



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ**  
**CENTRO DE CIÊNCIAS**  
**DEPARTAMENTO DE QUÍMICA**  
**CURSO DE QUÍMICA (BACHARELADO)**

**LUCAS PINHEIRO COUTINHO**

**PROPOSTA DE UM MODELO MECÂNICO-QUÂNTICO PARA  
AVALIAR A ATIVIDADE ANTIOXIDANTE DE COMPOSTOS FENÓLICOS DOS  
EXTRATOS AQUOSOS DE *Curcuma longa* L., *Piper nigrum* L. E *Cuminum cyminum*  
EMPREGANDO TEORIA FUNCIONAL DA DENSIDADE**

**FORTALEZA**

**2020**

LUCAS PINHEIRO COUTINHO

PROPOSTA DE UM MODELO MECÂNICO-QUÂNTICO PARA  
AVALIAR A ATIVIDADE ANTIOXIDANTE DE COMPOSTOS FENÓLICOS DOS  
EXTRATOS AQUOSOS DE *Curcuma longa* L., *Piper nigrum* L. E *Cuminum cyminum*  
EMPREGANDO TEORIA FUNCIONAL DA DENSIDADE

Monografia apresentada ao Curso de Química do Departamento de Química da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial à obtenção do título de Bacharel em Química. Local de estágio: Grupo de Química Teórica (GQT).

Orientador: Prof. Dr. Norberto de Kássio Vieira Monteiro.

FORTALEZA

2020

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação  
Universidade Federal do Ceará  
Biblioteca Universitária  
Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

---

- C896p Coutinho, Lucas Pinheiro.  
Proposta de um modelo mecânico-quântico para avaliar a atividade antioxidante de compostos fenólicos dos extratos aquosos de *Curcuma longa* L., *Piper nigrum* L. e *Cuminum cyminum* empregando teoria funcional da densidade / Lucas Pinheiro Coutinho. – 2020.  
48 f. : il. color.
- Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) – Universidade Federal do Ceará, Centro de Ciências, Curso de Química, Fortaleza, 2020.  
Orientação: Prof. Dr. Norberto de Kássio Vieira Monteiro.
1. Compostos bioativos. 2. Atividades antioxidantes. 3. Teoria funcional da densidade. 4. Orbitais de fronteira molecular. I. Título.

CDD 540

---

LUCAS PINHEIRO COUTINHO

PROPOSTA DE UM MODELO MECÂNICO-QUÂNTICO PARA AVALIAR A  
ATIVIDADE ANTIOXIDANTE DOS EXTRATOS AQUOSOS DE *Curcuma longa* L.,  
*Piper nigrum* L. E *Cuminum cyminum* EMPREGANDO  
TEORIA FUNCIONAL DA DENSIDADE

Monografia apresentada ao Curso de Química  
do Departamento de Química da Universidade  
Federal do Ceará, como requisito parcial à  
obtenção do título de Bacharel em Química.  
**Orientador pedagógico:** Prof. Dr. Norberto de  
Kássio Vieira Monteiro

Aprovada em: \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_\_.

BANCA EXAMINADORA

---

Prof. Dr. Norberto de Kássio Vieira Monteiro (Orientador)  
Universidade Federal do Ceará (UFC)

---

Dr. Ámison Rick Lopes da Silva  
Universidade Federal do Ceará (UFC)

---

Dr. Sérgio Ruschi Bergamachi Silva  
Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN)

A Deus.

Aos meus pais, Ana Paula e Emanuel Coutinho, familiares e amigos que me deram apoio e contribuíram nessa jornada.

## AGRADECIMENTOS

À meus pais, Ana Paula Pinheiro de Matos e Emanuel Ferreira Coutinho, por toda a paciência e por serem exemplos a serem seguidos.

À minha madrastra, Carla Ilane Moreira Bezerra, pelo auxílio e apoio.

À minha maior companheira, Nicaely Maria de Oliveira Pereira, por todo o amor, carinho e auxílio na revisão deste texto.

Aos meus colegas de laboratório o Grupo de Química Teórica (GQT), Francisco Wagner de Queiroz Almeida Neto, Lucas Lima Bezerra, Leonardo Paes da Silva e Emanuelle Machado Marinho, por me divertirem nos tempos difíceis.

Aos colegas da turma de graduação, pelas reflexões, críticas e sugestões recebidas.

Ao Prof. Dr. Norberto de Kássio Vieira Monteiro, pela excelente orientação e amizade.

À parceria de Esp. Morgana Andrade Freitas, M.a Raynara Iusk Araújo Machado, Esp. Isabelle Helena Martinho Rocha, Esp. Lorena Silva Lima, Dr. Hugo A. O. Rocha Dra. Richele Janaina Araújo Machado pelas informações dos extratos aquosos.

Aos participantes da banca examinadora Prof. Dr. Norberto de Kássio Vieira Monteiro, Dr. Ámison Rick Lopes da Silva e Dr. Sérgio Ruschi Bergamachi Silva pelo tempo, pelas valiosas colaborações e sugestões.

“Alguns acreditam que apenas um grande poder pode manter o mal sob controle. Mas não foi isso que descobri. Eu descobri que são as coisas pequenas, os feitos diários das pessoas comuns, os simples atos de bondade e amor que mantêm o mal afastado”

(Gandalf)

## RESUMO

Desde a antiguidade relata-se o uso das plantas medicinais que são caracterizadas por apresentar as propriedades: anti-inflamatória, antibacteriana, anticarcinogênica, anti-hipertensiva, antioxidante, dentre outras. Sendo assim, O propósito deste estudo é criar um modelo computacional pela Teoria Funcional da Densidade, baseado no método de Prieto, para avaliar a atividade antioxidante dos compostos fenólicos curcumina, timol e capsaicina, presentes nos extratos aquosos das plantas *Curcuma longa*, *Cuminum cyminum* e *Piper nigrum*, respectivamente. Para investigar a reatividade das espécies antioxidantes, as suas estruturas tridimensionais foram desenhadas e otimizadas com o nível teórico B3LYP/6-31+G(d,p). Foram feitos também cálculos de frequência para confirmar se as geometrias otimizadas correspondem a um mínimo na superfície de energia potencial ou estados de transição. Realizou-se cálculos de propriedades eletrônicas para se adquirir as energias dos orbitais de fronteira afim de obter os descritores de reatividade. Uma discordância destes descritores em relação a ordem de potencial antioxidante, tornou necessário criar outro modelo. O método de Prieto foi utilizado como ponto de partida, para se criar um novo modelo computacional para avaliar a atividade antioxidante dos compostos fenólicos através da redução de uma espécie de Mo (VI) em Mo (V) formando um complexo fosfato-molibdênio. O molibdênio foi otimizado com o mesmo funcional que os compostos fenólicos, mas com o conjunto de base diferente, LANL2DZ. Entendendo os orbitais de fronteira em termos de reatividade, o modelo descreveu com sucesso a transferência de elétrons dos compostos fenólicos para o molibdênio, permitindo classificar estes compostos em ordem de reatividade, concluindo que o timol possui o maior potencial antioxidante. Sendo assim, o modelo computacional criado pode servir para reduzir custos e tempo e prever a atividade antioxidante de estudos posteriores.

**Palavras-chave:** compostos bioativos. Atividades antioxidantes. Teoria funcional da densidade. Orbitais de Fronteira Molecular.

## ABSTRACT

Since ancient times, it has been reported the use of medicinal plants that are characterized by having properties such as: anti-inflammatory, antibacterial, anticarcinogenic, anti-hypertensive, antioxidant, among others. Therefore, the purpose of this study is to create a computational model by the Functional Density Theory, based on the Prieto method, to evaluate the antioxidant activity of the phenolic compounds curcumin, thymol and capsaicin, present in the aqueous extracts of the plants *Curcuma longa*, *Cuminum cyminum* and *Piper nigrum*, respectively. To investigate the reactivity of antioxidant species, their three-dimensional structures were designed and optimized with the theoretical level B3LYP/6-31+G(d,p). Frequency calculations have also been made to confirm that the optimized geometries correspond to a minimum on the potential energy surface or transition states. Electronic property calculations were performed to acquire the energies of the frontier orbitals in order to obtain the reactivity descriptors. A disagreement of these descriptors regarding the order of antioxidant potential, made it necessary to create another model. Prieto's method was used as a starting point to create a new computational model to evaluate the antioxidant activity of phenolic compounds by reducing a species of Mo (VI) to Mo (V) forming a phosphate-molybdenum complex. Molybdenum has been optimized with the same functional as the phenolic compounds, but with a different base set, LANL2DZ. Understanding the frontier orbitals in terms of reactivity, the model successfully described the transfer of electrons from phenolic compounds to molybdenum, allowing to classify these compounds in order of reactivity, concluding that thymol has the greatest antioxidant potential. Thus, the computational model created can serve to reduce costs and time and predict the antioxidant activity of later studies.

**Keywords:** bioactive compounds. Antioxidant activities. Density Functional Theory. Frontier Molecular Orbitals.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Ilustração de um espécime de <i>Curcuma longa</i> .....	24
Figura 2 – Ilustração de um espécime de <i>Piper nigrum</i> .....	25
Figura 3 – Ilustração de um espécime de <i>Cuminum cyminum</i> .....	26
Figura 4 – Geometrias otimizadas dos compostos fenólicos de curcumina (A), timol (B) e capsaicina (C) usando DFT .....	39
Figura 5 – Estruturas 2D dos compostos fenólicos de curcumina A, timol B e capsaicina C .....	40
Figura 6 – Orbitais HOMO e LUMO da curcumina (A), timol (B) e capsaicina (C) e energia de <i>gap</i> em <i>eV</i> .....	41
Figura 7 – O molibdênio na forma de molibdato utilizado na otimização geométrica...	42
Figura 8 – Orbital HOMO para das moléculas curcumina (A), timol (B) e capsaicina (C) e LUMO para o complexo fosfato-molibdênio com energia de <i>gap</i> em <i>eV</i>	43

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Nome comum e científico, família e propriedades medicinais de algumas plantas aromáticas presentes na lista da FDA .....	23
Tabela 2 – Classes e estrutura de diferentes tipos de compostos fenólicos .....	27
Tabela 3 – Descritores químicos calculados para a curcumina, timol e capsaicina: energia do orbital LUMO ( $\epsilon_{LUMO}$ ), energia do orbital HOMO ( $\epsilon_{HOMO}$ ), energia de <i>gap</i> ( $\Delta\epsilon$ ), momento dipolo total ( $\mu$ ), potencial de ionização ( $I$ ), afinidade eletrônica ( $A$ ), dureza ( $\eta$ ), maciez ( $\sigma$ ) e índice de eletrofilicidade global ( $\omega$ ) ...	41
Tabela 4 – Título, periódico e estado dos artigos publicados e submetidos.....	45

## LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1 – Esquema de interdependência das variáveis no primeiro teorema de HK, demonstrando que $E$ é funcional de $\rho(\mathbf{r})$ .....	31
--	----

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

A2E	N-Retnilideno-N-retiniletanolamina
EUA	Estados Unidos da América
CAT	Capacidade Antioxidante Total
DFT	Teoria Funcional da Densidade
DMI	Degeneração Macular Relacionada a Idade
DPPH	1,1-difenil-2-picrilhidrazil
EEPN	Extrato Etanólico de <i>Piper nigrum</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
GGA	<i>Generalized Gradient Approximations</i>
HK	Teorema Hohenberg-Kohn
HOMO	<i>Highest Occupied Molecular Orbital</i>
IEF	<i>Integral Equation Formalism</i>
KS	Teorema de Kohn-Sham
LCAO	<i>Linear Combination of Atomic Orbitals</i>
LDA	<i>Local Density Approximation</i>
LUMO	<i>Lowest Unoccupied Molecular Orbital</i>
MCAC	Método de Campo Auto-Consistente
PCM	<i>Polarizable Continuum Model</i>
Rb	Retinoblastoma
RENISUS	Relação Nacional de Plantas Medicinais de Interesse ao SUS
RPE	Epitélio Pigmentar da Retina
SUS	Sistema Único de Saúde

## LISTA DE SÍMBOLOS

$A$	Afinidade Eletrônica
$c_{\mu i}$	Coefficiente de Contribuição da Combinação Linear
$d_{i\mu}$	Coefficiente de Contração
$E$	Energia do sistema eletrônico
$E_0$	Energia do Estado Fundamental
$E_{DFT}[\rho]$	Energia da Densidade Eletrônica
$E_{ne}$	Funcional de Atração Elétron-Núcleo
$E_{XC}$	Funcional de Troca-Correlação
$F_{HK}$	Funcional Universal
$f_{\mu}$	Fator de Escala de Funções de Base
$\hat{H}$	Operador Hamiltoniano molecular
$I$	Potencial de Ionização
$J$	Funcional de Repulsão Elétron-Elétron
$L$	Conjunto de funções de base
$lmn$	Valores não negativos
$N$	Número de Elétrons
$N_n$	Constante de Normalização
$q$	Carga de Átomos
$r$	Distância dos Elétrons para o Núcleo
$R$	Distância entre átomos ligados
$R_{AB}$	Distância entre Núcleos
$r_{iA}$	Distância entre Elétrons

$r_{ij}$	Distância entre Elétrons e Núcleos
$T[\rho]$	Funcional da Energia Cinética
$T_S$	Funcional da Energia Cinética
$v(r)$	Potencial Externo
$V_{ee}[\rho]$	Funcional de Interação entre Elétrons
$V_{ef}(r)$	Potencial Externo Efetivo
$v_{XC}$	Potencial de Troca-Correlação
$\Delta\varepsilon$	Energia de <i>gap</i>
$\varepsilon_{HOMO}$	Energia do Orbital HOMO
$\varepsilon_i$	Energia do Orbital
$\varepsilon_{LUMO}$	Energia do Orbital LUMO
$\eta$	Dureza Global
$\eta_g$	Função de Base Gaussiana
$\eta_\mu$	Função de base
$\mu$	Momento Dipolo Total
$\mu_i$	I-ésimo Orbital Atômico
$\rho(r)$	Densidade Eletrônica
$\rho_0(r)$	Densidade Eletrônica no Estado Fundamental
$\rho_1(r)$	Densidade Eletrônica no Estado Excitado
$\sigma$	Maciez Global
$\sigma_{i\mu}$	Exponente das larguras gaussianas
$\chi$	Eletronegatividade
$\Psi$	Função de Onda
$\Psi_\mu(r)$	Função de Base Gaussiana de 1s

$\omega$  Índice de Eletrofilicidade Global

$\Phi_i$  Orbital Molecular

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	19
<b>2</b>	<b>OBJETIVOS</b> .....	21
<b>2.1</b>	<b>Objetivo geral</b> .....	21
<b>2.2</b>	<b>Objetivos específicos</b> .....	21
<b>3</b>	<b>FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA</b> .....	22
<b>3.1</b>	<b>Plantas Medicinais</b> .....	22
<b>3.2</b>	Atividade Biológica das Espécies <i>Curcuma longa</i> , <i>Piper nigrum</i> e <i>Cuminum cyminum</i> .....	23
<b>3.2.1</b>	<i>Curcuma longa</i> .....	23
<b>3.2.2</b>	<i>Piper nigrum</i> .....	24
<b>3.2.3</b>	<i>Cuminum cyminum</i> .....	25
<b>3.3</b>	Compostos Fenólicos como Agentes Antioxidantes .....	26
<b>3.4</b>	Método de Prieto .....	29
<b>4</b>	<b>METODOLOGIA COMPUTACIONAL</b> .....	30
<b>4.1</b>	Teoria Funcional da Densidade .....	30
<b>4.1.1</b>	<i>Teoremas de Hohenberg–Kohn</i> .....	30
<b>4.1.2</b>	<i>Equações de Kohn-Sham</i> .....	32
<b>4.1.3</b>	<i>Funcionais</i> .....	33
<b>4.1.4</b>	<i>Conjuntos de Bases</i> .....	34
<b>4.2</b>	<b>Reatividade Química</b> .....	35
<b>4.2.1</b>	<i>Orbitais moleculares de fronteira</i> .....	36
<b>4.2.2</b>	<i>Descritores Químicos</i> .....	36

<b>5</b>	<b>MATERIAIS E MÉTODOS .....</b>	<b>38</b>
<b>5.1</b>	<b>Extratos Aquosos .....</b>	<b>38</b>
<b>5.2</b>	<b>Otimizações Geométricas .....</b>	<b>38</b>
<b>6</b>	<b>RESULTADOS E DISCUSSÃO .....</b>	<b>39</b>
<b>6.1</b>	<b>Estruturas Otimizadas .....</b>	<b>39</b>
<b>6.2</b>	<b>Descritores Químicos .....</b>	<b>40</b>
<b>6.3</b>	<b>Modelo de Prieto .....</b>	<b>42</b>
<b>7</b>	<b>CONCLUSÃO .....</b>	<b>44</b>
	<b>PUBLICAÇÕES E SUBMISSÕES.....</b>	<b>45</b>
	<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>46</b>

## 1 INTRODUÇÃO

Plantas são utilizadas pela humanidade para fins medicinais desde a antiguidade. Relatos remontam o uso de plantas aromáticas e especiarias no sudoeste asiático antigo devido ao seu sabor e suas propriedades conservantes e medicinais. Outro relato, na Grécia antiga, associa a manjerona como símbolo da felicidade (COSTA et al., 2015). A *Food and Drug Administration* (FDA), agência federal dos Estados Unidos da América (EUA) responsável pela supervisão da segurança alimentar dentre outras funções, reconheceu inúmeras plantas seguras para consumo humano, dentre estas alguns exemplos de plantas aromáticas (COSTA et al., 2015). No Brasil, a RENISUS (Relação Nacional de Plantas Medicinais de Interesse ao SUS), tem incentivado a pesquisa e uso de plantas medicinais pelo SUS (Sistema Único de Saúde) (MARMIT et al., 2016).

Compostos fenólicos são biomoléculas muito presentes em plantas alimentícias na dieta humana, encontradas em frutas, vegetais, grãos inteiros, sementes e especiarias (ACOSTA-ESTRADA; GUTIÉRREZ-URIBE; SERNA-SALDÍVAR, 2014; COSTA et al., 2015). Esses compostos possuem muitos efeitos biológicos como anti-inflamatório (SALEEM et al., 2018), anti-carcinogênico (YANG et al., 2020), anti-hipertensivo (FIGUEIREDO et al., 2017), anti-microbiano e antioxidante (AKBAR; KHAN; ALI, 2019).

Com destaque, os efeitos antioxidantes vem ganhando importância, devido a sua variedade de aplicações. Os antioxidantes podem ser utilizados como conservantes e embalagens naturais de alimentos (CAROCHO; MORALES; FERREIRA, 2018), como inibidores da deterioração e ranço ou descolorimento de alimentos por oxidação (COSTA et al., 2015), como tratamentos dermatológicos na indústria de cosméticos (SOTO; FALQUÉ; DOMÍNGUEZ, 2015) e como aliviadores de doenças relacionadas com o envelhecimento controlando o estresse oxidativo (TAN et al., 2018). A problemática desta última aplicação, o estresse oxidativo, esta associada frequentemente a uma gama de condições como câncer, doenças neurodegenerativas, doenças cardiovasculares, diabetes mellitus e doença renal aguda e crônica (YANG et al., 2020; LIGUORI et al., 2018). O antioxidante, neste caso, atua removendo os intermediários de radicais livres causando o término de reações de cadeias oxidativas (TAN et al., 2018).

Os polifenóis são metabólitos secundários de origem vegetal com potencial antioxidante, utilizados na prevenção de doenças relacionadas ao estresse oxidativo (OLALERE et al., 2019). Estudos revelam que numerosos e diferentes grupos de polifenóis encontrados em plantas e bebidas, presentes na dieta humana, exibem muitas atividades

benéficas à saúde, se destacando entre elas o seu grande potencial antioxidante (STAGOS, 2019).

Desse modo, *Curcuma longa*, *Piper nigrum* e *Cuminum cyminum*, três plantas subtropicais ricas em polifenóis das famílias Zingiberaceae, Piperaceae e Apiaceae, respectivamente, foram selecionadas para um estudo da natureza eletrônica da atividade antioxidante dos principais compostos fenólicos presentes em seus extratos aquosos (AKTER et al., 2019; BAGHERI; BIN ABDUL MANAP; SOLATI, 2014; JOHRI et al., 2011). A análise do modelo computacional desenvolvido, criado por cálculos realizados através da Teoria Funcional da Densidade (DFT) (FRISCH et al., 2016; OBOT; MACDONALD; GASEM, 2015) baseados no Método de Prieto (PRIETO; PINEDA; AGUILAR, 1999), pode servir como parâmetro para uma classificação do potencial antioxidante de extratos aquosos previamente estudados, e assim, orientar seus usos em diferentes situações, podendo também ser utilizada como um guia para a seleção de amostras a serem testadas *in vivo*, a fim de reduzir o número de extratos e, conseqüentemente, o número de animais necessários aos testes.

## 2 OBJETIVOS

### 2.1 Objetivo geral

Desenvolvimento de um modelo computacional, baseado no método de Prieto, para servir como parâmetro de classificação do potencial antioxidante de compostos fenólicos em extratos aquosos previamente estudados, afim de contribuir com a prevenção de doenças associadas ao estresse oxidativo.

### 2.2 Objetivos específicos

- Otimizar todas as moléculas estudadas através de técnicas padrão, analisando os modos vibracionais por cálculos de frequência para confirmar se as geometrias otimizadas correspondem a um mínimo na superfície de energia potencial ou estados de transição;
- Realizar cálculos de propriedades eletrônicas para as moléculas otimizadas pelo método DFT através do pacote de programa gaussian16 nas condições de seu meio real através do Modelo do Contínuo Polarizável (PCM, do inglês *Polarizable Continuum Model*) com o Formalismo de Equação Integral (IEF, do inglês *Integral Equation Formalism*);
- Utilizar os descritores de reatividade e método de Prieto para classificar a atividade antioxidante das moléculas estudadas.

### 3 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

#### 3.1 Plantas Medicinais

As plantas são utilizadas pela humanidade desde a idade antiga, com relatos do uso de plantas aromáticas e especiarias no sudoeste asiático antigo por conta de seu sabor e suas propriedades medicinais e conservantes. Em outro relato, na Grécia antiga, a manjerona, semelhante ao orégano, era associada a felicidade (COSTA et al., 2015). Com o acúmulo de informações sobre plantas, de geração em geração, a civilização assegurou o consumo seguro e de qualidade de plantas medicinais, o que também se tornou uma questão recente fundamental para a evolução industrial de países desenvolvidos e em desenvolvimento. A padronização e avaliação das atividades biológicas dos compostos de plantas ativas como medicamentos fitoterápicos para a saúde humana tem se tornado uma questão atual para o aprimoramento de sistemas de saúde públicos e de criação de novos fármacos (JAMSHIDI-KIA; LORIGOOINI; AMINI-KHOEI, 2018; MARMIT et al., 2016).

A *Food and Drug Administration* (FDA), agência federal dos Estados Unidos responsável pela supervisão da segurança alimentar e promoção da saúde pública dentre outras funções, reconheceu uma lista de inúmeras plantas seguras e benéficas para o consumo humano (COSTA et al., 2015). Manjeriço, loureiro, salsa, hortelã-pimenta, sálvia, alecrim, estragão e tomilho são alguns exemplos de plantas aromáticas com propriedades medicinais presentes na lista. Algumas dessas plantas pertencem a família Lamiaceae que possui entre 200-250 gêneros e 3200-6500 espécies, apresentando grande variedade de compostos fenólicos com diferentes atividades biológicas. Algumas características das plantas comentadas são descritas na Tabela 1 (p. 23).

O Brasil também tem investido na ampliação do uso de plantas medicinais através do RENISUS (Relação Nacional de Plantas Medicinais de Interesse ao SUS), com o intuito de incentivar a utilização de terapias complementares ao SUS (Sistema Único de Saúde) (MARMIT et al., 2016). Valorizando a sabedoria popular de plantas originárias e adaptáveis aos biomas brasileiros, a lista presente no RENISUS contém plantas como espinheira-santa, guaco, alcachofra, aroeira, cáscara-sagrada, garra-do-diabo, isoflavona-de-soja, unha-de-gato, hortelã, babosa, salgueiro e plantago.

Tabela 1 – Nome comum e científico, família e propriedades medicinais de algumas plantas aromáticas presentes na lista da FDA.

<b>Características de Plantas presentes na lista da FDA</b>		
<b>Nome Comum/Científico</b>	<b>Família</b>	<b>Propriedades Medicinais</b>
Manjeriçã/ <i>Ocimum basilicum</i> L.	Lamiaceae	Tratamento de dores de cabeça, bronquite, obstipação, laringite, vermes
Loureiro/ <i>Laurus nobilis</i> L.	Lauraceae	Tratamento de reumatismo, dermatite, anti-inflamatório, antioxidante
Salsa/ <i>Petroselinum crispum</i> (Mill.) Mansf.	Apiaceae	antianêmico, hipoglicemiante
Hortelã-pimenta/ <i>Mentha piperita</i> L.	Lamiaceae	Tratamento de dores, alívio de coceira, efeito refrescante
Sálvia/ <i>Salvia officinalis</i> L.	Lamiaceae	Tratamento de dores, anti-inflamatório, usado como gargarejo
Alecrim/ <i>Rosmarinus officinalis</i> L.	Lamiaceae	Tratamento de dores cabeça, enjoo, sedativo, anti-hipertensivo
Estragão/ <i>Artemisia dracunculus</i> L.	Asteraceae	Tratamento de dores de cabeça, tonturas, epilepsia
Tomilho/ <i>Thymus vulgaris</i> L.	Lamiaceae	Antisséptico, antimicrobiano, antioxidante

Fonte: Costa *et al* (2015).

### 3.2 Atividade Biológica das Espécies *Curcuma longa*, *Piper nigrum* e *Cuminum cyminum*

*Curcuma longa*, *Piper nigrum* e *Cuminum cyminum*, são três plantas subtropicais ricas em polifenóis das famílias Zingiberaceae, Piperaceae e Apiaceae, respectivamente. As propriedades presentes nestas plantas são diversas: antibacteriana, antifúngica, antioxidante, embalagem e segurança alimentar, carminativa, anticarcinogênica, antidiabética e diurético (AKTER *et al.*, 2019; BAGHERI; BIN ABDUL MANAP; SOLATI, 2014; JOHRI *et al.*, 2011).

#### 3.2.1 *Curcuma longa*

*Curcuma longa* (Figura 1, p. 24), ou seu nome comum açafrão-da-terra, originário da Índia antiga, onde era conhecido como haldi e usado na culinária, e na China antiga, utilizado na medicina tradicional, possui inúmeras propriedades medicinais: antibacteriana, antifúngica, antioxidante, antisséptica, dentre outras (AKTER *et al.*, 2019). Park *et al.*, (2017), investigou a atividade antiapoptótica de curcuminoides, presentes no extrato de *Curcuma longa*, no tratamento da degeneração macular relacionada a idade (DMI). Isso foi feito induzindo a citotoxicidade das células A2E (N-Retinilideno-N-retiniletanolamina), sesquiterpenóides presentes na lipofuscina, através de luz azul para causar estresse foto-oxidativo às células RPE (Epitélio Pigmentar da Retina), o que provocaria diminuição da

visão frontal. O tratamento com os polifenóis curcumina, desmetoxicurcumina e bisdemetoxicurcumina presentes no extrato, apresentaram efeitos protetores significativos contra a citotoxicidade induzida de maneira dose-dependente. Em outro estudo, Li *et al.*, 2018, avaliou o mecanismo de inibição e apoptose da curcumina, um polifenol presente em *Curcuma longa*, em células de retinoblastoma (Rb). O resultado foi a inibição da proliferação, migração, invasão e apoptose das linhagens de SO-Rb50 e Y79 de células Rb e controle da via de sinalização JAK-STAT que regula processos envolvidos na divisão celular e formação de tumores.

Figura 1 – Ilustração de um espécime de *Curcuma longa*.



Fonte: Leong-Škorničková *et al* (2008), adaptado.

### 3.2.2 *Piper nigrum*

*Piper nigrum* (Figura 2, p. 25), conhecida por pimenta-preta, pimenta-redonda e no Brasil como pimenta-do-reino, nativa do sul da Índia, é uma planta aromática que exibe muitas propriedades medicinais como: antioxidantes, antimicrobianas, carminativas e anti-sépticas. Tendo uma gama de aplicações que vão desde a medicina tradicional, como o tratamento de artrites e gripes, até as indústrias alimentícia, perfumaria, cosméticos, dentre outras (BAGHERI; BIN ABDUL MANAP; SOLATI, 2014). Em um estudo, compostos fenólicos de óleos essenciais, metabólitos secundários produzidos em plantas aromáticas, extraídos de *Piper nigrum* por duas técnicas diferentes, foram analisados afim de otimizar o

potencial antioxidante destes compostos. As duas técnicas de extração foram: extração de CO<sub>2</sub> supercrítico e hidrodestilação, e o método de teste para a atividade antioxidante foi a eliminação de radical DPPH (1,1-difenil-2-picrilhidrazil). A conclusão foi que a extração supercrítica foi a superior, aumentando a capacidade antioxidante dos óleos essenciais extraídos, o que é muito benéfico devido ao uso terapêutico extenso de óleos essenciais de *Piper nigrum* (BAGHERI; BIN ABDUL MANAP; SOLATI, 2014). Em outro estudo, Prashant *et al.*, (2017), analisou a eficácia citotóxica do extrato etanólico de *Piper nigrum* (EEN) contra o carcinoma colorretal. Linhagens celulares de carcinoma colorretal (HCT-116, HCT-15 e HT-29) foram tratadas progressivamente com EEN (50, 70 e 100%) com diferentes concentrações fenólicas e a eficácia citotóxica foi avaliada utilizando a percentagem de inibição das células, com o ensaio de sulforodamina-B. A análise revelou que até em baixas concentrações o EEN 50% apresentou efeito citotóxico nas três linhagens, no entanto para EEN 70% e 100% a atividade citotóxica não foi significativa.

Figura 2 – Ilustração de um espécime de *Piper nigrum*.



Fonte: Ahmad *et al* (2012), adaptado.

### 3.2.3 *Cuminum cyminum*

*Cuminum cyminum* (Figura 3, p. 26), mais conhecida como cominho, foi uma das primeiras ervas a serem cultivadas no velho mundo, utilizada na culinária e medicina tradicionais. Um exemplo, é o ancestral sistema terapêutico indiano, que tem a adesão de inúmeras ervas entre elas o cominho, que foi usada no tratamento de distúrbios digestivos,

como cólica e flatulência, e dores de cabeça. Atualmente, o cominho é conhecido por seus óleos essenciais, que possuem uma gama de propriedades medicinais. Produtos que contém cominho são conhecidos por sua atividade antioxidante, inibindo a atuação de radicais hidroxila, DPPH e peróxidos lipídicos, contribuindo para seu uso farmacológico (JOHRI, 2011). Em um estudo (Akbar *et al.*, 2019), a atividade antioxidante e antimicrobiana de *Cuminum cyminum* foi avaliada através de testes de inibição de DPPH e de bactérias patogênicas, respectivamente. Os resultados demonstraram que 44% de DPPH foi inibido, devido a presença de flavonóides e outros compostos fenólicos, e a maioria dos patógenos bacterianos testados, principalmente *Salmonella typhi*, foram inibidos.

Figura 3 – Ilustração de um espécime de *Cuminum cyminum*.



Fonte: Digital Herbarium of Crop Plants (2020).

### 3.3 Compostos Fenólicos como Agentes Antioxidantes

Os compostos químicos isolados de plantas superiores podem ser divididos em duas grandes classes: metabólitos primários e secundários. Os metabólitos primários são essenciais para a respiração e manutenção celular, como proteínas, lipídios, carboidratos e ácidos nucleicos. Metabólitos secundários são responsáveis pela defesa da planta na natureza contra patógenos, oxidantes e radiação ultravioleta, além de auxiliarem na polinização. Abrangendo um grande número de compostos, os metabólitos secundários são divididos em três principais grandes grupos: terpenóides I, alcalóides II e compostos fenólicos III (VUOLO; LIMA; MARÓSTICA JUNIOR, 2019). Os compostos fenólicos são um grupo bastante

diverso, compreendendo uma estrutura com pelo menos um anel aromático contendo um ou mais substituintes hidroxilas, podem variar desde fenóis simples até polifenóis. Os principais tipos de compostos fenólicos são mostrados na tabela 2.

Tabela 2 – Classes e estrutura de diferentes tipos de compostos fenólicos.

<b>Compostos Fenólicos de Plantas</b>	
<b>Classes</b>	<b>Estrutura</b>
Fenóis simples, benzoquinonas	C6
Ácidos hidroxibenzoicos	C6-C1
Ácidos hidroxicinâmicos, fenilpropanóides	C6-C2
Acetofenonas, ácidos fenilacéticos	C6-C3
Xantonas	C6-C1-C6
Estilbenos, antraquinonas	C6-C2-C6
Flavonoides, isoflavonas	C6-C3-C6
Lignanós, neolignanós	(C6-C3) <sub>2</sub>
Ligninas	(C6-C3) <sub>n</sub>
Taninos condensados	(C6-C3-C6) <sub>n</sub>

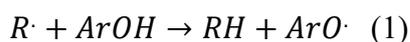
Fonte: Vuolo, Lima e Maróstica Junior (2019), adaptado.

Na tabela 2, são mostradas diferentes tipos de classes de compostos fenólicos e suas respectivas cadeias estruturais. Na representação das estruturas C é um átomo de carbono e os números adjacentes são os números de carbonos.

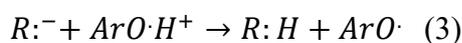
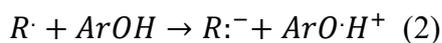
Formas comuns de compostos fenólicos são ácidos fenólicos e flavonóides. Os ácidos fenólicos são comumente encontrados em formas insolúveis ligadas a paredes celulares de plantas em meio a outros componentes como celulose, hemicelulose, lignina, dentre outros. Os flavonóides são encontrados ligados a açúcares por ligações glicosídicas. Estas ligações unem o carbono anomérico de um açúcar a átomos de oxigênio, carbono, nitrogênio ou enxofre de outras moléculas. Nas ligações O- e C-glicosídicas a molécula unida é geralmente um metabólito secundário (VUOLO; LIMA; MARÓSTICA JUNIOR, 2019; ACOSTA-ESTRADA; GUTIÉRREZ-URIBE; SERNA-SALDÍVAR, 2014). Estes compostos são muito comuns na dieta humana presentes em plantas alimentícias e aromáticas apresentando uma grande gama de atividades biológicas como: anti-inflamatório, anti-carcinogênico, anti-hipertensivo, anti-microbiano e antioxidante (SALEEM *et al.*, 2018; YANG *et al.*, 2020; FIGUEIREDO *et al.*, 2017; AKBAR; KHAN; ALI, 2019).

A atividade antioxidante de compostos fenólicos é bastante diversa e vem ganhando importância, devido a sua variedade de aplicações, em áreas como: indústrias alimentícia, cosmética e farmacológica. Na indústria alimentícia os antioxidantes são utilizados como conservantes e embalagens naturais de alimentos através da ação de inibidores de deterioração e ranço (CAROCHO; MORALES; FERREIRA, 2018; COSTA *et al.*, 2015). Na indústria de cosméticos compostos ativos de plantas, como os compostos fenólicos, estão ganhando popularidade para diversos tratamentos dermatológicos, cuidados com a pele e estética (SOTO; FALQUÉ; DOMÍNGUEZ, 2015). Na indústria farmacológica diversos compostos fenólicos, se destacando os polifenóis, presentes em plantas e bebidas na dieta humana, são utilizados para aliviar doenças relacionadas com o envelhecimento controlando o estresse oxidativo por meio da remoção de intermediários de radicais livres causando o término de reações de cadeias oxidativas. (STAGOS, 2019; OLALERE *et al.*, 2019; TAN *et al.*, 2018). O estresse oxidativo é originador de inúmeras condições: câncer, doenças neurodegenerativas, doenças cardiovasculares, diabetes mellitus e doença renal aguda e crônica (YANG *et al.*, 2020; LIGUORI *et al.*, 2018).

A ação antioxidante de compostos fenólicos pode ocorrer através de dois principais mecanismos: inativação de radicais livres e transferência de elétrons. No primeiro mecanismo (1) o radical livre ( $R\cdot$ ) abstrai um hidrogênio do grupo fenol de antioxidantes ( $ArOH$ ), que por sua vez se torna um radical. Quanto mais fácil é a dissociação da ligação O-H maior é a atividade antioxidante (VUOLO; LIMA; MARÓSTICA JUNIOR, 2019).



No segundo mecanismo, o antioxidante doa um elétron para o radical livre, se tornando um cátion radical (2), e depois o próton é transferido para o ânion radical (3). Quanto menor é o potencial de ionização, maior é a atividade antioxidante (SAN MIGUEL-CHÁVEZ, 2017).



### **3.4 Método de Prieto**

O método de Prieto, também conhecido como o método espectrofotométrico, é um modo de se testar a atividade antioxidante de compostos fenólicos (PRIETO; PINEDA; AGUILAR, 1999). Isso acontece por meio da redução de molibdênio VI para molibdênio V pelo analito antioxidante adicionado e a mudança de cor do meio reacional para verde, devido a subsequente formação do complexo fosfato-molibdênio em meio ácido, que indica a ação antioxidante. O método de Prieto pode ser utilizado para medir a capacidade antioxidante total (CAT) de extratos de plantas e uma variedade de grãos e sementes.

## 4 METODOLOGIA COMPUTACIONAL

### 4.1 Teoria Funcional da Densidade

A Teoria Funcional da Densidade (DFT, do inglês, *Density functional theory*) é um método computacional quanto-mecânico utilizado como ferramenta para calcular a energia e propriedades moleculares (GEERLINGS; DE PROFT; LANGENAEKER, 2003). Bem conceituada, a DFT é empregada em diferentes áreas do saber. Em física e química de sólidos a DFT possui uma extensa atuação, abordando assuntos como: dopagem de semicondutores, catálise heterogênea e eletroquímica (JANESKO; HENDERSON; SCUSERIA, 2009; OBOT; MACDONALD; GASEM, 2015). Na biologia a DFT pode ser utilizada para o estudo de interações entre ligantes e sítios ativos de biomoléculas (BIGLER; PETERSON; CAFIERO, 2015) e em relação a mineralogia na investigação da estrutura de formação de cristais e cerâmicas (KAHLENBERG *et al.*, 2015). Sendo assim, para se compreender o básico de DFT é necessário entender o papel central dos Teoremas de Hohenberg-Kohn e as Equações de Kohn-Sham.

#### 4.1.1 Teoremas de Hohenberg-Kohn

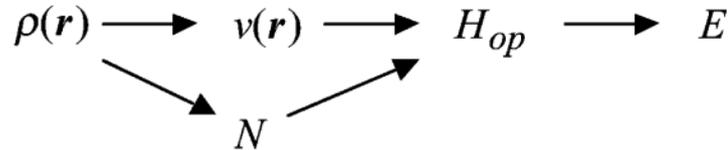
Em 1998, Walter Kohn ganhou o Prêmio Nobel de Química, em conjunto de John Pople, pelo desenvolvimento dos fundamentos da DFT, os teoremas de Hohenberg-Kohn (HK) (HOHENBERG; KOHN, 1964). A base da DFT é a análise da densidade eletrônica  $\rho(\mathbf{r})$ , como a portadora das informações atômicas e moleculares do estado fundamental, em lugar da função de onda de um único elétron. Desse modo, os teoremas de HK estabelecem, em princípio, que para descrever as propriedades de um sistema eletrônico, é necessário apenas conhecer  $\rho(\mathbf{r})$  (OBOT; MACDONALD; GASEM, 2015).

Existem dois teoremas de HK. O primeiro teorema de HK afirma que  $\rho(\mathbf{r})$  determina o potencial externo  $v(\mathbf{r})$  e através de sua normalização determina o número de elétrons  $N$  como demonstrado em (1).

$$\int \rho(\mathbf{r})d\mathbf{r} = N \quad (1)$$

Além disso, como  $v(\mathbf{r})$  e  $N$  determinam  $\hat{H}$ , o operador hamiltoniano molecular,  $\rho(\mathbf{r})$  também determina  $\hat{H}$ . Isso é mostrado no esquema da Esquema 1.

Esquema 1 – Esquema de interdependência das variáveis no primeiro teorema de HK, demonstrando que  $E$  é funcional de  $\rho(\mathbf{r})$ .



Fonte: Geerlings, De Proft e Langenaeker (2003).

Observando o esquema 1 se percebe que  $\hat{H}$  também determina a energia do sistema eletrônico  $E$ , fazendo  $E$  um funcional de  $\rho(\mathbf{r})$ ,  $E = E[\rho(\mathbf{r})]$  (GEERLINGS; DE PROFT; LANGENAEKER, 2003; OBOT; MACDONALD; GASEM, 2015).

Na equação de Schrödinger (2),  $\Psi$  é uma autofunção chamada função de onda,  $E$  é a energia do sistema e um autovalor e  $\hat{H}$  é o operador hamiltoniano molecular.

$$\hat{H}\Psi = E\Psi \quad (2)$$

Considerando a aproximação de Born-Oppenheimer e negligenciando efeitos relativísticos, o operador hamiltoniano pode ser escrito como (3).

$$\hat{H} = -\sum_i^N \left(\frac{1}{2}\right) \nabla_i^2 - \sum_A^n \sum_i^N \left(\frac{Z_A}{r_{iA}}\right) + \sum_{i<j}^N \sum_j^N \left(\frac{1}{r_{ij}}\right) + \sum_{B<A}^n \sum_A^n \left(\frac{Z_A Z_B}{R_{AB}}\right) \quad (3)$$

Em (3) o primeiro termo é referente a energia cinética dos elétrons, o segundo termo é referente as interações atrativas entre elétrons e núcleos e os dois últimos termos são em relação as interações repulsivas entre elétrons e núcleos, respectivamente.  $Z$  é o número atômico do átomo  $A$  ou  $B$ , e  $i$  e  $j$  são elétrons.  $R_{AB}$ ,  $r_{iA}$  e  $r_{ij}$  são as distâncias entre núcleos, entre elétrons e núcleos e entre elétrons, respectivamente. Desse modo, por conta da equação 2,  $\rho(\mathbf{r})$  consegue descrever todas as energias e propriedades do estado fundamental eletrônico (OBOT; MACDONALD; GASEM, 2015).

O segundo Teorema de HK proporciona uma abordagem variacional para a obtenção da distribuição eletrônica  $\rho(\mathbf{r})$  através da minimização da energia  $E$ . Para isso,  $E$  não

pode variar quando  $\rho(\mathbf{r})$  varia, desde que a equação (1) seja respeitada. Sendo assim, é definido um funcional universal, o  $F_{HK}$  (5), pois não possui menção a um potencial externo.

$$F_{HK} = T[\rho] + V_{ee}[\rho] \quad (5)$$

$T[\rho]$  é o funcional de energia cinética eletrônica e  $V_{ee}[\rho]$  é o funcional de interação entre elétrons. O funcional  $F_{HK}$  é um componente adicionado a expressão do funcional da energia (6) (GEERLINGS; DE PROFT; LANGENAEKER, 2003).

$$E[\rho] = \int \rho(r)v(r)dr + F_{HK} \quad (6)$$

Desse modo, fica estabelecido que  $E[\rho] \geq E_0$  (MONTEIRO, 2015).

#### 4.1.2 Equações de Kohn-Sham

A expressão funcional da energia pode ser escrita de forma genérica como (7).

$$E_{DFT}[\rho] = T_S[\rho] + E_{ne}[\rho] + J[\rho] + E_{XC}[\rho] \quad (7)$$

Em 7,  $T_S$  é o funcional da energia cinética,  $E_{ne}$  é o funcional de atração elétron-núcleo,  $J$  é o funcional de repulsão elétron-elétron e  $E_{XC}$  é o funcional de troca-correlação. Todos os funcionais citados são conhecidos com a exceção de  $E_{XC}$ . Para isso, um modo de contornar esse problema é o método de campo auto-consistente (MCAC) utilizando as equações de Kohn-Sham (KOHN; SHAM, 1965; OBOT; MACDONALD; GASEM, 2015).

As equações de Kohn-Sham baseiam-se na descrição de um sistema fictício de elétrons não interagentes, de tal modo que a sua densidade eletrônica correspondente seja igual a de um sistema real de elétrons interagentes (BURKE, 2007). Desse modo, a equação (8) representa o sistema de elétrons não interagentes, definido por um potencial externo efetivo  $v_{ef}(\mathbf{r})$  (9).

$$\left[-\left(\frac{1}{2}\right)\nabla^2 + v_{ef}(r)\right]\phi_i(r) = \varepsilon_i\phi_i(r) \quad (8)$$

$$v_{ef}(r) = v(r) + \int \left( \frac{\rho(r')}{|r-r'|} \right) dr' + v_{xc}(r) \quad (9)$$

Em 8,  $\varepsilon_i$  é a energia do orbital  $\Phi_i$  do sistema não interagente. Sendo assim, a relação entre os sistemas fictício e real é dado por (10), onde  $\rho_0(\mathbf{r})$  é a densidade eletrônica no estado fundamental (BURKE, 2007; MONTEIRO, 2015).

$$\rho(r) = \sum_{i=1}^N |\phi_i(r)|^2 = \rho_0(r) \quad (10)$$

Na equação (11), o potencial de troca-correlação  $v_{xc}$  é o mesmo estabelecido nas equações 7 e 9.

$$v_{xc}(r) = \frac{\delta E_{xc}(\rho)}{\delta \rho(r)} \quad (11)$$

Conhecendo a forma de todas as equações citadas é possível executar o algoritmo do método MCAC, comumente utilizado em pacotes de software baseados na função de onda, como o Gaussian (FRISCH et al., 2016). O algoritmo prossegue da seguinte maneira: se escolhe uma densidade inicial  $\rho_0(\mathbf{r})$ , que é utilizada para encontrar o potencial externo efetivo  $v_{ef}(\mathbf{r})$ . Esse potencial é usado na equação 8 para obter um conjunto de autofunções que formam o determinante de Slater. A função de onda de Kohn-Sham resultante é empregada para encontrar uma nova densidade eletrônica  $\rho_1(\mathbf{r})$ . Sendo assim, se  $\rho_0(\mathbf{r}) \neq \rho_1(\mathbf{r})$ , o algoritmo recomeça e se  $\rho_0(\mathbf{r}) = \rho_1(\mathbf{r})$  o algoritmo finaliza, pois foi encontrada uma densidade que minimiza a energia do sistema (MONTEIRO, 2015; GEERLINGS; DE PROFT; LANGENAEKER, 2003; BURKE, 2007).

### 4.1.3 Funcionais

Um funcional é uma função que tem outra função como argumento. O funcional de troca-correlação,  $E_{xc}$ , descrito no tópico anterior, é desconhecido, impossibilitando encontrar a energia da densidade eletrônica,  $E_{DFT}(\rho)$ . Métodos podem ser utilizados para resolver este problema, como as equações de Kohn-Sham (KS). Entretanto, os autovalores de KS em  $\varepsilon_i$ , na equação 8 do tópico anterior, apresentam apenas uma semelhança

semiquantitativa com a energia verdadeira do sistema, que não devem ser consideradas plenamente confiáveis. Além disso, todo o sistema de KS depende de uma função de onda fictícia (CAPELLE, 2006).

Outro método é utilizar funcionais aproximados de  $E_{XC}$ , para encontrar  $E_{DFT}(\rho)$ . Estes funcionais são descritos na literatura, desenvolvidos somente a partir da mecânica quântica ou por parametrização de funções com relação a dados experimentais (OBOT; MACDONALD; GASEM, 2015).

O histórico de funcionais pode ser dividido em três gerações. A primeira geração apresenta os funcionais mais simples, o método  $X_\alpha$ , que utiliza apenas o funcional de troca, e o método de aproximação da densidade local (LDA, do inglês, *local density approximation*), que depende somente na densidade eletrônica. A segunda geração fez muito uso do método de aproximação de gradientes generalizados (GGA, do inglês, *generalized gradient approximations*), em que funcionais de gradientes corrigidos fazem uso tanto da densidade eletrônica quanto de seus gradientes. Por fim, a terceira geração, a mais popular, utiliza métodos híbridos que trabalham com DFT e Hartree-Fock, outro método quanto-mecânico usado para calcular a energia e propriedades moleculares. (OBOT; MACDONALD; GASEM, 2015; CAPELLE, 2006).

#### 4.1.4 Conjuntos de Bases

Elétrons em átomos podem ser descritos como funções de onda, ou orbitais atômicos. Assim, um orbital atômico é definido por uma função de base,  $\eta_\mu$ . Em moléculas, uma série de funções de base descrevem um orbital molecular,  $\Phi_i$ . O uso desses conceitos para a construção de orbitais moleculares é chamado de Combinação Linear de Orbitais Atômicos (LCAO, do inglês, *linear combination of atomic orbitals*). A LCAO pode ser escrita como a equação (12).

$$\Phi_i = \sum_{\mu=1}^L (c_{\mu i} \eta_\mu) \quad (12)$$

Sendo  $L$  um conjunto de funções de base predefinidas,  $\mu_i$  é o  $i$ -ésimo orbital atômico,  $c_{\mu i}$  são coeficientes devido a combinação linear e  $\eta_\mu$  são os funcionais de base (KOCH; HOLTHAUSEN, 2001).

Um modo de representar os orbitais atômicos é com funções gaussianas. Uma combinação de várias funções gaussianas com diferentes valores de meio- $\alpha$  (meias larguras de banda) pode dar uma aproximação real aos orbitais atômicos. Uma forma geral de escrever funções gaussianas é dada na equação (13).

$$\eta_g = N_n x^l y^m z^n \exp(-\alpha r^2) \quad (13)$$

Sendo  $\eta_g$  a função de base gaussiana,  $N_n$  é uma constante de normalização,  $lmn$  são valores não negativos em que  $l+m+n=L$ ,  $\alpha$  é chamado de expoente orbital e  $r$  é a distância dos elétrons ao núcleo (KOCH; HOLTHAUSEN, 2001). Combinações de funções gaussianas podem dar origem a descrições eletrônicas de orbitais atômicos 1s e assim por diante. Um exemplo para o orbital 1s é escrito na equação (14).

$$\Psi_\mu(r) = \sum_i^N (d_{i\mu}) \exp(-\alpha_{i\mu} f_\mu^2 r^2) \quad (14)$$

Na equação 14,  $\Psi_\mu(r)$  é a função de base gaussiana,  $N$  é o número de funções gaussianas,  $i$  é a  $i$ -ésima função gaussiana,  $d_{i\mu}$  é o coeficiente de contração,  $\alpha_{i\mu}$  é o expoente que define as larguras das gaussianas,  $f_\mu$  é o fator de escala de funções de base,  $r$  é a distância dos elétrons ao núcleo (OBOT; MACDONALD; GASEM, 2015).

## 4.2 Reatividade Química

A partir do trabalho de Parr e Weitao (1994) a DFT começou a analisar os orbitais moleculares de fronteira para interpretar as reações químicas. Essa interpretação se deu na forma do desenvolvimento de descritores químicos como: potencial de ionização, afinidade eletrônica, dureza e maciez, momento dipolo e índice de eletrofilicidade (GEERLINGS; DE PROFT; LANGENAEKER, 2003). Desse modo, a DFT se tornou uma ferramenta importante para a descrição da reatividade química (CHATTARAJ, 2009; FUKUI; FUJIMOTO, 1997).

### 4.2.1 Orbitais moleculares de fronteira

Para se obter os descritores químicos são necessários os cálculos de densidade eletrônica para as energias dos orbitais moleculares de fronteira: HOMO (do inglês, *highest occupied molecular orbital*) e LUMO (do inglês, *lowest unoccupied molecular orbital*). O uso dos orbitais HOMO-LUMO na interpretação da reatividade química começou com o trabalho de Fukui, Yonezawa e Shingu (1952) com compostos aromáticos, e a partir disso, as energias relacionadas a esses orbitais ( $\epsilon_{HOMO}$  e  $\epsilon_{LUMO}$ ) e também o *gap* de energia ( $\Delta\epsilon = \epsilon_{LUMO} - \epsilon_{HOMO}$ ) passaram a ser uma importante ferramenta na elucidação de reações químicas. (RAVIKUMAR; JOE; JAYAKUMAR, 2008; PADMAJA et al., 2009).

Desse modo, quanto maior o valor relativo de  $\epsilon_{HOMO}$ , maior a tendência de doar elétrons para um receptor de baixa energia e quanto menor o valor relativo de  $\epsilon_{LUMO}$ , maior a tendência de receber elétrons. Em relação ao *gap* de energia  $\Delta\epsilon$ , valores grandes de diferença implicam em baixa reatividade dos compostos químicos e pequenos valores de diferença implicam em alta reatividade dos compostos químicos (OBOT; MACDONALD; GASEM, 2015).

### 4.2.2 Descritores Químicos

Os descritores químicos são propriedades eletrônicas que permitem uma interpretação da reatividade química através das energias  $\epsilon_{HOMO}$ ,  $\epsilon_{LUMO}$  e  $\Delta\epsilon$ .

De acordo com o Teorema de Koopman, o potencial de ionização ( $I$ ) pode ser definido como o negativo de  $\epsilon_{HOMO}$  (KOOPMANS, 1934).  $I$  é escrito como a equação (15).

$$I = -\epsilon_{HOMO} \quad (15)$$

A afinidade eletrônica ( $A$ ) é definida como o negativo de  $\epsilon_{LUMO}$  (OBOT; MACDONALD; GASEM, 2015).  $A$  é escrito como a equação (16).

$$A = -\epsilon_{LUMO} \quad (16)$$

De acordo com o Teorema de Janak a dureza global ( $\eta$ ) pode ser definida aproximadamente como a equação (17). A maciez global ( $\sigma$ ) é definida como o inversa da dureza global, como escrito na equação (18).

$$\eta = \frac{I-A}{2} \quad (17)$$

$$\sigma = \frac{1}{\eta} \quad (18)$$

O momento dipolo total ( $\mu$ ) é definido como o produto da carga dos átomos ( $q$ ) e a distância entre os dois átomos ligados ( $R$ ). é escrito na equação (19).

$$\mu = qR \quad (19)$$

O índice de eletrofilicidade global ( $\omega$ ) é definido na equação (20), onde a eletronegatividade ( $\chi$ ) é definida como o negativo do momento dipolo (PARR; SZENTPÁLY; LIU, 1999).

$$\omega = \frac{\chi^2}{4\eta} \quad (20)$$

## 5 MATERIAIS E MÉTODOS

### 5.1 Extratos Aquosos

Há relatos na literatura que os compostos fenólicos estudados: curcumina, timol e capsaicina estão presentes nos extratos aquosos das espécies *Curcuma longa* L., *Piper nigrum* L. e *Cuminum cyminum*, respectivamente (UETH-SANTIAGO et al., 2015; SÖKMEN; AKRAM KHAN, 2016; GANGABHAGIRATHI; JOSHI, 2015; LADAN MOGHADAM, 2016). A atividade antioxidante desses extratos aquosos está sendo analisada experimentalmente por um conjunto de colaboradores: Morgana Andrade Freitas (especialista) do Centro Universitário Christus, Curso de Nutrição e Raynara Iusk Araújo Machado (mestre), Isabelle Helena Martinho Rocha (especialista), Lorena Silva Lima (especialista), Hugo A. O. Rocha (doutorado) e Richele Janaina Araújo Machado (doutorado) do Departamento de Bioquímica, Universidade Federal do Rio Grande do Norte. Vale salientar, que esses extratos aquosos foram preparados por aquecimento com água (1:5 p/v) a temperatura de 100 °C por 5 minutos e em seguida filtrados em papel.

### 5.2 Otimizações Geométricas

As estruturas tridimensionais da curcumina, timol e capsaicina foram feitas utilizando o programa *GaussView* 6 (DENNINGTON et al., 2019). A otimização geométrica e cálculos de densidade eletrônica (dos orbitais de fronteira HOMO-LUMO) das estruturas foi feita no programa *Gaussian* 16 (FRISCH et al., 2016) utilizando a DFT. Para os compostos fenólicos, o funcional híbrido B3LYP e o conjunto de base 6-31G (d, p) foi aplicado, e para os átomos de molibdênio (+VI, +V) o mesmo funcional foi usado, entretanto, outro conjunto de base foi utilizado, LANL2DZ (LEE; YANG; PARR, 1988; BECKE, 1993; OBOT; MACDONALD; GASEM, 2015). Na tentativa de reproduzir o meio real das moléculas pesquisadas, foi utilizado como modelo de solvatação da água o Modelo de Contínuo Polarizável (PCM, do inglês *Polarizable Continuum Model*) com o Formalismo de Equação Integral (IEF, do inglês *Integral Equation Formalism*). Depois da otimização, cálculos de frequência foram feitos para analisar os modos vibracionais de todas as estruturas para verificar se as geometrias otimizadas correspondem a um mínimo na superfície de energia potencial ou estados de transição (SCALMANI et al., 2006; CANCELÈS; MENNUCCI; TOMASI, 1997).

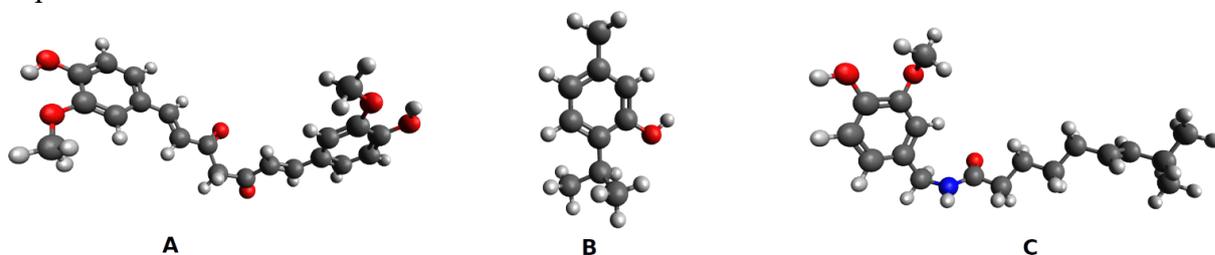
## 6 RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 6.1 Estruturas Otimizadas

A curcumina, presente nas raízes de *Curcuma longa* L., é considerada o composto fenólico majoritário de sua planta, tendo uma forte atividade antioxidante (SUETH-SANTIAGO et al., 2015; SÖKMEN; AKRAM KHAN, 2016). O timol e a capsaicina, presentes nas sementes de *Cuminum cyminum* e *Piper nigrum*, respectivamente, também são compostos fenólicos que possuem boa atividade antioxidante (GANGABHAGIRATHI; JOSHI, 2015; LADAN MOGHADAM, 2016). Para explicar e classificar estas atividades, é importante realizar um estudo estrutural. Desse modo, a atividade antioxidante destes compostos fenólicos pode ser relacionada às suas geometrias e estruturas eletrônicas por meio da DFT (LEOPOLDINI et al., 2004; VO et al., 2018).

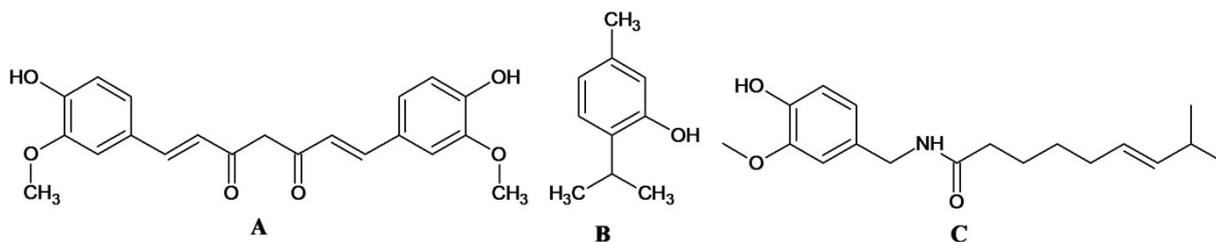
Depois de desenhar as estruturas tridimensionais através do programa *GaussView* 6, os compostos fenólicos estudados foram otimizados com o funcional B3LYP e o conjunto de base 6-31G (d,p) utilizando o programa Gaussian 16. O modelo PCM, com a solvatação de água, e a técnica IEF foram também usados para tentar reproduzir o meio real das moléculas estudadas. Depois das otimizações, foram feitos cálculos de frequência para verificar se as otimizações geométricas representavam a um mínimo na superfície de energia potencial ou estados de transição. As geometrias otimizadas, mostradas na figura 4, foram utilizadas para obter parâmetros quanto-mecânicos de HOMO-LUMO e os descritores químicos. Também é possível observar as estruturas 2D dos compostos fenólicos na figura 5 (p. 40).

Figura 4 – Geometrias otimizadas dos compostos fenólicos de curcumina A, timol B e capsaicina C usando DFT.



Fonte: Elaborado pelo autor.

Figura 5 – Estruturas 2D dos compostos fenólicos de curcumina A, timol B e capsaicina C.



Fonte: Elaborado pelo autor.

## 6.2 Descritores Químicos

Os orbitais de fronteira, HOMO e LUMO, são os principais orbitais relacionados com a reatividade, onde a energia de  $gap \Delta\varepsilon$  reflete a reatividade química da molécula (RAVIKUMAR; JOE; JAYAKUMAR, 2008; PADMAJA et al., 2009). Os descritores químicos calculados estão mostrados na Tabela 3 (p. 41) e os orbitais HOMO-LUMO na Figura 6 (p. 41). Observando os valores de  $\Delta\varepsilon$  na Tabela 3 (p. 41), para a curcumina, timol e capsaicina (3,7386 eV, 5,6353 eV and 5,8330 eV, respectivamente) e considerando que a reatividade química e  $\Delta\varepsilon$  são inversamente proporcionais, se percebe que a ordem crescente de reatividade é capsaicina < timol < curcumina. Entretanto, outros descritores químicos fazem conflito com esse resultado. Quanto maior o valor de  $\varepsilon_{HOMO}$  maior é a reatividade da molécula com eletrófilos (EFIL; BEKDEMIR, 2015). Os valores de  $\varepsilon_{HOMO}$  na Tabela 3 (p. 41) em ordem decrescente são timol > curcumina > capsaicina, ou seja, o timol possui a melhor tendência de transferir elétrons, o que contrasta com os valores de  $\Delta\varepsilon$ . Outro descritor, o momento dipolo total  $\mu$ , também pode ser utilizado como indicador de reatividade, demonstrando que a curcumina (10.3460 D) possui o maior valor de  $\mu$  em relação ao timol (1.8460 D) e a capsaicina (7.3857 D) (SRIVASTAVA et al., 2012). Os descritores de potencial de ionização ( $I$ ) e afinidade eletrônica ( $A$ ) são utilizados para obter outros dois descritores: dureza ( $\eta$ ) e maciez ( $\sigma$ ). A dureza, visto como a resistência de transferir elétrons, na Tabela 3 (p. 41) mostra que a curcumina (1.8693 eV) possui o menor valor de  $\eta$  em relação ao timol (2.8187 eV) e a capsaicina (2.9165 eV). Por fim, Parr, Szentpály e Liu (1999) introduziram o conceito de eletrofilicidade ( $\omega$ ) como um descritor de reatividade que indica a tendência de um eletrófilo adquirir uma quantidade extra de densidade de elétrons. Assim, um bom eletrófilo é uma espécie caracterizada por um alto valor de  $\omega$ . Desse modo, a ordem crescente de eletrofilicidade é timol < capsaicina < curcumina. Devido a discordância de alguns

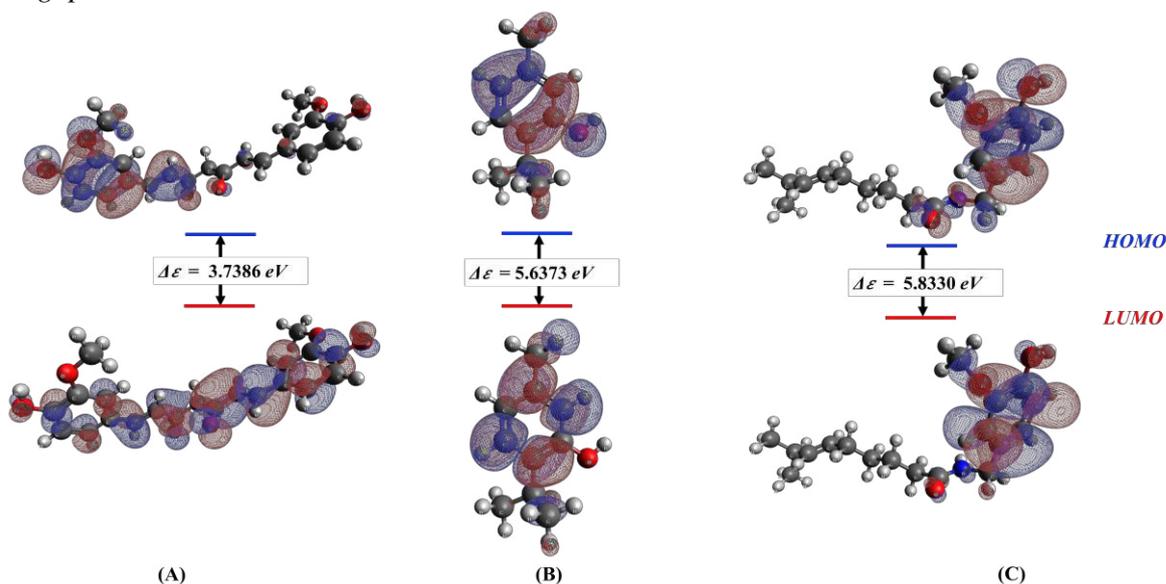
descritores em relação a reatividade, é necessário construir outro modelo eletrônico para explicar a atividade antioxidante.

Tabela 3 – Descritores químicos calculados para a curcumina, timol e capsaicina: energia do orbital LUMO ( $\epsilon_{LUMO}$ ), energia do orbital HOMO ( $\epsilon_{HOMO}$ ), energia de *gap* ( $\Delta\epsilon$ ), momento dipolo total ( $\mu$ ), potencial de ionização ( $I$ ), afinidade eletrônica ( $A$ ), dureza ( $\eta$ ), maciez ( $\sigma$ ) e índice de eletrofilicidade global ( $\omega$ ).

Descritores Químicos			
Descritor	Curcumina	Timol	Capsaicina
$\epsilon_{LUMO}$ (eV)	-1,9889	0,0253	-0,1180
$\epsilon_{HOMO}$ (eV)	-5,7275	-5,6120	-5,9510
$\Delta\epsilon$ (eV)	3,7386	5,6373	5,8330
$\mu$ (Debye)	10,3460	1,8460	7,3857
$I$ (eV)	5,7275	5,6120	5,9510
$A$ (eV)	1,9889	-0,0253	0,1180
$\eta$ (eV)	1,8693	2,8187	2,9165
$\sigma$ (eV <sup>-1</sup> )	0,5350	0,3548	0,3429
$\omega$ (a.u.)	1,9908	0,6921	0,7893

Fonte: Elaborado pelo autor.

Figura 6 – Orbitais HOMO e LUMO da curcumina (A), timol (B) e capsaicina (C) e energia de *gap* em eV.



Fonte: Elaborado pelo autor.

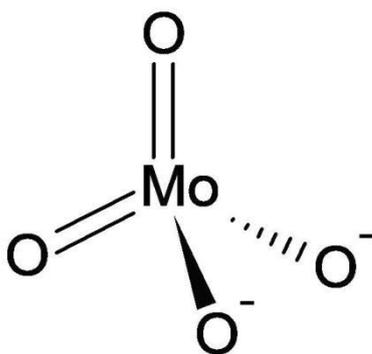
### 6.3 Modelo de Prieto

O novo modelo eletrônico foi construído baseando-se no método de Prieto que foi desenvolvido para análise quantitativa e qualitativa de compostos antioxidantes e sua atividade. O método de Prieto se baseia na redução de uma espécie de Mo (VI) em Mo (V) em meio ácido formando o complexo fosfato-molibdênio, sendo o molibdênio o agente oxidante. Desse modo, a transferência de elétrons do nucleófilo (analito) para o eletrófilo ( $\text{Mo}^{6+}$ ) pode ser interpretada em termos de orbitais moleculares de fronteira. O orbital HOMO é o doador de elétrons (nucleófilo) e o orbital LUMO é o receptor de elétrons (eletrófilo).

O molibdênio, na forma de molibdato (figura 7), foi otimizado com o funcional híbrido B3LYP e o conjunto de base LANL2DZ. Os fosfatos presentes no meio, também foram otimizados com o mesmo funcional, mas o conjunto de base foi diferente, 6-31G (d, p).

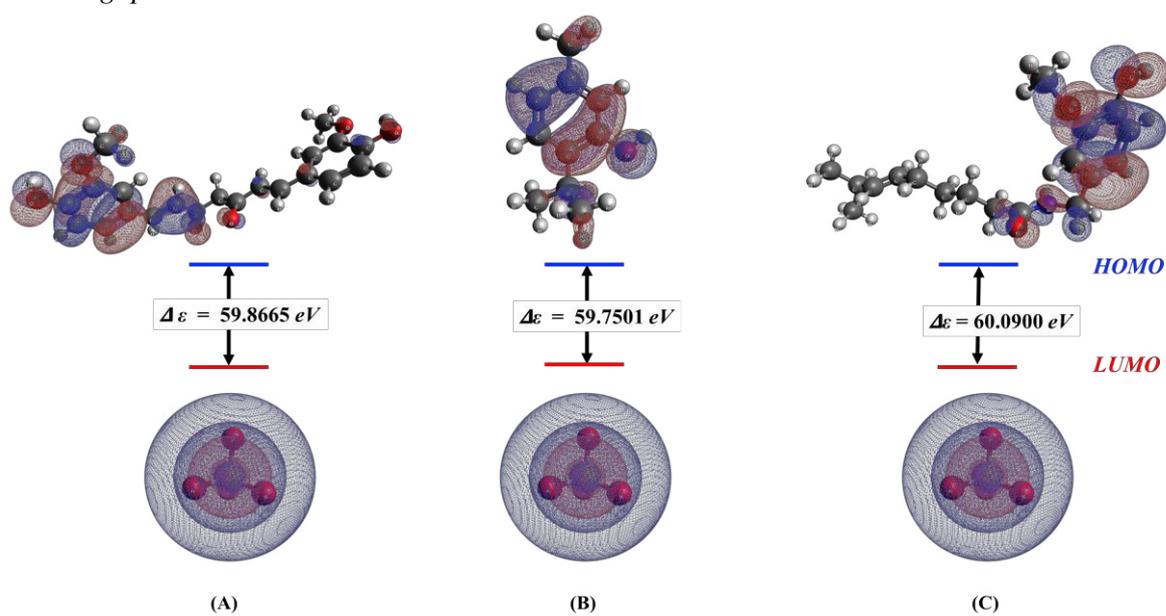
Observando a Figura 8 (p. 43), após a redução de Mo (VI) e oxidação das moléculas curcumina, timol e capsaicina, se percebe que o timol possui o menor valor de  $\Delta\varepsilon$  (59,7501 eV) seguido pela curcumina (59,8665 eV) e capsaicina (60,0900 eV). Sendo assim, a ordem de reatividade é capsaicina < curcumina < timol. Este resultado é condizente com outros dois descritores  $\varepsilon_{LUMO}$  e  $\omega$ . Portanto, podemos sugerir que este modelo de mecânica quântica computacional baseado no método de Prieto pode ser usado para a previsão do teste de capacidade antioxidante total (TAC).

Figura 7 – O molibdênio na forma de molibdato utilizado na otimização geométrica.



Fonte: Elaborado pelo autor.

Figura 8 – Orbital HOMO para das moléculas curcumina (A), timol (B) e capsaicina (C) e LUMO para o complexo fosfato-molibdênio com energia de *gap* em eV.



Fonte: Elaborado pelo autor.

## 7 CONCLUSÃO

Neste estudo, as moléculas curcumina, timol e capsaicina, compostos fenólicos majoritários dos extratos aquosos de *Curcuma longa*, *Cuminum cyminum* e *Piper nigrum*, respectivamente, tiveram suas atividades antioxidantes avaliadas por meio da Teoria Funcional da Densidade. As estruturas tridimensionais desses compostos foram desenhadas e otimizadas com sucesso, verificando se as geometrias otimizadas correspondiam a um mínimo de energia ou a um estado de transição. Para o modelo computacional criado, alguns descritores químicos calculados, nas condições de seu meio real através do modelo PCM e técnica IEF, apresentaram discordâncias em relação a ordem de potencial antioxidante. Para isso, outro modelo foi criado baseado-se no método Prieto onde o molibdênio (VI) é reduzido a molibdênio (V) pelas espécies antioxidantes. Orbitais moleculares de fronteira HOMO e LUMO foram usados em espécies nucleofílicas e eletrofílicas, respectivamente. O modelo descreveu com sucesso a transferência eletrônica das espécies antioxidantes para o molibdênio estando em concordância com os descritores  $\epsilon_{HOMO}$  e  $\omega$ . Desse modo, se classificou os compostos fenólicos estudados por ordem crescente de reatividade antioxidante, capsaicina < curcumina < timol, encontrando o timol como o composto de maior potencial antioxidante. Sendo assim, o modelo computacional criado, baseado no método de Prieto, pode servir como parâmetro de classificação do potencial antioxidante de extratos aquosos previamente estudados, afim de contribuir com a prevenção de doenças associadas ao estresse oxidativo e auxiliar a seleção de amostras a serem testadas in vivo, a fim de reduzir o número de extratos e, conseqüentemente, o número de animais necessários aos testes. Vale salientar que o modelo computacional criado é inovador.

## PUBLICAÇÕES E SUBMISSÕES

Tabela 4 – Título, periódico e estado dos artigos publicados e submetidos.

<b>Artigos Publicados e Submetidos</b>		
<b>Título</b>	<b>Periódico</b>	<b>Estado</b>
CO <sub>2</sub> role on the glycerol conversion over catalyst containing CaO-SiO <sub>2</sub> doped with Ag and Pt	Catalysis Today	Publicado
Structural insights and molecular dynamic into the inhibitory mechanism of Kunitz type trypsin inhibitor from <i>Tamarindus indica</i> L.	Journal Chemical Medical and Enzymes Inhibitor	Submetido
Determination of phenolic compounds and antioxidant potential of aqueous extracts of <i>Curcuma longa</i> L., <i>Piper nigrum</i> L. and <i>Cuminum cyminum</i> : an experimental and a quantum-mechanical study	Biomedicine & Pharmacotherapy	Submetido

Fonte: Elaborado pelo autor.

## REFERÊNCIAS

- ACOSTA-ESTRADA, B. A.; GUTIERREZ-URIBE, J. A.; SERNA-SALDIVAR, S. O. Bound phenolics in foods, a review. **Food Chemistry**, v. 152, p. 46 – 55, jun. 2014.
- AHMAD, N. et al. Biological role of *Piper nigrum* L. (Black pepper): A review. **Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine**, v. 2, n. 3, p. S1945 – S1953, jan. 2012.
- AKBAR, A.; KHAN, S. A.; ALI, I. Functional, antioxidant, antimicrobial potential and food safety applications of *curcuma longa* and *cuminum cyminum*. **Pakistan Journal of Botany**, v. 51, n. 3, p. 1129 – 1135, 2019.
- AKTER, J. et al. Antioxidant activity of different species and varieties of turmeric (*Curcuma* spp): Isolation of active compounds. **Comparative Biochemistry and Physiology Part C: Toxicology & Pharmacology**, v. 215, p. 9 – 17, jan. 2019.
- BAGHERI, H.; ABDUL MANAP, M. Y. BIN; SOLATI, Z. Antioxidant activity of *Piper nigrum* L. essential oil extracted by supercritical CO<sub>2</sub> extraction and hydro-distillation. **Talanta**, v. 121, p. 220 – 228, abr. 2014.
- BECKE, A. D. Density - functional thermochemistry. III. The role of exact exchange. **The Journal of Chemical Physics**, v. 98, n. 7, p. 5648 – 5652, 1 abr. 1993.
- BIGLER, D. J.; PETERSON, L. W.; CAFIERO, M. Effects of implicit solvent and relaxed amino acid side chains on the MP2 and DFT calculations of ligand – protein structure and electronic interaction energies of dopaminergic ligands in the SULT1A3 enzyme active site. **Computational and Theoretical Chemistry**, v. 1051, p. 79 – 92, 2015.
- BURKE, K. **The abc of dft**. Department of Chemistry, University of California, 2007.
- CAPELLE, Klaus. A bird's-eye view of density-functional theory. **Braz. J. Phys.**, Sao Paulo, v. 36, n. 4a, p. 1318-1343, Dec. 2006.
- CAROCHO, M.; MORALES, P.; FERREIRA, I. C. F. R. Antioxidants: Reviewing the chemistry, food applications, legislation and role as preservatives. **Trends in Food Science & Technology**, v. 71, p. 107 – 120, jan. 2018.
- CHATTARAJ, P. K., **Chemical reactivity theory : a density functional view**. Boca Raton: Taylor & Francis, 2009.
- COSTA, D. C. et al. Advances in phenolic compounds analysis of aromatic plants and their potential applications. **Trends in Food Science & Technology**, v. 45, n. 2, p. 336 – 354, out. 2015.
- DENNINGTON, R.; KEITH, T. A.; MILLAM, J. M. **GaussView Version 6**. 2019. SemichemInc. Shawnee Mission KS.
- DIGITAL HERBARIUM OF CROP PLANTS. **Cumin**. Disponível em:

<<http://dhcrop.bsmrau.net/2034-2/>>. Acesso em: 14 out. 2020.

EFIL, K.; BEKDEMIR, Y. Theoretical Study on Corrosion Inhibitory Action of Some Aromatic Imines with Sulphanilic Acid: A DFT Study. **Canadian Chemical Transactions**, v. 3, p. 85 – 93, 19 mar. 2015.

FIGUEIREDO, E. A. DE et al. Antioxidant and Antihypertensive Effects of a Chemically Defined Fraction of Syrah Red Wine on Spontaneously Hypertensive Rats. **Nutrients**, v. 9, n. 6, p. 574, 3 jun. 2017.

FRISCH, M. J.; TRUCKS, G. W.; SCHLEGEL, H. B.; SCUSERIA, G. E.; ROBB, M. A.; CHEESEMAN, J. R.; SCALMANI, G.; BARONE, V.; PETERSSON, G. A.; NAKATSUJI, H.; LI, X.; CARICATO, M.; MARENICH, A. V.; BLOINO, J.; JANESKO, B. G.; GOMPERS, R.; MENNUCCI, B.; HRATCHIAN, H. P.; ORTIZ, J. V.; IZMAYLOV, A. F.; SONNENBERG, J. L.; WILLIAMS-YOUNG, D.; DING, F.; LIPPARINI, F.; EGIDI, F.; GOINGS, J.; PENG, B.; PETRONE, A.; HENDERSON, T.; RANASINGHE, D.; ZAKRZEWSKI, V. G.; GAO, J.; REGA, N.; ZHENG, G.; LIANG, W.; HADA, M.; EHARA, M.; TOYOTA, K.; FUKUDA, R.; HASEGAWA, J.; ISHIDA, M.; NAKAJIMA, T.; HONDA, Y.; KITAO, O.; NAKAI, H.; VREVEN, T.; THROSSELL, K.; MONTGOMERY Jr., J. A.; PERALTA, J. E.; OGLIARO, F.; BEARPARK, M. J.; HEYD, J. J.; BROTHERS, E. N.; KUDIN, K. N.; STAROVEROV, V. N.; KEITH, T. A.; KOBAYASHI, R.; NORMAND, J.; RAGHAVACHARI, K.; RENDELL, A. P.; BURANT, J. C.; IYENGAR, S. S.; TOMASI, J.; COSSI, M.; MILLAM, J. M.; KLENE, M.; ADAMO, C.; CAMMI, R.; OCHTERSKI, J. W.; MARTIN, R. L.; MOROKUMA, K.; FARKAS, O.; FORESMAN, J. B.; FOX, D. J. **Gaussian~16 Revision C.01. 2016**. Gaussian Inc. Wallingford CT.

FUKUI, K.; FUJIMOTO, H. **Theoretical Aspects of Chemical Reactions. In: Frontier Orbitals and Reaction Paths**. World Scientific Series in 20th Century Chemistry. [s.l.] WORLD SCIENTIFIC, 1997. v. Volume 7p. 255.

FUKUI, K.; YONEZAWA, T.; SHINGU, H. A Molecular Orbital Theory of Reactivity in Aromatic Hydrocarbons. **The Journal of Chemical Physics**, v. 20, n. 4, p. 722 – 725, 1 abr. 1952.

GANGABHAGIRATHI, R.; JOSHI, R. Antioxidant activity of capsaicin on radiation-induced oxidation of murine hepatic mitochondrial membrane preparation. **Research and Reports in Biochemistry**. v 2015:5, p. 163-171, 26 Jun, 2015.

GEERLINGS, P.; DE PROFT, F.; LANGENAEKER, W. Conceptual Density Functional Theory. **Chemical Reviews**, v. 103, n. 5, p. 1793 – 1874, 1 maio 2003.

HOHENBERG, P.; KOHN, W. Inhomogeneous Electron Gas. **Physical Review**, v. 136, n. 3B, p. B864 – B871, 9 nov. 1964.

JAMSHIDI-KIA, F.; LORIGOOINI, Z.; AMINI-KHOEI, H. Medicinal plants: Past history and future perspective. **Journal of Herbmmed Pharmacology**, v. 7, n. 1, p. 1 – 7, 1 jan. 2018.

JANESKO, B. G.; HENDERSON, T. M.; SCUSERIA, G. E. Screened hybrid density functionals for solid-state chemistry and physics. **Phys. Chem. Chem. Phys.**, v. 11, n. 3, p.

443 – 454, 21 jan. 2009.

JOHRI, R. Cuminum cyminum and Carum carvi: An update. **Pharmacognosy Reviews**, v. 5, n. 9, p. 63, jan. 2011.

KAHLENBERG, V. et al.  $\text{Li}_2\text{Ca}_2\text{Si}_2\text{O}_7$ : Structural, spectroscopic and computational studies on a sorosilicate. **Journal of Solid State Chemistry**, v. 225, p. 155 – 167, 2015.

KOCH, W., HOLTHAUSEN, M. C., **A Chemist's Guide to Density Functional Theory**. Weinheim: Wiley-VCH, 2001.

KOHN, W.; SHAM, L. J. Self-Consistent Equations Including Exchange and Correlation Effects. **Physical Review**, v. 140, n. 4A, p. A1133 – A1138, 15 nov. 1965.

KOOPMANS, T. Uber die Zuordnung von Wellenfunktionen und Eigenwerten zu den Einzelnen Elektronen Eines Atoms. **Physica**, v. 1, n. 1 – 6, p. 104 – 113, jan. 1934.

LADAN MOGHADAM, A. R. Chemical Composition and Antioxidant Activity Cuminum cyminum L. Essential Oils. **International Journal of Food Properties**, v. 19, n. 2, p. 438 – 442, 1 fev. 2016.

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**, v. 37, n. 2, p. 785 – 789, 15 jan. 1988.

LEONG-ŠKORNIČKOVA, J. et al. On the identity of turmeric: the typification of *Curcuma longa* L. (Zingiberaceae). **Botanical Journal of the Linnean Society**, v. 157, n. 1, p. 37 – 46, 1 maio 2008.

LEOPOLDINI, M. et al. Antioxidant Properties of Phenolic Compounds: H-Atom versus Electron Transfer Mechanism. **The Journal of Physical Chemistry A**, v. 108, n. 22, p. 4916 – 4922, 1 jun. 2004.

LI, Y. et al. Curcumin inhibits proliferation, migration, invasion and promotes apoptosis of retinoblastoma cell lines through modulation of miR-99a and JAK/STAT pathway. **BMC Cancer**, v. 18, n. 1, p. 1230, 10 dez. 2018.

LIGUORI, I. et al. Oxidative stress, aging, and diseases. **Clinical Interventions in Aging**, v. Volume 13, p. 757 – 772, abr. 2018.

MARMITT, Diorge Jonatas et al . Analise da producao cientifica do *Curcuma longa* L. (acafrao) em tres bases de dados apos a criacao da RENISUS. **Rev Pan-Amaz Saude, Ananindeua**, v. 7, n. 1, p. 71-77, mar. 2016 .

MONTEIRO, N. de K. V. **Novos protocolos teóricos utilizados nos estudos das ligações hidrogênio-hidrogênio, na estabilidade do tetraedrano, seus derivados e das reações de Diels-Alder e na quantificação da afinidade de fármacos**. 2015. Tese (Doutorado em Química) - Instituto de Química, Centro de Ciências Exatas e da Terra, Universidade do Rio Grande do Norte. Natal, 2015.

OBOT, I. B.; MACDONALD, D. D.; GASEM, Z. M. Density functional theory (DFT) as a powerful tool for designing new organic corrosion inhibitors. Part 1: An overview. **Corrosion Science**, v. 99, p. 1 – 30, out. 2015.

OLALERE, O. A. et al. Mineral element determination and phenolic compounds profiling of oleoresin extracts using an accurate mass LC-MS-QTOF and ICP-MS. **Journal of King Saud University - Science**, v. 31, n. 4, p. 859 – 863, out. 2019.

PADMAJA, L. et al. Density functional study on the structural conformations and intramolecular charge transfer from the vibrational spectra of the anticancer drug combretastatin-A2. **Journal of Raman Spectroscopy**, v. 40, n. 4, p. 419 – 428, 1 abr. 2009.

PARK, S. et al. Anti-apoptotic effects of Curcuma longa L. extract and its curcuminoids against blue light-induced cytotoxicity in A2E-laden human retinal pigment epithelial cells. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 69, n. 3, p. 334 – 340, 1 mar. 2017.

PARR, R. G.; SZENTPALY, L. V.; LIU, S. Electrophilicity Index. **Journal of the American Chemical Society**, v. 121, n. 9, p. 1922 – 1924, 1 mar. 1999.

PARR, R.G., WEITAO, Y., **Density-Functional Theory of Atoms and Molecules**. Nova Iorque: Oxford University Press, 1994.

PRASHANT, A. et al. In vitro anticancer activity of ethanolic extracts of Piper nigrum against colorectal carcinoma cell lines. **International Journal of Applied and Basic Medical Research**, v. 7, n. 1, p. 67, 2017.

PRIETO, P.; PINEDA, M.; AGUILAR, M. Spectrophotometric Quantitation of Antioxidant Capacity through the Formation of a Phosphomolybdenum Complex: Specific Application to the Determination of Vitamin E. **Analytical Biochemistry**, v. 269, n. 2, p. 337 – 341, maio 1999.

RAVIKUMAR, C.; JOE, I. H.; JAYAKUMAR, V. S. Charge transfer interactions and nonlinear optical properties of push – pull chromophore benzaldehyde phenylhydrazone: A vibrational approach. **Chemical Physics Letters**, v. 460, n. 4 – 6, p. 552 – 558, jul. 2008.

SALEEM, M. et al. Natural Phenolics as Inhibitors of the Human Neutrophil Elastase (HNE) Release: An Overview of Natural Anti-inflammatory Discoveries during Recent Years. **Anti-Inflammatory & Anti-Allergy Agents in Medicinal Chemistry**, v. 17, n. 2, p. 70 – 94, 10 dez. 2018.

SAN MIGUEL-CHAVEZ, R. Phenolic Antioxidant Capacity: A Review of the State of the Art. In: **Phenolic Compounds - Biological Activity**. [s.l.] InTech, 2017.

SOKMEN, M.; AKRAM KHAN, M. The antioxidant activity of some curcuminoids and chalcones. **Inflammopharmacology**, v. 24, n. 2 – 3, p. 81 – 86, 17 jun. 2016.

SOTO, M.; FALQUE, E.; DOMINGUEZ, H. Relevance of Natural Phenolics from Grape and Derivative Products in the Formulation of Cosmetics. **Cosmetics**, v. 2, n. 3, p. 259 – 276, 13 ago. 2015.

SRINIVASAN, K. Cumin (*Cuminum cyminum*) and black cumin (*Nigella sativa*) seeds: traditional uses, chemical constituents, and nutraceutical effects. **Food Quality and Safety**, v. 2, n. 1, p. 1 – 16, 6 mar. 2018.

SRIVASTAVA, A. et al. A computational study on conformational geometries, chemical reactivity and inhibitor property of an alkaloid bicuculline with  $\gamma$ -aminobutyric acid (GABA) by DFT. **Computational and Theoretical Chemistry**, v. 993, p. 80 – 89, ago. 2012.

STAGOS, D. Antioxidant Activity of Polyphenolic Plant Extracts. **Antioxidants**, v. 9, n. 1, p. 19, 24 dez. 2019.

SUETH-SANTIAGO, V. et al. CURCUMINA, O PO DOURADO DO ACAFRAO-DATERRA: INTROSPECCOES SOBRE QUIMICA E ATIVIDADES BIOLOGICAS. **Quím. Nova**, Sao Paulo, v. 38, n. 4, p. 538-552, May 2015.

TAN, B. L. et al. Antioxidant and Oxidative Stress: A Mutual Interplay in Age-Related Diseases. **Frontiers in Pharmacology**, v. 9, p. 1162, 16 out. 2018.

VO, Q. V et al. Density functional theory study of the role of benzylic hydrogen atoms in the antioxidant properties of lignans. **Scientific Reports**, v. 8, n. 1, p. 12361, 17 dez. 2018.

VUOLO, M. M.; LIMA, V. S.; MAROSTICA JUNIOR, M. R. Phenolic Compounds. In: CAMPOS, M. R. S. B. T.-B. C. (Ed.). **Bioactive Compounds**. [s.l.] Elsevier, 2019. p. 33 – 50.

YANG, Q.-Q. et al. Phenolic profiles, antioxidant, and antiproliferative activities of turmeric (*Curcuma longa*). **Industrial Crops and Products**, v. 152, p. 112561, set. 2020.