_1$	-177.815	-177.897

4.2.3 HOMO-LUMO

O orbital molecular mais alto ocupado (HOMO) (do inglês Highest Occupied Molecular Orbital) e o orbital molecular mais baixo desocupado (LUMO) (do inglês Lowest Unoccupied Molecular Orbital) foi calculado para o composto NP1N e NP1N[•]. HOMO representam orbitais doadores de elétrons (elétrons da camada de valência), o LUMO são os ganhadores de elétrons. (BHARANIDHARAN; MYVIZHI, 2018)

Nas figuras 11 e 12 é apresentado o HOMO-LUMO do composto utilizando os conjuntos de bases B3LYP/6-31G++(d) e B3LYP/6-311G+(d,p), as figuras 11a e 12a exibem o HOMO, enquanto que as figuras 11b e 12b exibem o LUMO. As regiões com cor vermelho representa funções de onda negativa e as regiões de cor verde com funções de onda positivas.

No HOMO temos uma região de ligação entre os potenciais com funções de onda positivas (cor verde) da ligação dos átomos N-H com os carbonos do anel de naftaleno, indicando ser uma região com maior probabilidade de doar elétrons, no LUMO temos regiões com ligações de potenciais com funções de onda positiva e negativa em torno do nitrogênio, inferindo maior probabilidade de receber elétrons em regiões próximas ao nitrogênio.

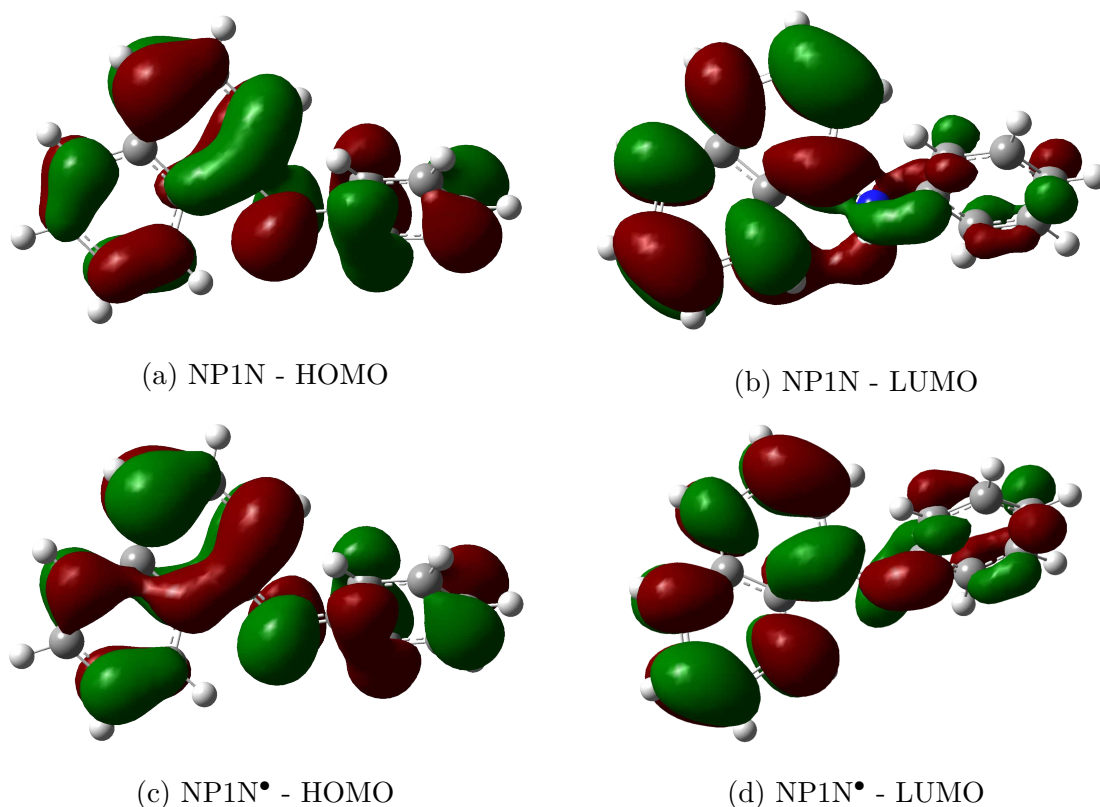


Figura 11 – HOMO-LUMO da molécula *N*-Phenyl-1-Naphthylamine utilizando B3LYP/6-31G++(d).

Nas figuras 11c e 12c temos o HOMO do composto com a formação do radical (NP1N[•]). A formação do radical aumentou a probabilidade de encontrarmos o elétron no anel de naftaleno. Nas figuras 11d e 12d temos o LUMO, modificações ocorreram em regiões próximas do nitrogênio, com a formação do radical a probabilidade de receber elétron ocorre próximo ao anel de benzeno.

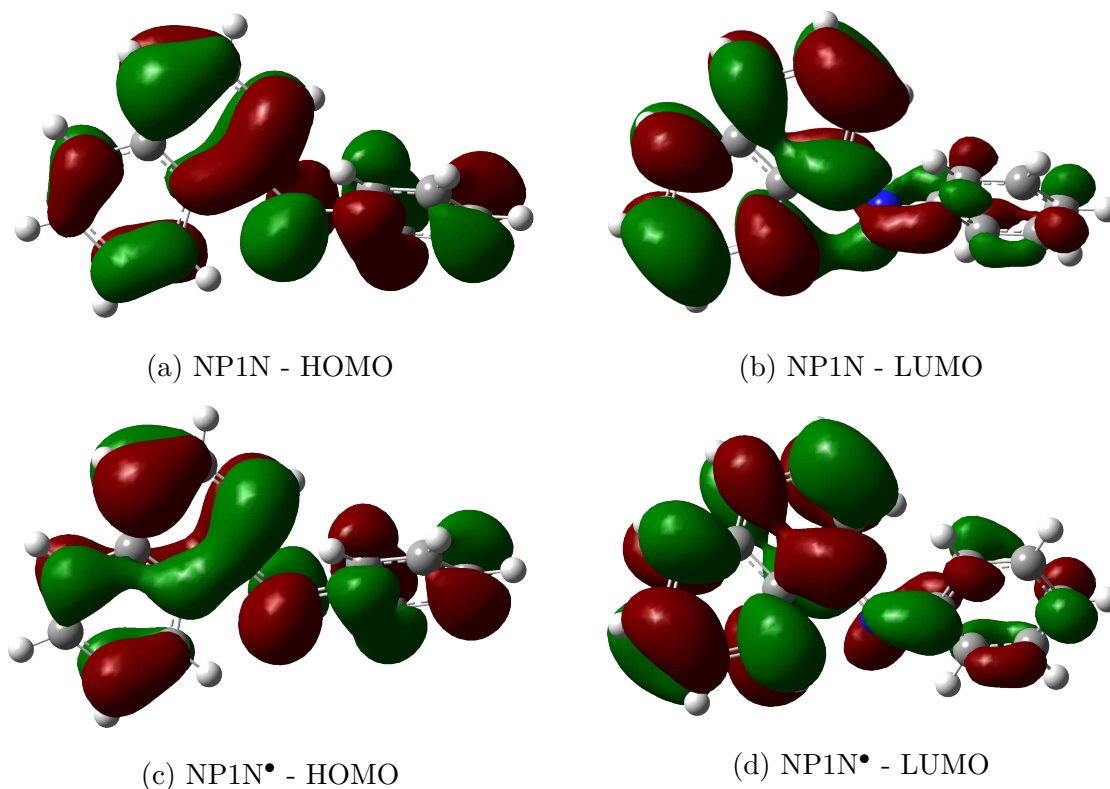


Figura 12 – HOMO-LUMO da molécula *N-Phenyl-1-Naphthylamine* utilizando B3LYP/6-311G+(d,p).

4.2.4 Bond-Dissociation Energy

Na tabela 10 e 11 é apresentado os valores da energia eletrônica E_e , o ZPE, a energia total da NP1N e NP1N[•] e o valor teórico para o BDE calculado utilizando os dois conjuntos de bases B3LYP/6-31G++(d) e B3LYP/6-311G+(d,p). Foi realizado cálculos de estrutura eletrônica para encontrar a energia do hidrogênio utilizando os dois conjuntos de bases, com respectivamente -0,5016 Hartree e -0,5021 Hartree.

Tabela 10 – Energia eletrônica E_e (Hartree), zero point vibrational energy (ZPE, Hartree), a energia total E_t (Hartree) e a energia de dissociação de ligação (BDE) (Hartree) e (kcal/mol) da *N-Phenyl-1-Naphthylamine* (NP1N) utilizando B3LYP/6-31G++(d).

	E_e	ZPE	E_t	BDE (Hartree)	BDE (kcal/mol)
NP1N	-672.3181	0.2449	-672.0731	—	—
NP1N [•]	-671.6848	0.2316	-671.4531	0,1184	74,29

Para o conjunto de bases B3LYP/6-31G++(d) encontramos os valores teóricos para o BDE como sendo 74,29 kcal/mol e para o conjunto de bases B3LYP/6-311G+(d,p) o valor de 77,24 kcal/mol, com diferença pequena de 2,95 kcal/mol entre eles. A NP1N é utilizada como antioxidante em óleos lubrificantes e artigos de borracha, o baixo valor do BDE implica na facilidade para realização de atividade antioxidante no composto, cedendo elétron ou hidrogênio para um agente oxidante. Devido aos resultados experimentais do fenol e teóricos da quercetina, o conjunto de bases B3LYP/6-311G+(d,p) fornecer valores melhores.

Tabela 11 – Energia eletrônica E_e (Hartree), *zero point vibrational energy* (ZPE, Hartree), a energia total E_t (Hartree) e a energia de dissociação de ligação (BDE) (Hartree) e (kcal/mol) da *N-Phenyl-1-Naphthylamine* (NP1N) utilizando B3LYP/6-311G+(d,p).

	E_e	ZPE	E_t	BDE (Hartree)	BDE (kcal/mol)
NP1N	-672.4643	0.2438	-672.2204	—	—
NP1N•	-671.8257	0.2304	-671.5952	0,1231	77,24

Para analisarmos se o composto apresenta características que viabiliza a sua aplicação para dosimetria de radiação pela técnica EPR devemos atentar ao valor do BDE. O BDE é a quantidade de energia necessária para romper a ligação, BDEs com valores baixos implica na facilidade de criação de radicais. Os valores teóricos apresentados nas tabelas 8 e 9 podem ser considerados baixos, revelando uma boa atividade antioxidante do composto.

No entanto, a atividade antioxidante do composto está relacionado ao fornecimento de átomos ou elétrons da NP1N misturada a outros compostos presentes em óleos lubrificantes e artigos de borracha. A atividade antioxidante não ocorre quando o composto está em quantidade pura, neste caso temos apenas a formação do radical a partir da incidência de radicação pela técnica EPR. Como o valor do BDE é baixo e a diferença de energia entre a NP1N e a NP1N• é pequena, podemos implicar que haverá estabilidade da formação do radical.

A espectroscopia de EPR pode testar experimentalmente a capacidade de formação de radicais estáveis, através de processos de absorção e emissão de energia é gerado os sinais de EPR, a análise dos sinais pode inferir o tempo que composto irá permanecer estável com a formação do radical, o fator tempo é uma característica importante para um bom dosímetro.

5 Conclusão

O objetivo do trabalho é identificar se o composto *N-Phenyl-1-Naphthylamine* apresenta características de um bom dosímetro para uso na técnica de Ressonância Paramagnética Eletrônica (EPR). Utilizando métodos teóricos como a Teoria do Funcional da Densidade (DFT) precisamos encontrar algumas características no composto:

- o composto precisa formar radicais ao incidir radiação, radicais esses necessitam ser estáveis;
- característica eletrônica e estrutural do composto responsáveis pela formação de radicais estáveis;
- similaridade com composto de organismos vivos.

Adotamos o fenol e a quercetina como referenciais para o estudo da *N-Phenyl-1-Naphthylamine*, o primeiro é amplamente presente na indústria do plástico, o fenol, produtos cosméticos utilizam derivados do fenol em suas fórmulas, como esfoliantes, corantes e filtros solares. O segundo é a quercetina, um flavonoide natural encontrado em frutas, legumes, verduras e suplementes, muitos estudos exploram a quercetina devido sua atividade antioxidante.

Os cálculos de estrutura eletrônica, realizado para o fenol e quercetina encontraram, em geral, valores satisfatórios e coincidentes com os referenciais adotados. Para o fenol foi encontrado os valores 85,5 e 89,9 kcal/mol para os respectivos conjuntos de bases B3LYP/6-31G++(d) e B3LYP/6-311G+(d,p), para a quercetina foram encontrados valores coincidentes para o conjunto de bases B3LYP/6-311G+(d,p). Com os cálculos de calibragem, foi determinado que o conjunto de bases B3LYP/6-311G+(d,p) fornece valores melhores, por causa dos valores satisfatórios encontrados para os referenciais.

Para o composto *N-Phenyl-1-Naphthylamine* os cálculos de estrutura eletrônica constataram diferenças na geometria da substância após a formação do radical, o elétron podia transitar livremente entre o anel de benzeno e naftaleno, entretanto ele tende a permanecer próximo do nitrogênio, facilitando a atividade antioxidante do composto.

Os valores dos ângulos e ligações atômicas para a NP1N utilizando os conjuntos de bases foram semelhantes, com os ângulos das ligações dos anéis de benzeno e naftaleno com cerca de 120°. Diferenças foram relatadas com a formação do radical NP1N•, houve aumento nos ângulos e ligações entre os átomos próximos do nitrogênio e afastamento daqueles localizados nas extremidades dos anéis, com exceção da ligação do nitrogênio com os carbonos, o ângulo diminuiu aproximando os anéis de benzeno e naftaleno.

Os cálculos de HOMO-LUMO constataram as possíveis regiões onde elétron pode estar após a formação do radical, tendo maior probabilidade de se encontrado no anel de naftaleno, nos átomos de carbono próximo do nitrogênio. No LUMO podemos identificar regiões que podem receber o elétron, com maiores probabilidades na ligação do anel de benzeno com o nitrogênio.

Para o BDE foi encontrado os valores 74,29 e 77,24 kcal/mol para os respectivos conjuntos de bases B3LYP/6-31G++(d) e B3LYP/6-311G+(d,p), a atividade antioxidante do composto dá indício de que os valores encontrados para o BDE podem ser considerados baixos. A diferença de energia entre a NP1N e a NP1N• é pequena, dando indícios de que pode haver estabilidade quando houver a formação de radical.

Testes experimentais são capazes de atestar a capacidade de formação de radicais estáveis, a espectroscopia de EPR, através de absorção e emissão de energia gera os radicais e sinais de EPR. O composto *N-Phenyl-1-Naphthylamine* apresenta característica para ser um bom dosímetro, a facilidade na formação de radical e a baixa energia de dissociação de ligação contribuindo para a formação de radicais estáveis, no entanto, não há como inferir o composto mantém o radical por um longo tempo.

Referências

- ABRAGAM, A.; BLEANEY, B. *Electron paramagnetic resonance of transition ions*. [S.l.]: OUP Oxford, 2012.
- ADHIKARI, K. R. Zero point energy. *Himalayan Physics*, v. 1, p. 67–68, 2010.
- BARTH, U. von. Basic density-functional theory—an overview. *Physica Scripta*, IOP Publishing, v. 2004, n. T109, p. 9, 2004.
- BECKE, A. D. Density-functional exchange-energy approximation with correct asymptotic behavior. *Physical review A*, APS, v. 38, n. 6, p. 3098, 1988.
- BHAGWAT, S.; HAYTOWITZ, D. B.; HOLDEN, J. M. Usda database for the flavonoid content of selected foods, release 3. *US Department of Agriculture: Beltsville, MD, USA*, 2011.
- BHARANIDHARAN, S.; MYVIZHI, P. Frontier molecular orbitals (fmo) and molecular electrostatic potential (mep) surface of 2-(4-chlorophenyl)-1-((furan-2-yl) methyl)-4, 5-dimethyl-1h-imidazole using dft method. *International Journal of Pure and Applied Mathematics*, v. 119, n. 12, p. 6769–6777, 2018.
- BLANKSBY, S. J.; ELLISON, G. B. Bond dissociation energies of organic molecules. *Accounts of chemical research*, ACS Publications, v. 36, n. 4, p. 255–263, 2003.
- CAI, W. et al. Characterization and density functional theory study of the antioxidant activity of quercetin and its sugar-containing analogues. *European Food Research and Technology*, Springer, v. 238, n. 1, p. 121–128, 2014.
- CHANDRA, A.; UCHIMARU, T. The oh bond dissociation energies of substituted phenols and proton affinities of substituted phenoxide ions: a dft study. *International Journal of Molecular Sciences*, Molecular Diversity Preservation International, v. 3, n. 4, p. 407–422, 2002.
- CHEN, F.; GRAEFF, C. F. d. O.; BAFFA, O. Response of l-alanine and 2-methylalanine minidosimeters for k-band (24 ghz) epr dosimetry. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section B: Beam Interactions with Materials and Atoms*, Elsevier, v. 264, n. 2, p. 277–281, 2007.
- CHEN, Y. et al. Structure-thermodynamics-antioxidant activity relationships of selected natural phenolic acids and derivatives: An experimental and theoretical evaluation. *PLoS One*, Public Library of Science, v. 10, n. 3, p. e0121276, 2015.
- CLEMENTI, E. et al. Independent electron models: Hartree-fock for many electron atoms. *Modern techniques in computational chemistry: MOTECC-91. ESCON, Leiden*, p. 23–110, 1991.
- CUMMING, H.; RÜCKER, C. Octanol–water partition coefficient measurement by a simple 1h nmr method. *ACS Omega*, ACS Publications, v. 2, n. 9, p. 6244–6249, 2017.

- DESELMS, R. *UV-active phenol ester compounds*. [S.l.]: Washington, DC: Enigen Science Publishing, 2008.
- DHAOUADI, Z. et al. Dft study of the reaction of quercetin with $\cdot$ o₂-and $\cdot$ oh radicals. *Journal of Molecular Structure: THEOCHEM*, Elsevier, v. 904, n. 1-3, p. 35–42, 2009.
- DITCHFIELD, R.; HEHRE, W. J.; POPL, J. A. Self-consistent molecular-orbital methods. ix. an extended gaussian-type basis for molecular-orbital studies of organic molecules. *The Journal of Chemical Physics*, AIP, v. 54, n. 2, p. 724–728, 1971.
- DUARTE, H. A. Índices de reatividade química a partir da teoria do funcional de densidade: formalismo e perspectivas. *Quim. Nova*, v. 24, n. 4, p. 501–508, 2001.
- FRIESNER, R. A. Ab initio quantum chemistry: Methodology and applications. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, National Acad Sciences, v. 102, n. 19, p. 6648–6653, 2005.
- GILBERT, A. *Introduction to Computational Chemistry: Theory*. The Australian National University, 2011. Disponível em: <<http://rsc.anu.edu.au/~agilbert/gilbertspace/uploads/Chem3023.pdf>>.
- GÓMEZ, J. A. et al. Dosimetria por ressonância magnética eletrônica. *Revista Brasileira de Física Médica*, v. 5, n. 3, p. 221–232, 2011.
- GUIDELLI, E. J. et al. Synthesis of silver nanoparticles using dl-alanine for esr dosimetry applications. *Radiation Physics and Chemistry*, Elsevier, v. 81, n. 3, p. 301–307, 2012.
- HÄNNINEN, V. *Introduction to Computational Chemistry*. Laboratory of Physical Chemistry, 2012. Disponível em: <<http://www.helsinki.fi/kemia/fysikaalinen/opetus/jlk/luennot/Lecture5.pdf>>.
- HEER, M. I. de; KORTH, H.-G.; MULDER, P. Poly methoxy phenols in solution: O- h bond dissociation enthalpies, structures, and hydrogen bonding. *The Journal of Organic Chemistry*, ACS Publications, v. 64, n. 19, p. 6969–6975, 1999.
- HELMENSTINE, A. M. *Bond Dissociation Energy Definition*. 2019. ThoughtCo. Disponível em: <<https://www.thoughtco.com/bond-dissociation-energy-definition-602118>>.
- HOHENBERG, P.; KOHN, W. Inhomogeneous electron gas. *Physical review*, APS, v. 136, n. 3B, p. B864, 1964.
- IKEYA, M. *New applications of electron spin resonance: dating, dosimetry and microscopy*. [S.l.]: World Scientific, 1993.
- JÄRVHOLM, B.; LAVENIUS, B. A cohort study on cancer among workers exposed to an antirust oil. *Scandinavian journal of work, environment & health*, JSTOR, p. 179–184, 1981.
- KOENNECKER, G. et al. N-phenyl-1-naphthylamine. Geneva: World Health Organization, 1998.
- KOHN, W.; SHAM, L. J. Self-consistent equations including exchange and correlation effects. *Physical review*, APS, v. 140, n. 4A, p. A1133, 1965.

- 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*, APS, v. 37, n. 2, p. 785, 1988.
- LEOPOLDINI, M. et al. Density functional computations of the energetic and spectroscopic parameters of quercetin and its radicals in the gas phase and in solvent. *Theoretical Chemistry Accounts*, Springer, v. 111, n. 2-6, p. 210–216, 2004.
- LEOPOLDINI, M. et al. Structure, conformation, and electronic properties of apigenin, luteolin, and taxifolin antioxidants. a first principle theoretical study. *The Journal of Physical Chemistry A*, ACS Publications, v. 108, n. 1, p. 92–96, 2004.
- LI, M.-J. et al. Accurate bond dissociation enthalpies of popular antioxidants predicted by the oniom-g3b3 method. *Journal of Molecular Structure: THEOCHEM*, Elsevier, v. 815, n. 1-3, p. 1–9, 2007.
- LOVEDAY, K. et al. Chromosome aberration and sister chromatid exchange tests in chinese hamster ovary cells in vitro. v: Results with 46 chemicals. *Environmental and molecular mutagenesis*, Wiley Online Library, v. 16, n. 4, p. 272–303, 1990.
- LUNDQVIST, S.; MARCH, N. H. *Theory of the inhomogeneous electron gas*. [S.l.]: Springer Science & Business Media, 2013.
- MANIYAZAGAN, M. et al. N-phenyl-1-naphthylamine/ β -cyclodextrin inclusion complex as a new fluorescent probe for rapid and visual detection of Pd^{2+} . *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, Elsevier, v. 133, p. 73–79, 2014.
- MARCH, N. H. *Self-consistent fields in atoms: Hartree and Thomas–Fermi atoms*. [S.l.]: Elsevier, 2016.
- MARKOVIĆ, Z. S.; MARKOVIĆ, J. M. D.; DOLIČANIN, Ć. B. Mechanistic pathways for the reaction of quercetin with hydroperoxy radical. *Theoretical Chemistry Accounts*, Springer, v. 127, n. 1-2, p. 69–80, 2010.
- NOMURA, A. Studies of sulphemoglobin formation by various drugs (3)(author's transl). *Nihon yakurigaku zasshi. Folia pharmacologica Japonica*, v. 73, n. 7, p. 793–802, 1977.
- ODASHIMA, M. M. *Análise e aplicação do limite de Lieb-Oxford na teoria do funcional da densidade*. Tese (Doutorado) — Universidade de São Paulo, 2010.
- OZEKI, S.; TEJIMA, K. Drug interactions. v. binding of basic compounds to bovine serum albumin by fluorescent probe technique. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, The Pharmaceutical Society of Japan, v. 27, n. 3, p. 638–646, 1979.
- PERDEW, J. P. et al. Atoms, molecules, solids, and surfaces: Applications of the generalized gradient approximation for exchange and correlation. *Physical review B*, APS, v. 46, n. 11, p. 6671, 1992.
- PERDEW, J. P.; ERNZERHOF, M.; BURKE, K. Rationale for mixing exact exchange with density functional approximations. *The Journal of chemical physics*, AIP, v. 105, n. 22, p. 9982–9985, 1996.

- PETASIS, D. T.; HENDRICH, M. P. Quantitative interpretation of multifrequency multimode epr spectra of metal containing proteins, enzymes, and biomimetic complexes. In: *Methods in enzymology*. [S.l.]: Elsevier, 2015. v. 563, p. 171–208.
- PHENOL. *Phenol. Ullmann's encyclopedia of industrial chemistry*. [S.l.]: Wiley-VCH, 2003. 589–604 p.
- ROSENBERG, A. Microbial metabolism of n-phenyl-1-naphthylamine in soil, soil suspensions, and aquatic ecosystems. *Chemosphere*, Elsevier, v. 12, n. 11-12, p. 1517–1523, 1983.
- SANTOS, A. B. d. *Atividade antioxidante de extratos vegetais da flora brasileira: estudo com ressonância paramagnética eletrônica (RPE) e teoria do funcional da densidade (TFD)*. Tese (Doutorado) — Universidade de São Paulo, 2006.
- SANTOS, A. B. d. et al. Antioxidant properties of plant extracts: an epr and dft comparative study of the reaction with dpsh, tempol and spin trap dmpo. *Journal of the Brazilian Chemical Society*, SciELO Brasil, v. 20, n. 8, p. 1483–1492, 2009.
- SANTOS, R. M. Borges dos; SIMÕES, J. A. M. Energetics of the o–h bond in phenol and substituted phenols: a critical evaluation of literature data. *Journal of Physical and Chemical Reference Data*, NIST, v. 27, n. 3, p. 707–739, 1998.
- SCHAR, W. Experimentelle erzeugung von blasentumoren: Die wirkung langdauernder inhalation von aromatischen amidoverbindungen. *Deutsche Ztschr. f. Chir*, v. 226, p. 81–97, 1930.
- SIKKA, H. C. et al. *Environmental Fate and Effects of N-phenyl-1-Naphthylamine and Its Disposition and Metabolism in the Rat*. [S.l.], 1981.
- SOFUNI, T. et al. A comparison of chromosome aberration induction by 25 compounds tested by two chinese hamster cell (chl and cho) systems in culture. *Mutation Research/Genetic Toxicology*, Elsevier, v. 241, n. 2, p. 175–213, 1990.
- STEPHENS, P. J. et al. Ab initio calculation of vibrational absorption and circular dichroism spectra using density functional force fields. *The Journal of physical chemistry*, ACS Publications, v. 98, n. 45, p. 11623–11627, 1994.
- SUNGTHONG, B.; PHADUNGKIT, M. Anti-tyrosinase and dpsh radical scavenging activities of selected thai herbal extracts traditionally used as skin toner. *Pharmacognosy Journal*, v. 7, n. 2, 2015.
- SVOBODOVÁ, A. et al. Natural phenolics in the prevention of uv-induced skin damage. a review. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*, v. 147, n. 2, p. 137–145, 2003.
- TROUILLAS, P. et al. A dft study of the reactivity of oh groups in quercetin and taxifolin antioxidants: the specificity of the 3-oh site. *Food Chemistry*, Elsevier, v. 97, n. 4, p. 679–688, 2006.
- VIEIRA, D. *Correções de auto-interação na teoria do funcional da densidade: investigação em modelos de sistemas de muitos corpos*. Tese (Doutorado) — Universidade de São Paulo, 2010.

WANG, H.-w.; WANG, D.; DZENG, R.-W. Carcinogenicity of n-phenyl-1-naphthylamine and n-phenyl-2-naphthylamine in mice. *Cancer research*, AACR, v. 44, n. 7, p. 3098–3100, 1984.

WAYNER, D. et al. Effects of solvation on the enthalpies of reaction of tert-butoxyl radicals with phenol and on the calculated oh bond strength in phenol. *Journal of the American Chemical Society*, ACS Publications, v. 117, n. 34, p. 8737–8744, 1995.

WEBER, M.; WEBER, M.; KLEINE-BOYMANN, M. *Phenol. Ullmann's encyclopedia of industrial chemistry*. [S.l.]: Wiley-VCH, Weinheim, 2004.

WILLIAMS, R. J.; SPENCER, J. P.; RICE-EVANS, C. Flavonoids: antioxidants or signalling molecules? *Free radical biology and medicine*, Elsevier, v. 36, n. 7, p. 838–849, 2004.

WRIGHT, J. S.; JOHNSON, E. R.; DILABIO, G. A. Predicting the activity of phenolic antioxidants: theoretical method, analysis of substituent effects, and application to major families of antioxidants. *Journal of the American Chemical Society*, ACS Publications, v. 123, n. 6, p. 1173–1183, 2001.

ZHENG, Y.-Z. et al. Antioxidant activity of quercetin and its glucosides from propolis: A theoretical study. *Scientific reports*, Nature Publishing Group, v. 7, n. 1, p. 7543, 2017.