

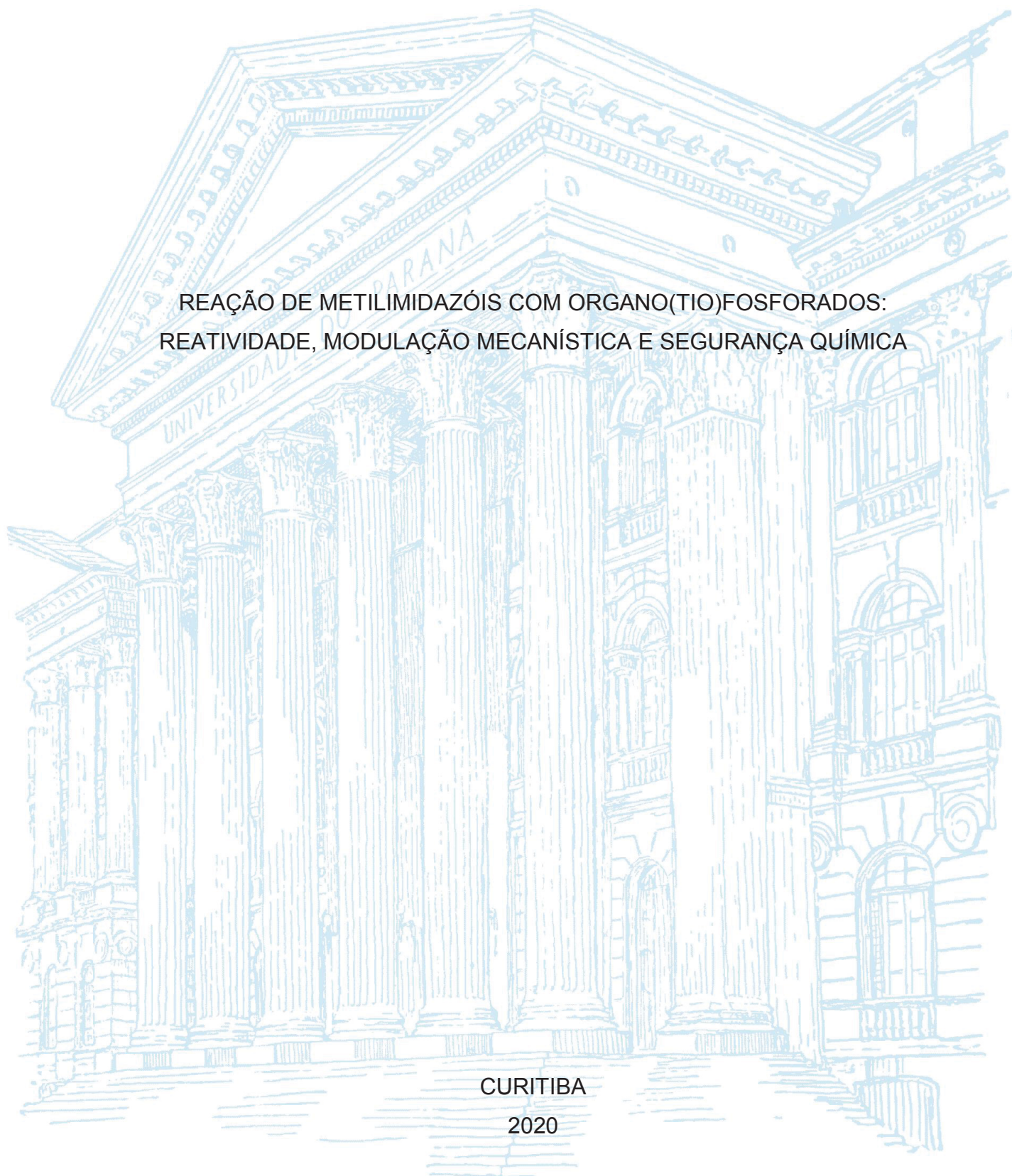
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

PATRICIA MARA SOARES

REAÇÃO DE METILIMIDAZÓIS COM ORGANO(TIO)FOSFORADOS:
REATIVIDADE, MODULAÇÃO MECANÍSTICA E SEGURANÇA QUÍMICA

CURITIBA

2020



PATRICIA MARA SOARES

REAÇÃO DE METILIMIDAZÓIS COM ORGANO(TIO)FOSFORADOS:
REATIVIDADE, MODULAÇÃO MECANÍSTICA E SEGURANÇA QUÍMICA

Dissertação apresentada ao curso de Pós-Graduação em Química, Setor de Ciências Exatas, Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Química.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Elisa Souza Orth

Coorientador: Prof. Dr. Renan Borsoi Campos

CURITIBA

2020

Catálogo na Fonte: Sistema de Bibliotecas, UFPR
Biblioteca de Ciência e Tecnologia

S676r Soares, Patricia Mara
Reação de metilimidazóis com organo(tio)fosforados [recurso eletrônico]: reatividade, modulação mecanística e segurança química / Patricia Mara Soares. – Curitiba, 2020.

Dissertação - Universidade Federal do Paraná, Setor de Ciências Exatas, Programa de Pós-Graduação em Química, 2020.

Orientadora: Elisa Souza Orth.
Coorientador: Renan Borsoi Campos.

1. Compostos organofosforados. 2. Produtos químicos agrícolas. I. Universidade Federal do Paraná. II. Orth, Elisa Souza. III. Campos, Renan Borsoi. IV. Título.

CDD: 547

Bibliotecária: Vanusa Maciel CRB- 9/1928

TERMO DE APROVAÇÃO

Os membros da Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em QUÍMICA da Universidade Federal do Paraná foram convocados para realizar a arguição da dissertação de Mestrado de **PATRICIA MARA SOARES** intitulada: **Reação de metilimidazóis com organo(tio)fosforados: reatividade, modulação mecanística e segurança química**, sob orientação da Profa. Dra. ELISA SOUZA ORTH, que após terem inquirido a aluna e realizada a avaliação do trabalho, são de parecer pela sua aprovação no rito de defesa.

A outorga do título de mestre está sujeita à homologação pelo colegiado, ao atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca e ao pleno atendimento das demandas regimentais do Programa de Pós-Graduação.

CURITIBA, 27 de Novembro de 2020.



ELISA SOUZA ORTH

Presidente da Banca Examinadora (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)



CAROLINE DA ROS MONTES D'OCA

Avaliador Interno (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)



FERNANDO MOLIN

Avaliador Externo (UNIVERSIDADE TECNOLÓGICA FEDERAL DO PARANÁ)

À minha filha Larissa, pelo amor incondicional que nos une. Que seja inspiração para a vida científica que está iniciando agora.

AGRADECIMENTOS

À minha orientadora Prof^a Dr^a Elisa Souza Orth, pela orientação e pela atenção dedicada a esse trabalho e a mim. Você é minha grande inspiração e só tenho a agradecer pelo fato de ter me permitido trabalhar com você, por ter acreditado em mim e mais ainda, por ter me ensinado um caminho correto a seguir, conduzido pela ética e dedicação à ciência. Esse amor que tenho pelo meu trabalho e essa vontade de transmitir conhecimento, com certeza tem no teu entusiasmo em sala de aula e no laboratório a base concreta pra seguir em frente. Muito obrigada.

Ao meu coorientador Prof. Dr. Renan Borsoi Campos, por ter aceitado participar desse trabalho, por ser um amigo e um incentivador, que torna toda a jornada mais fácil, meu muito obrigado.

Aos membros da banca avaliadora do meu exame de qualificação, Prof. Dr. Paulo Zarbin e Prof. Dr. Fernando Molin, pela disponibilidade e por todas as contribuições para a finalização desse trabalho.

Agradeço também à Universidade Federal do Paraná e ao Departamento de Química, por terem me acolhido e permitido que eu realizasse aqui essa etapa da minha formação profissional. Muito me orgulho dessa instituição e agradeço a possibilidade de usufruir de sua estrutura e ser testemunha do quanto ela é fundamental para toda a sociedade.

Ao nosso grupo de pesquisa, o GCC, agradeço como um todo pela forma com que me receberam e me apoiaram. Vocês serão sempre muito especiais pra mim, e não esqueçam, SOMOS UM GRUPO!!!! Quero agradecer à Naiane e Yane, que desde o primeiro momento foram mais que colegas, amigas que vou levar pra vida! Também agradeço ao Valmir, pelas análises de RMN, e por todas as conversas e colaboração pronta e dedicada sempre que preciso. E ao Alex, por toda a ajuda de sempre e principalmente por ser esse irmão mais novo de coração, tão especial, que a vida me trouxe de presente.

Aos colegas do GPMin, do GQM e a todos os colegas também de outros laboratórios que compartilharam comigo da rotina do laboratório e de diversos momentos, um sincero muito obrigado. Aos colegas da UTFPR que também fizeram parte desse caminho, agradeço pela amizade e por toda a ajuda que permitiu que hoje eu estivesse aqui concluindo mais essa etapa importante da minha vida. À Elise Maluf, minha amiga e minha irmã de coração, que é meu apoio e uma de minhas

fontes de coragem. Assim, a todos os meus colegas, lembrarei de vocês sempre com imenso carinho e gratidão.

Por fim, agradeço de coração à minha família e de forma mais especial aos meus pais, João e Everly (in memoriam). Minha Mãe foi exemplo de força e persistência, e mesmo nos seus dias de maior dor e sofrimento sempre me pedia que não desistisse, me fazendo superar todo o cansaço daquela luta que travamos juntas pela vida dela. Agradeço também à minha filha Larissa, minha força vem de você. Que eu possa ser exemplo de persistência e de sucesso pra esse caminho pela ciência que você está iniciando agora. Ao Vilson, que foi meu companheiro por tantos anos e posso dizer seguramente, seu apoio me permitiu chegar até aqui. Meus sinceros agradecimentos. Essa retomada aos estudos obteve sucesso porque vocês fizeram parte disso.

“Estou entre aqueles que pensam que a ciência tem uma grande beleza.”

Marie Curie

“O bom da ciência é que é verdade, acredite você ou não nela.”

Neil deGrasse Tyson

RESUMO

Riscos à saúde e ambientais estão associados ao uso indiscriminado de agrotóxicos no país e no mundo, visto que são de fácil acesso e tem sua liberação para uso facilitada de forma crescente. Nesse contexto, a segurança química tem se destacado como forma de garantir o manuseio dessas substâncias, que envolve desde sua neutralização até o monitoramento. Elucidar a correlação entre mecanismo e reatividade é fundamental para esses estudos. O foco desse trabalho foi compreender diferenças na reatividade entre organofosforados (contém P=O) e organotiofosforados (contém P=S), avaliando resultados obtidos para os pesticidas Paraoxon (EPO) e Metil-paration (MPT) frente ao imidazol (IMZ) e seus derivados metilados (x-MEI: 1-MEI, 2-MEI e 4(5)-MEI). O IMZ é um potencial catalisador para reações de desfosforilação e as diferentes possibilidades de posições da metila podem conferir diferentes propriedades a essas espécies elevando seu potencial catalítico. Ao avaliar o EPO e MPT frente ao 4(5)-MEI, foi observado que o EPO (P=O) mantém o ataque ao fósforo como caminho principal dessa reação. Entretanto, frente ao MPT, a via preferencial é o ataque ao carbono alifático, concomitante ao fósforo. Os perfis de pH obtidos evidenciaram a dependência da reatividade com o aumento no pH, sendo a maior reatividade da espécie neutra do 4(5)-MEI. Os incrementos catalíticos obtidos foram de $9,96 \times 10^3$ (ataque C) e 568 (ataque P) vezes mais rápidas em relação à reação não catalisada, evidenciando seu potencial catalítico. Ainda, a porcentagem de ataque ao carbono alifático se mostrou superior a 80% em toda a faixa de pH. Ao comparar esses resultados com os demais x-MEI na reação com MPT, foi observado o ataque concomitante aos dois centros eletrofílicos para 2-MEI e para 4(5)-MEI, enquanto que IMZ e 1-MEI reagem exclusivamente no carbono alifático. As constantes de velocidade obtidas confirmam também que apenas 2-MEI e 4(5)-MEI – os x-MEI mais básicos- possuem contribuição de ataque ao fósforo com 22 e 16%, respectivamente. Ainda, a relação de Bronsted para esses x-MEI para a reação do ataque ao carbono alifático aponta que quanto maior a basicidade, mais rápida é a reação, no entanto não é o único fator a determinar o caminho da reação: o 2-MEI tem maior pK_{aH} , mas também maior efeito estérico e foi menos reativo que 4(5)-MEI. A ordem de basicidade dos x-MEI segue 2-MEI > 4(5)-MEI > 1-MEI > IMZ e a porcentagem de ataque ao carbono alifático segue IMZ = 1-MEI > 4(5)-MEI > 2-MEI. Já a constante de velocidade para ataque ao carbono alifático segue: 2-MEI > 4(5)-MEI > IMZ > 1-MEI. As análises de RMN para a reação do MPT com 4(5)-MEI e 2-MEI corroboram esses resultados. Todos esses resultados apontam o potencial dos x-MEI como catalisadores para essa reação de detoxificação do MPT, com possibilidade de modulação desses mecanismos para formação do produto de interesse.

Palavras-chave: Imidazol. Derivados de imidazol. Organofosforados. Metil-paration.

ABSTRACT

Health and environmental risks are associated with the indiscriminate use of pesticides in our country and worldwide, since they are easily accessible and their release for use is increasingly facilitated. In this context, chemical safety has stood out as a way to guarantee the handling of these substances, which involves neutralization and monitoring. Clarifying the correlation between mechanism and reactivity is essential for these studies. The focus of this work was to understand differences in reactivity between organophosphates (contains P=O) and organothiophosphates (contains P=S), evaluating results obtained for the pesticides Paraoxon (EPO) and Methyl-paration (MPT) against imidazole (IMZ) and their methylated derivatives (x-MEI: 1-MEI, 2-MEI and 4(5)-MEI). IMZ is a potential catalyst for dephosphorylation reactions and the different possibilities of methyl positions can give different properties to these species, increasing their catalytic potential. When evaluating EPO and MPT against 4(5)-MEI, it was observed that EPO (P=O) maintains the attack on phosphorus as the main pathway of this reaction. However, compared to MPT, the preferred route is the attack on aliphatic carbon, concomitant with phosphorus. The pH profiles obtained showed the dependence of reactivity with the pH increase, with the neutral species of 4(5)-MEI as the most reactive. The catalytic increments obtained were 9.96×10^3 (attack C) and 568 (attack P) -fold faster than the non-catalyzed reaction, showing its catalytic potential. Furthermore, the percentage of attack on aliphatic carbon was higher than 80% in the entire pH range. When comparing these results with the other x-MEI in the reaction with MPT, it was observed the concomitant attack towards the two electrophilic centers for 2-MEI and for 4(5)-MEI, while IMZ and 1-MEI react exclusively at the aliphatic carbon. The obtained rate constants also confirm that only 2-MEI and 4 (5)-MEI - the most basic x-MEI- have contribution of attack to phosphorus with 22 and 16%, respectively. Also, the Bronsted relationship for these x-MEI for the reaction of the attack to the aliphatic carbon points out that the greater the basicity, the faster the reaction, however it is not the only factor determining the reaction path: 2-MEI has greater pK_{aH} , but also greater steric effect and was less reactive than 4(5)-MEI. The basicity order of the x-MEI follows 2-MEI>4(5)-MEI>1-MEI>IMZ and the percentage of attack on aliphatic carbon follows IMZ=1-MEI>4(5)-MEI>2-MEI. The rate constant for the attack at the aliphatic carbon follows: 2-MEI>4(5)-MEI> IMZ>1-MEI. NMR analyzes for the reaction of MPT with 4(5)-MEI and 2-MEI corroborate these results. Overall, the results point to the potential of x-MEI as catalysts for this detoxification reaction of MPT with the possibility of modulating these mechanisms to form the product of interest.

Keywords: Imidazole. Imidazole derivatives. Organophosphates. Methyl-parathion.

LISTA DE FIGURAS

| | |
|--|----|
| FIGURA 1- MÉDIA ANUAL DO USO DE AGROTÓXICOS (EM TONELADAS) E QUANTIDADE DO USO DE AGROTÓXICOS POR HECTARE PLANTADO..... | 20 |
| FIGURA 2- NÚMERO DE PESSOAS INTOXICADAS POR REGIÃO E MAPA DA CONTAMINAÇÃO DA ÁGUA DE ABASTECIMENTO. | 21 |
| FIGURA 3-DETECÇÕES IRREGULARES, POR GRUPO QUÍMICO, CONSIDERANDO O NÚMERO DE DETECÇÕES POR GRUPO SUPERIOR A 60. | 23 |
| FIGURA 4 - DETECÇÕES IRREGULARES, POR GRUPO QUÍMICO, CONSIDERANDO O NÚMERO DE DETECÇÕES POR GRUPO SUPERIOR A 60. | 23 |
| FIGURA 5- ESTRUTURA DO ÁCIDO FOSFÓRICO, ÁCIDO TIOFOSFÓRICO E SEUS ÉSTERES DERIVADOS MONO, DI E TRISSUBSTITUÍDOS. | 26 |
| FIGURA 6-POSSÍVEIS CAMINHOS PARA O ATAQUE DO NUCLEÓFILO (NU-) EM ÉSTERES DE FOSFATO. (A) ESQUEMAS EXEMPLIFICADOS PARA UM MONOÉSTER DE FOSFATO; (B) DIAGRAMA DE MORE O'FERRAL-JENCKS ILUSTRANDO AS COORDENADAS DE REAÇÃO EM RELAÇÃO AOS CAMINHOS APRESENTADOS EM (A), ASSOCIATIVO (AN), DISSOCIATIVO (DN) E CONCERTADO. ONDE R (REAGENTE), P (PRODUTO), If E Im (INTERMEDIÁRIOS FOSFORANO E METAFOSFATO, RESPECTIVAMENTE). | 28 |
| FIGURA 7- MUDANÇA MECANÍSTICA E MUDANÇA NA VELOCIDADE DECORRENTES DO EFEITO TIO EM REAÇÕES COM OP'S (P=O/P=S)..... | 29 |
| FIGURA 8- REPRESENTAÇÃO ESQUEMÁTICA DO EQUILÍBRIO TAUTOMÉRICO DO IMZ E DAS POSSIBILIDADES DE ATUAÇÃO DO IMIDAZOL COMO UM CATALISADOR (a) ÁCIDO, (b) BÁSICO E COMO (c) NUCLEÓFILO EM UMA REAÇÃO DE DESFOSFORILAÇÃO..... | 31 |
| FIGURA 9- ESQUEMA DO CAMINHO DA REAÇÃO ENTRE IMZ E MPT (pH 8,0). | 32 |
| FIGURA 10- REPRESENTAÇÃO ESQUEMÁTICA DOS CAMINHOS POSSÍVEIS PARA A REAÇÃO DE AMINAS PRIMÁRIAS E SECUNDÁRIAS FRENTE À OP's (P=O) E OTP's (P=S)..... | 33 |

| | |
|---|----|
| FIGURA 11- IMZ ATUANDO COMO (A) CATALISADOR ÁCIDO, (B) CATALISADOR BÁSICO E (C) NUCLEÓFILO NA REAÇÃO COM DZN..... | 34 |
| FIGURA 12- ESTRUTURA DO DERIVADOS DO IMIDAZOL E SEUS RESPECTIVOS VALORES DE pKa. | 36 |
| FIGURA 13- EFEITO DE POSIÇÃO DA METILA SOBRE A REATIVIDADE DOS DERIVADOS MONOSSUBSTITUÍDOS DO IMZ FRENTE AO DEDNPP. | 38 |
| FIGURA 14- ESTRUTURAS DAS ESPÉCIES ENVOLVIDAS NESSE ESTUDO. | 40 |
| FIGURA 15- POSSIBILIDADES REACIONAIS ENTRE MPT E X-MEI. | 46 |
| FIGURA 16- ESQUEMA DAS REAÇÕES DE HIDRÓLISE ALCALINA DO MPT E EPO. | 47 |
| FIGURA 17- ESPECTROS CONSECUTIVOS DE UV-Vis DO (A) EPO E (C) MPT E PRIMEIRO E ÚLTIMO ESPECTRO DA REAÇÃO DE HIDRÓLISE ALCALINA DO (B) EPO E (D) MPT, OBTIDOS A 60°C; [MPT]=10 ⁻⁵ mol.L ⁻¹ ; [EPO]=10 ⁻⁶ mol.L ⁻¹ ; [NaHCO ₃]= 0,01 mol.L ⁻¹ e pH 10,0. | 48 |
| FIGURA 18- PERFIL CINÉTICO OBTIDO PARA AS REAÇÕES DE HIDRÓLISE ALCALINA DO (A) EPO E (B) MPT, OBTIDOS A 60°C; [MPT]=10 ⁻⁵ mol.L ⁻¹ ; [EPO]=10 ⁻⁶ mol.L ⁻¹ ; [NaHCO ₃]= 0,01 mol.L ⁻¹ e pH 10,0. AS LINHAS SÓLIDAS CORRESPONDEM AOS AJUSTES OBTIDOS UTILIZANDO A EQUAÇÃO 4 (PRODUTO- PNP) E EQUAÇÃO 2 (REAGENTE- EPO E MPT). | 49 |
| FIGURA 19- ESPECTROS CONSECUTIVOS DE UV-Vis DO (A) EPO E (C) MPT NA REAÇÃO COM 4(5)-MEI; OS GRÁFICOS (B) E (D) CORRESPONDEM AOS PRIMEIROS E ÚLTIMOS ESPECTROS OBTIDOS PARA ESSAS REAÇÕES DO EPO E MPT, RESPECTIVAMENTE. [4(5)-MEI]=0,2 mol.L ⁻¹ ; [MPT]=10 ⁻⁵ mol.L ⁻¹ ; [EPO]=10 ⁻⁶ mol.L ⁻¹ ; Ph 10,0 E T=60°C. | 51 |
| FIGURA 20- PERFIS CINÉTICOS DAS REAÇÕES DO EPO (A E B) E MPT (C, D, E) COM 4(5)-MEI. AS LINHAS SÓLIDAS CORRESPONDEM AOS AJUSTES CINÉTICOS OBTIDOS UTILIZANDO A EQUAÇÃO 4 (PRODUTO- PNP) E A EQUAÇÃO 2 (REAGENTE- EPO E MPT). [4(5)-MEI]=0,2 mol.L ⁻¹ ; [MPT]=10 ⁻⁵ mol.L ⁻¹ ;[EPO]=10 ⁻⁶ mol.L ⁻¹ ; pH 10,0 E T=60°C. | 52 |

| | |
|--|----|
| FIGURA 21- ESQUEMA PROPOSTO DOS POSSÍVEIS CAMINHOS DE REAÇÃO DO MPT COM O 4(5)-MEI. | 54 |
| FIGURA 22- GRÁFICO DAS CONSTANTES DE VELOCIDADE EM FUNÇÃO DA CONCENTRAÇÃO DO 4(5)-MEI, OBTIDAS ATRAVÉS DOS AJUSTES CINÉTICOS PARA PRODUTO (EQUAÇÃO 4). [MPT]=10 ⁻⁵ mol.L ⁻¹ ; pH 10,0 E T=60°C. | 55 |
| FIGURA 23- ESQUEMA REACIONAL DO 4(5)-MEI COM MPT, CONSIDERANDO TODAS AS CONTRIBUIÇÕES EM k _{obs} | 56 |
| FIGURA 24- PERFIS DE pH OBTIDOS PARA A REAÇÃO DO MPT COM 4(5)-MEI ATRAVÉS DO MONITORAMENTO DA FORMAÇÃO DOS PRODUTOS EM (A) 311 nm E (B) 400 nm. A LINHA EM VERMELHO CORRESPONDE AO AJUSTE OBTIDO COM A EQUAÇÃO 5. T 60°C, [4(5)-MEI]=0,1 mol.L ⁻¹ ; [MPT]=10 ⁻⁵ mol.L ⁻¹ | 57 |
| FIGURA 25- RELAÇÃO ENTRE A PORCENTAGEM DE PNP E O pH PARA O 4(5)-MEI NA REAÇÃO COM MPT. [MPT]=10 ⁻⁵ mol.L ⁻¹ ; [4(5)MEI]=0,1 mol.L ⁻¹ ; T=60°C. | 59 |
| FIGURA 26- PERFIS DE ABSORBÂNCIA vs. COMPRIMENTO DE ONDA DA REAÇÃO DO MPT com (A) 4(5)-MEI, (B) 1-MEI, (C) 2-MEI E (D) IMZ. [x-MEI]=0,5 mol.L ⁻¹ ; [MPT]=10 ⁻⁵ mol.L ⁻¹ ; pH 10,0, E T=60°C. | 60 |
| FIGURA 27- PRIMEIROS E ÚLTIMOS ESPECTROS PARA REAÇÃO DO MPT COM (A) 4(5)-MEI, (B) 1-MEI, (C) 2-MEI E (D) IMZ. [x-MEI]=0,5 mol.L ⁻¹ ; [MPT]=10 ⁻⁵ mol.L ⁻¹ ; pH 10,0, E T=60°C. | 61 |
| FIGURA 28- CONSTANTES DE VELOCIDADE DE PESUDO-PRIMEIRA ORDEM PARA ATAQUE AO C (311 nm) E ATAQUE AO P (400 nm) PARA OS x-MEI AVALIADOS. [x-MEI]=0,1 mol.L ⁻¹ ; [MPT]=10 ⁻⁵ mol.L ⁻¹ ; pH 10,0, E T=60°C. | 63 |
| FIGURA 29- RELAÇÃO ENTRE O pK _{aH} DE CADA x-MEI E O LOG k _N ^{DMPT} | 65 |
| FIGURA 30- RELAÇÃO ENTRE O pK _{aH} DE CADA x-MEI E A % DE ATAQUE AO P E AO C NA REAÇÃO COM MPT. | 66 |
| FIGURA 31- ESPECTROS CONSECUTIVOS DE RMN de ³¹ P DA REAÇÃO DO MPT com 4(5)-MEI. ([MPT]=1x10 ⁻⁵ mol.L ⁻¹ ; [4(5)-MEI]=0,2 mol.L ⁻¹ ; 200 MHz; CD ₃ /CN 50:50; Capilar H ₃ PO ₄ ; pD 10,0, E T=60°C). | 67 |
| FIGURA 32- ESPECTROS CONSECUTIVOS DE RMN de ¹ H DA REAÇÃO DO MPT COM 4(5)-MEI. (A) AMPLIAÇÃO DA REGIÃO δH 8,7-6,5; (B) | |

AMPLIAÇÃO DA REGIÃO δ H 5,2-3,1 E (C) AMPLIAÇÃO DA REGIÃO δ H 2,0-0,0. ([MPT]= 1×10^{-5} mol.L⁻¹; [4(5)-MEI]=0,2 mol.L⁻¹; 200 MHz; CD₃/CN 50:50; pD 10.....69

FIGURA 33- ESPECTROS CONSECUTIVOS DE RMN de ³¹P DA REAÇÃO DO MPT COM 2-MEI ([MPT]= 1×10^{-5} mol.L⁻¹; [2-MEI]=0,2 mol.L⁻¹; 200 MHz; CD₃/CN 50:50; Capilar H₃PO₄; pD 10,0, E T=60°C).....70

FIGURA 34- ESPECTROS CONSECUTIVOS DE RMN de ¹H DA REAÇÃO DO MPT COM 2-MEI. (A) AMPLIAÇÃO DA REGIÃO δ H 8,6-6,9; (B) AMPLIAÇÃO DA REGIÃO δ H 4,5-0,0. ([MPT]= 1×10^{-5} mol.L⁻¹; [2-MEI]=0,2 mol.L⁻¹; 200 MHz; CD₃/CN 50:50; pD 10,0, E T=60°C).....72

LISTA DE ABREVIATURAS OU SIGLAS

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária
DDT - Dicloro-Difenil-Tricloroetano
DEDNPP - dietil-2,4-dinitrofenil-fosfato
DEDNPSP - dietil-2,4-dinitrofenil-tiofosfato
DMPT - ácido-O-metil-O-paranitrofenil-tiofosfato
DNPRT - derivado de ácido tiofosfórico
DZN - Diazinon
DZO - Diazoxon
EM - Espectrometria de Massas
EPO - Paraoxon
EPT - Paration
IMZ - Imidazol
IMZ-P - Imidazol fosforilado
MPT - Metil-paration
PNP - p-nitrofenolato
RLEL - Relações Lineares de Energia Livre
RMN - Ressonância Magnética Nuclear
OP's - Organofosforados
OMS - Organização Mundial de Saúde
OPCW - Organisation for Prohibition of Chemical Weapons
OTP's - Organotiofosforados
PARA - Programa Análise de Resíduos de Agrotóxicos em Alimentos
UV-Vis - Ultravioleta-Visível
x-MEI - Derivados metilados do imidazol
1-MEI - 1- metilimidazol
2-MEI -2- metilimidazol
4(5)-MEI - 4(5)- metilimidazol

LISTA DE SÍMBOLOS

- A_0 - Absorbância inicial
 A_i - Absorbância no infinito
 A_{prod} - Absorbância dos produtos
 A_{reag} - Absorbância dos reagentes
Abs - Absorbância
 A_N - Caminho associativo no Diagrama de More O'Ferrall Jencks
 $A_N D_N$ - Caminho concertado no Diagrama de More O'Ferrall Jencks
DCI - Cloreto de deutério
 D_N - Caminho dissociativo no Diagrama de More O'Ferrall Jencks
 D_2O - Monóxido de didutério
 δ_P - Deslocamento químico de fósforo
HCl - Ácido clorídrico
 H_3PO_4 - Ácido fosfórico
 I_f - Intermediário pentacoordenado fosforano
 I_m - Íon metafosfato
 k_O - Taxa de velocidade na reação com OP tipo PO
 k_S - Taxa de velocidade na reação com OP tipo PS
 k_{obs} - Constante de velocidade de pseudo-primeira ordem
 k_N - Constante de velocidade de segunda ordem
 λ_{max} - Comprimento de onda máximo
 $NaHCO_3$ - Bicarbonato de sódio
NaOD - Deuteróxido de sódio
NaOH - Hidróxido de sódio
Nu - Nucleófilo
 ^-OH - Íon hidróxido
pD - Potencial deuteriônico
pH - Potencial hidrogeniônico
 ^{31}P RMN - RMN de ^{31}P fósforo
ppm - partes por milhão
pKa - constante de acidez
TMSP-*d*4 - Ácido trimetilsililpropanóico

SUMÁRIO

| | |
|--|-----------|
| 1 INTRODUÇÃO | 18 |
| 1.1 AGROTÓXICOS E OS OP'S | 19 |
| 1.1.1 Um breve panorama do seu uso e dos riscos associados | 19 |
| 1.1.2 OP's: histórico e sua estrutura química..... | 24 |
| 1.1.3 As reações químicas com OP's | 26 |
| 1.2 IMIDAZOL | 30 |
| 1.3 DERIVADOS METILADOS DO IMIDAZOL | 35 |
| 2 JUSTIFICATIVA | 39 |
| 3 OBJETIVOS | 40 |
| 3.1 OBJETIVO GERAL | 40 |
| 3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS | 40 |
| 4 METODOLOGIA | 41 |
| 4.1 MATERIAIS | 41 |
| 4.2 ESTUDOS CINÉTICOS..... | 41 |
| 4.3 ACOMPANHAMENTO DA REAÇÃO POR RMN | 43 |
| 5 RESULTADOS E DISCUSSÕES | 45 |
| 5.1 ESTUDOS CINÉTICOS: REAÇÃO DO MPT COM X-MEI | 45 |
| 5.1.1 HIDRÓLISE ALCALINA..... | 46 |
| 5.1.2 CASO DO 4(5)-MEI..... | 50 |
| 5.1.3 DEMAIS DERIVADOS METILADOS DO IMZ | 60 |
| 5.2 ESTUDO MECANÍSTICO POR RMN DA REAÇÃO DO MPT COM X-MEI..... | 67 |
| 6 CONSIDERAÇÕES FINAIS | 74 |
| REFERÊNCIAS | 76 |

1 INTRODUÇÃO

O Brasil ocupa uma posição bastante competitiva no cenário do agronegócio mundial,¹ contudo, a produção agrícola brasileira é baseada no cultivo das monoculturas, sendo majoritariamente constituídas de sementes geneticamente modificadas. Isso aumenta a dependência em relação aos pesticidas e fertilizantes químicos, uma vez que esse tipo de processo leva à uma maior resistência das pragas e também ao empobrecimento do solo.^{1,2}

O uso de insumos químicos na agricultura brasileira foi incentivado a partir de 1975, quando o então presidente Ernesto Geisel criou o Plano Nacional de Defensivos Agrícolas, que implementava uma série de benefícios fiscais e incentivos financeiros para que as indústrias de produtos químicos que estivessem implantadas no país pudessem tornar-se mais competitivas frente à importação desses produtos.^{2,3} Outras medidas posteriores condicionaram o crédito rural à utilização de insumos químicos e corroboraram para o fortalecimento desse modelo de produção utilizado até hoje, e que torna o país o maior consumidor mundial de agrotóxicos.²

Em contrapartida, no início da década de 60 nos Estados Unidos, a discussão sobre o impacto no uso de pesticidas se iniciava com o lançamento do livro *Primavera Silenciosa*, da bióloga marinha Rachel Carson, obra essa que é considerada a pedra fundamental na luta pelo meio ambiente.^{2,4}

Havia, ali, um estranho silêncio. Os pássaros, por exemplo – para onde é que tinham ido? Muita gente falava deles, confusa e inquieta. Os postos de alimentação, nos quintais, estavam desertos. Os poucos pássaros que por qualquer lado se vissem estavam moribundos: tremiam violentamente e não podiam voar. Aquela era uma primavera sem vozes... (Rachel Carson, *Silent Spring*, 1962).

Utilizando uma linguagem mais usual, mas alicerçada em conhecimento científico, a obra traz à tona a discussão sobre os malefícios do uso de agrotóxicos, levando ao conhecimento de todos o direito à informação sobre aquilo que é lançado pela indústria química de forma tão imprudente.⁴

Dez anos após o lançamento de *Primavera Silenciosa* foi realizada a I Conferência das Nações Unidas sobre Meio Ambiente e Desenvolvimento, na Suécia, na cidade de Estocolmo, que teve como decorrência a criação do Programa das Nações Unidas para o Ambiente, com o objetivo de promover a sustentabilidade

dos recursos naturais. Vinte anos após, o Brasil sedia a ECO-92 (1992), gerando importantes documentos oficiais, como a Agenda 21, que possui em seu conteúdo um capítulo destinado à avaliação e riscos de produtos químicos.^{2,4} Mais recentemente, na Rio + 20 (2012), Conferência das Nações Unidas sobre Desenvolvimento Sustentável, realizada 50 anos depois do lançamento de Primavera Silenciosa, foi reconhecido o crescimento acelerado da produção de pesticidas, e exposta a necessidade de uma gestão apropriada com relação a esses produtos, principalmente nos países em desenvolvimento.^{2,4} Uma decorrência dessa mobilização em favor do ambiente foi o surgimento de diferentes acordos ambientais multilaterais que tratam do tema da segurança química, para diversos produtos químicos, entre eles os pesticidas e as armas de guerra química. Dentre esses importantes acordos ambientais foi instituída a Organisation for Prohibition of Chemical Weapons (Organização para Proibição de Armas Químicas-OPCW), que está em vigor em 87 países e busca um mundo livre das ameaças das armas químicas. Vale ressaltar que as estruturas químicas desses agentes de guerra são bastante semelhantes às estruturas dos agrotóxicos da classe dos organofosforados (OP's), para as quais a detoxificação segura e eficaz também é fundamental. Em ambos os casos se faz muito importante entender como as reações químicas desses compostos ocorrem, uma vez que são altamente persistentes no ambiente. Dessa forma, compreender a reatividade dessas espécies frente a diferentes condições reacionais e diferentes reagentes é uma estratégia efetiva para se obter processos de neutralização que permitam levar a formação de produtos menos tóxicos, ou idealmente, atóxicos. Vale lembrar que ainda hoje estoques de agrotóxicos e armas químicas (mesmo sendo proibidos) são encontrados, e é de fundamental importância encontrar formas de garantir a segurança da sociedade como um todo.

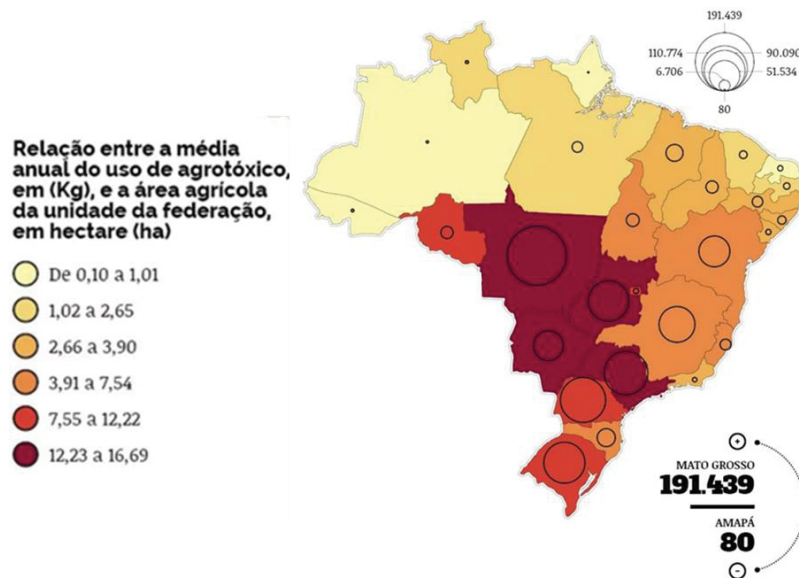
1.1 AGROTÓXICOS E OS OP'S

1.1.1 Um breve panorama do seu uso e dos riscos associados

Como já dito anteriormente, o Brasil é um dos maiores consumidores mundiais de agrotóxicos. Dados do ano de 2015 apontam que para as 21 culturas predominantes no Brasil há 71,2 milhões de hectares plantados, nos quais predominam a soja, o milho e a cana-de-açúcar, que representam juntos 76% do

total plantado. Para essas 21 culturas foram utilizados no período desse ano de 2015 cerca de 899 milhões de litros de pesticidas.⁵ Para a cultura da soja, que corresponde a 40,6% do total de variedades plantado, existem 150 pesticidas diferentes registrados e um consumo médio de 17,7 litros de agrotóxico por hectare plantado. Ressaltando que desses 150 produtos utilizados, 33 são proibidos na União Européia.⁶ Os estados de Mato Grosso, Paraná e Rio Grande do Sul se destacam no uso desses agrotóxicos, e a FIGURA 1 apresenta a média anual do uso de agrotóxicos (em tonelada) entre os anos de 2012 e 2014.⁶

FIGURA 1- MÉDIA ANUAL DO USO DE AGROTÓXICOS (EM TONELADAS) E QUANTIDADE DO USO DE AGROTÓXICOS POR HECTARE PLANTADO.

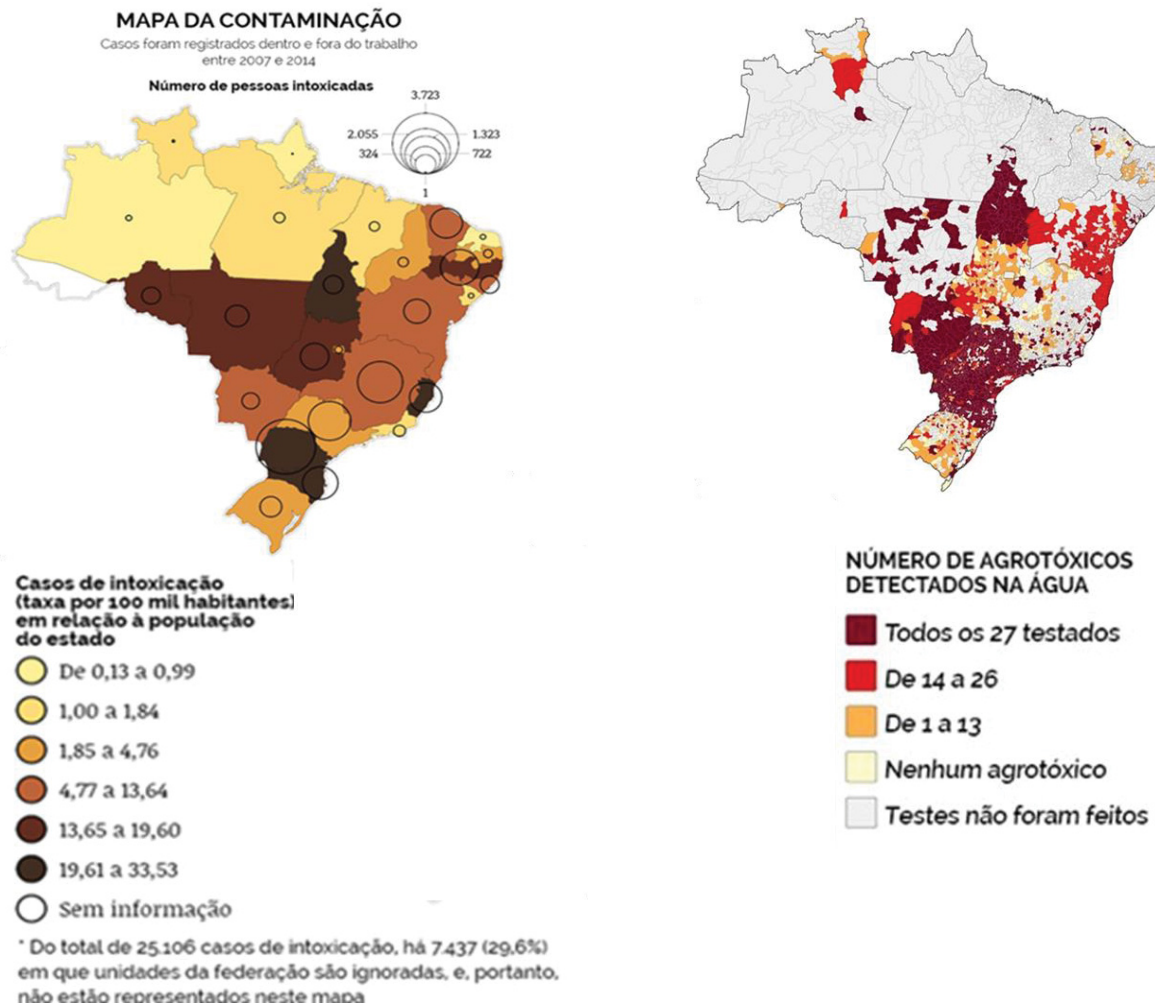


FONTE: Adaptado de BOMBARDI (2017).⁶

O círculo preto sobre cada estado indica a quantidade de agrotóxicos utilizada em toneladas, sendo que os diferentes tamanhos desse círculo são relacionados ao uso de quantidades maiores ou menores de agrotóxicos. Nota-se que o estado do Mato Grosso corresponde a uma utilização de 191.439 ton de pesticidas, a maior quantidade utilizada por estado por hectare no país. É interessante observar, que as mesmas regiões apresentam a maior parte dos casos de intoxicação no país, bem como também de redes de abastecimento de águas contaminadas por essas substâncias tóxicas, o que pode ser observado na FIGURA 2.⁶ Nota-se aqui o destaque para o estado do Paraná, que possui a maior quantidade de casos de intoxicação, cerca de 3.723 casos, equivalendo a uma taxa de aproximadamente

29,61 a 33,63 casos para cada 100 mil habitantes. Além disso, em sua água de abastecimento foram encontrados 27 dos 27 pesticidas testados.⁶

FIGURA 2- NÚMERO DE PESSOAS INTOXICADAS POR REGIÃO E MAPA DA CONTAMINAÇÃO DA ÁGUA DE ABASTECIMENTO.



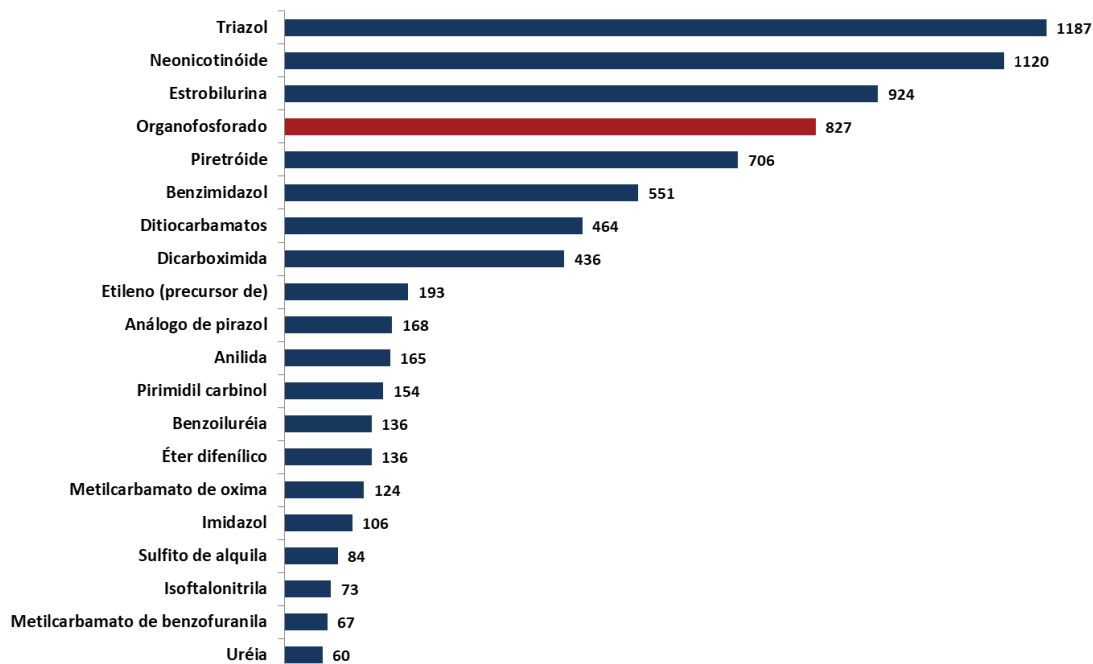
FONTE: Adaptado de BOMBARDI (2017).⁶

Diversos são os riscos à saúde pela ingestão desses pesticidas por contaminação em água e alimentos, como, por exemplo, distúrbios endócrinos, neurológicos, malformação congênita, mal de Parkinson e até mesmo câncer. Estudo recente apontou que quanto maior o consumo de agrotóxicos, mais cresce o coeficiente médio de correlação obtido entre o uso de pesticida e problemas relativos à saúde.⁵ Os coeficientes obtidos para intoxicação aguda, subaguda (malformação fetal) e crônica (câncer infanto-juvenil), foram de 13,2%, 14% e 17%, respectivamente. Esses coeficientes foram obtidos levando-se em conta indicadores

de uso de agrotóxicos para o estado do Mato Grosso, que é o estado com maior utilização de pesticidas por área plantada.⁵ Além disso, de acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS) os OP's são responsáveis por cerca de 3 milhões de casos de intoxicações anuais no mundo todo. Vale ressaltar que de acordo com estimativas, para cada 1 caso notificado há pelo menos 50 casos que não foram comunicados.^{1,7,8} Tal fato pode ser justificado pela falta de um sistema apropriado de registro no qual se possa identificar especificamente qual foi o agrotóxico bem como o tipo de exposição, crônica ou aguda.⁴⁻⁶ Ademais, o meio ambiente também é severamente afetado em razão do uso desses compostos. Quando aplicados na região de interesse eles não se restringem a ela, volatilizando, lixiviando e contaminando assim o lençol freático, o ar e os alimentos, tornando evidente que não há qualquer garantia de segurança no seu uso.⁴

O conhecimento acerca desses riscos se torna importante à medida que o Brasil tem se tornado mais flexível no que diz respeito à liberação do uso dessas substâncias. Dados de novembro de 2019 apontam a liberação de 475 novos produtos, dentre eles dois princípios ativos novos e 55 genéricos, além de novas formulações de produtos já existentes. As liberações no ano de 2020 continuam em ritmo acelerado, sendo de 150 novos registros apenas até o mês de maio, número que já supera o ano de 2019 para o mesmo período.⁹ De acordo com o Programa de Análise de Resíduos de Agrotóxicos em Alimentos, descrito no relatório PARA 2017-2018, realizado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), os pesticidas da classe dos OP's foram detectados entre os casos de maiores irregularidades, o que pode ser observado no gráfico apresentado na FIGURA 3, onde se observa o número de 827 detecções irregulares de OP's. Foram avaliados 270 agrotóxicos em 30,86% dos alimentos de origem vegetal consumidos no Brasil, totalizando 4616 amostras, sendo que em 23% dessas amostras foram detectadas irregularidades.¹⁰

FIGURA 3-DETECÇÕES IRREGULARES, POR GRUPO QUÍMICO, CONSIDERANDO O NÚMERO DE DETECÇÕES POR GRUPO SUPERIOR A 60.



FONTE: Adaptado de ANVISA (RELATÓRIO PARA (2020)).¹⁰

Ainda de acordo com o relatório PARA, foram retirados do mercado o endossulfam, triclofom, metamidofós, procloraz, frato, carbofurano e a parationa metílica. Foram mantidos, mas com restrições o acefato e o fosmete, e estão em reavaliação o glifosato e a abamectina. Além disso, em 2019, foram selecionados para reavaliação o carbendazim, epoxiconazol, procimidona, clorpirifós, linurom e clorotalonil.¹⁰ Vale ressaltar que mesmo proibidos alguns desses OP's ainda tem seu uso detectado. É importante lembrar, por exemplo, que no âmbito de uma possível contaminação ambiental esses pesticidas são persistentes e de difícil degradação natural. Além disso, seu mecanismo de ação tóxica não se restringe ao seu alvo, mas também em organismos similares, causando danos à biodiversidade e à saúde dos ecossistemas.¹¹ Ademais, a exposição excessiva e o uso inadequado desses compostos são os principais motivos de milhares de casos de intoxicação humana, dentro do trabalho e fora dele, de trabalhadores e suas famílias.^{6,11} Nesse sentido, conhecer a relação entre estrutura e reatividade através de estudos cinéticos e mecanísticos é uma estratégia poderosa para sua detoxificação, no intuito de promover a segurança química relacionada a esses compostos, diminuindo ou, se possível, eliminando a toxicidade dos mesmos. Assim, esforços no sentido de projetar catalisadores e reações para que possa detectar essas substâncias (em solos, águas, alimentos), monitorá-las com segurança e detoxificá-

las com eficiência, é uma forma de garantir segurança à sociedade. Lembrando que devido à semelhança estrutural entre esses pesticidas OP's e as armas de guerra química, esses estudos acerca de detecção, monitoramento e detoxificação podem ser estendidos para armas químicas, e assim se fazem de extrema importância também nesse contexto.

1.1.2 OP's: histórico e sua estrutura química

O uso dos OP's na agricultura é intenso e justificado porque esses pesticidas agem sobre um amplo espectro de atividade e custo relativamente baixo, e quando utilizados sob técnicas seguras de aplicação e manuseio leva a um aumento na produtividade de alimentos.^{1,4} Esses compostos são comumente utilizados na agricultura e também na saúde pública no controle de vetores de doenças, porém como já afirmado anteriormente, não são tóxicos apenas ao seu organismo alvo.² A história do desenvolvimento desses compostos OP's está intimamente ligada ao surgimento das armas de guerra química, e isso vai muito além de uma coincidência. Os agrotóxicos mais antigos eram compostos por substâncias inorgânicas, como enxofre, arsênio e cobre, por exemplo, que são bastante tóxicos e foram utilizados somente até o início do século XX, quando foram descobertos os organoclorados. Esses pesticidas de segunda geração tinham como exemplo mais importante o DDT (Dicloro-Difenil-Tricloroetano), que foi intensamente utilizado até a década de 60, quando o livro de Rachel Carson¹² foi lançado e abriu as discussões acerca do uso irrestrito dessas substâncias, levando ao banimento do uso do DDT em diferentes países.

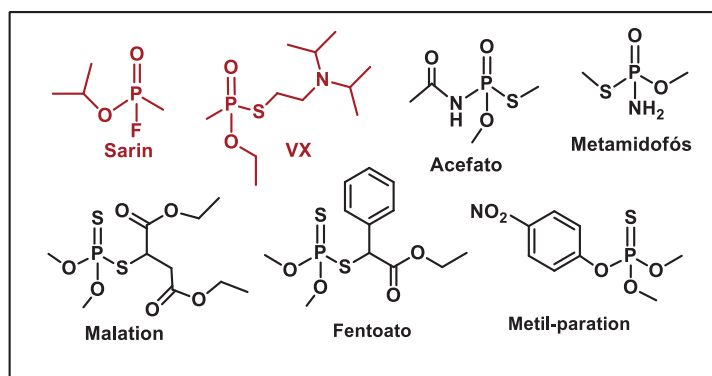
Os compostos a base de cloro (como o gás cloro e o gás mostarda) também foram as primeiras armas químicas utilizadas em batalha, durante a Primeira Guerra Mundial. Esses compostos eram agentes irritantes simples, que logo deram vez aos compostos OP's, que apresentam um modo de ação bem mais sofisticado. Esses compostos OP's foram desenvolvidos pelos alemães no período da Segunda Guerra Mundial com o objetivo de serem utilizados como armas químicas devido a sua elevada toxicidade, baixo custo e fácil obtenção.^{7,13} Entretanto, não foram utilizados durante a segunda guerra mundial para esse fim, porém, existem relatos recentes de seu uso como agentes de guerra química. Podem ser citados como exemplo o uso de armas químicas contra o Irã pelo governo iraquiano (1984-86); os ataques em

Osaka, Matsumoto e Tóquio utilizando gás sarin e VX (1994-1995)¹⁴; o uso do gás sarin na guerra civil da Síria (2012)¹⁵ e no Reino Unido a suspeita morte de um ex-espião russo e sua filha utilizando o agente neurotóxico Novichok (2018).¹⁶ É preciso destacar que apesar de proibidos, estoques e ogivas desses compostos ainda podem ser encontrados. Vale ressaltar também que alguns países não assinaram a Convenção de Armas Químicas da OPCW,⁷ o que constitui uma séria ameaça mesmo nos tempos de hoje, haja vista a possibilidade de utilização desses OP's em conflitos bélicos ou ataques terroristas, como os exemplos já citados.

É correto dizer então que esses compostos OP's substituíram as armas de guerra baseadas em cloro e também os pesticidas da classe dos organoclorados, como o DDT. O conhecimento adquirido com a síntese desses compostos para fim de armas de guerra química possibilitou o desenvolvimento de substâncias que possuem o mesmo mecanismo de ação, inibindo a enzima acetilcolinesterase, mas que foram projetados de forma a serem menos tóxicos a humanos, possibilitando seu uso como pesticidas.¹⁷ Assim, é evidente a busca por antídotos eficientes, meios de detecção, monitoramento e da detoxificação segura desses compostos. A queima dessas substâncias nem sempre leva a produtos menos perigosos, podendo, por exemplo, gerar liberação de gases corrosivos e tóxicos.^{16,17}

Dessa forma, a semelhança estrutural das armas químicas com os pesticidas não é ao acaso, visto que eles possuem características bastante parecidas e fazem parte da classe dos ésteres de fosfato. Alguns exemplos de estruturas podem ser observados na FIGURA 4, na qual sarin e VX são armas químicas e as demais apresentam algumas estruturas referentes a pesticidas comumente utilizados.

FIGURA 4- REPRESENTAÇÃO DAS ESTRUTURAS QUÍMICAS DOS AGENTES DE GUERRA SARIN E VX E COMPOSTOS OP's UTILIZADOS COMO PESTICIDAS.

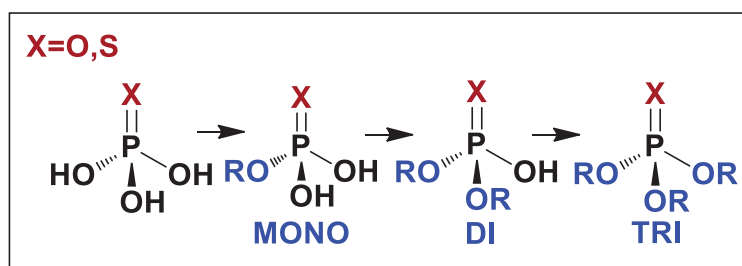


FONTE: O autor (2020).

1.1.3 As reações químicas com OP's

Os compostos OP's são ésteres derivados de ácido fosfórico (H_3PO_4) onde o fósforo é o elemento central. Esse átomo de fósforo pode estar duplamente ligado ao átomo de O ou S, formando um grupo fosforila ou tiosforila, respectivamente. Quando grupos alquílicos ou arílicos substituem os grupos OH do ácido esses ésteres são então classificados de acordo com o grau de substituição, e podem ser mono-, di- ou triésteres (FIGURA 5).¹⁸

FIGURA 5- ESTRUTURA DO ÁCIDO FOSFÓRICO, ÁCIDO TIOFOSFÓRICO E SEUS ÉSTERES DERIVADOS MONO, DI E TRISSUBSTITUÍDOS.



FONTE: O autor (2020).

Uma importante característica desses compostos é a elevada estabilidade das ligações P-O o que torna bastante difícil e lenta a clivagem dessas ligações¹⁹, justificando a busca por catalisadores que sejam capazes de promover e acelerar essas reações. Em sistemas biológicos, por exemplo, o $t_{1/2}$ para a hidrólise espontânea dos diésteres de fosfato presentes na estrutura do RNA e do DNA pode passar dos 13 milhões de anos.^{20,21} Entre os ésteres de fosfato mono-, di- e trissubstituídos, o triéster trimetil fosfato é o que apresenta o menor $t_{1/2}$, sendo de cerca de 11 anos, evidenciando que mesmo sendo o mais reativo entre eles, ainda assim possui uma alta estabilidade.²⁰⁻²² Tal característica foi determinante para o uso desses compostos OP's no desenvolvimento das armas de guerra química e dos pesticidas, uma vez que essa estabilidade confere a esses compostos persistência e resistência a modificações químicas causadas pelo ambiente natural.¹⁹

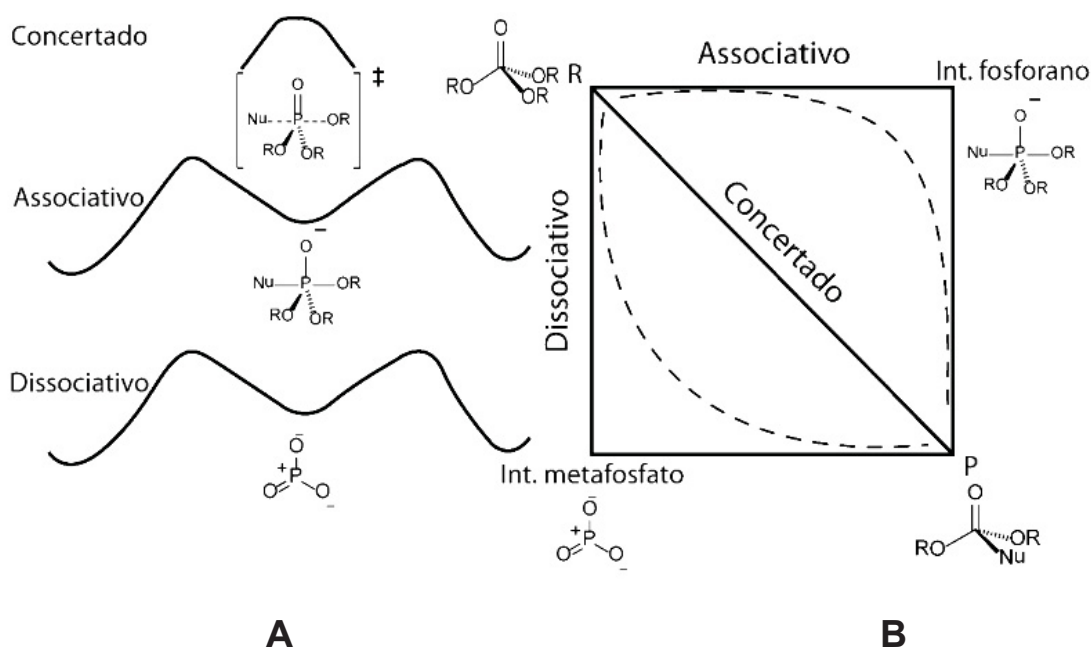
Assim, estudar a hidrólise desses ésteres é de fato muito importante quando se visa a detoxificação dessas moléculas, uma vez que o caminho de hidrólise passa pela quebra da ligação P-O, levando, na maioria das vezes, a produtos menos tóxicos. Entretanto, para que se promova a detoxificação desses compostos, estudar

e entender os mecanismos de reação mais favoráveis para essas moléculas ajuda a prever quais seriam as possíveis reações paralelas e produtos formados, o que é fundamental quando se objetiva promover a segurança química.

A hidrólise dos ésteres de fosfato pode ocorrer via ataque ao átomo de fósforo ou de carbono: pela quebra da ligação C-O, favorecida em pH mais baixo e com melhores grupos de saída; ou pela quebra da ligação P-O pelo ataque nucleofílico no átomo de fósforo central, deslocando o álcool ou alcóxido, e que ocorre preferencialmente em meio básico.^{18,21,23,24} A velocidade de hidrólise para os triésteres é superior aos ésteres mono- e dissustituídos, e tal fato pode ser atribuído à inexistência de oxigênio aniônico nos triésteres. Essa ausência leva a uma diminuição da repulsão eletrostática entre nucleófilo e o substrato, favorecendo a aproximação entre as espécies.^{23,24} Os mecanismos para a reação de hidrólise via quebra da ligação P-O variam de acordo com o grau de substituição do éster, mono-, di- ou trissustituído, podendo seguir por um caminho associativo, dissociativo ou concertado, típicos das reações de substituição nucleofílicas (FIGURA 6A).^{21,25-27} O mecanismo associativo consiste em um caminho de duas etapas, do tipo adição-eliminação (A_N+D_N), com formação de um intermediário pentacoordenado fosforano (I_f). A etapa determinante desse caminho é a formação da ligação com o nucleófilo. Já para o caminho dissociativo (D_N+A_N), a etapa determinante é aquela na qual ocorre a quebra da ligação com o grupo de saída e a liberação do íon metafosfato (I_m). Por estar positivamente carregado esse I_m é atacado então pelo nucleófilo. No caso do mecanismo concertado (A_ND_N) não há formação de intermediário, mas sim de um estado de transição sincrônico, no qual a adição do nucleófilo é concomitante à saída do grupo abandonador. Entretanto, diferentes fatores podem levar a variações nesses caminhos, como por exemplo, a natureza do grupo substituinte ou do nucleófilo. Essas variações também estão representadas nesse diagrama, no qual pode-se ver que um caminho pode ser concertado e possuir um caráter fortemente associativo ou dissociativo. No caso do caráter mais associativo o que se observa é a formação de um estado de transição mais fortemente ligado com o grupo de saída do que com o nucleófilo. Enquanto que um caráter mais dissociativo apresenta um estado de transição mais “solto”, no qual a formação da ligação com o nucleófilo está mais atrasada em relação à quebra da ligação com o grupo de saída. A preferência por um desses mecanismos varia de acordo com o grau de substituição do éster, mono-, di- ou trissustituído. Evidências apontam que para os

triésteres, por exemplo, a hidrólise tende a ocorrer por um caminho concertado e de caráter fortemente associativo, que aumenta com o aumento do grau de basicidade do grupo de saída.^{21,25,28}

FIGURA 6-POSSÍVEIS CAMINHOS PARA O ATAQUE DO NUCLEÓFILO (NU-) EM ÉSTERES DE FOSFATO. (A) ESQUEMAS EXEMPLIFICADOS PARA UM MONOÉSTER DE FOSFATO; (B) DIAGRAMA DE MORE O'FERRAL-JENCKS ILUSTRANDO AS COORDENADAS DE REAÇÃO EM RELAÇÃO AOS CAMINHOS APRESENTADOS EM (A), A ASSOCIATIVO (AN), DISSOCIATIVO (DN) E CONCERTADO. ONDE R (REAGENTE), P (PRODUTO), If E Im (INTERMEDIÁRIOS FOSFORANO E METAFOSFATO, RESPECTIVAMENTE).



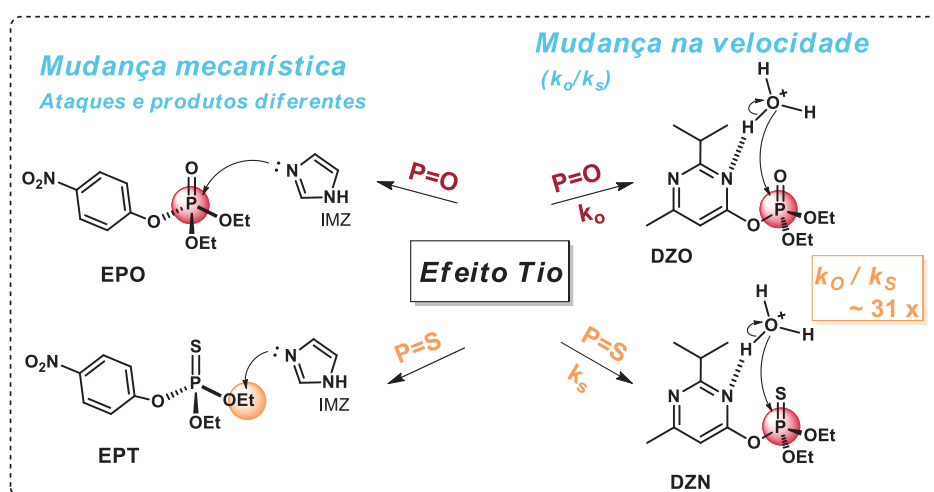
FONTE: SILVA (2017)²⁶.

Os ésteres de fosfato que possuem a ligação P=O são mais reativos do que aqueles que contêm a ligação P=S. Uma explicação possível se baseia nas eletronegatividades relativas a esses átomos, de 2,1, 2,5 e 3,5 para o fósforo, enxofre e oxigênio, respectivamente. Assim, a diferença entre os valores de eletronegatividade para essas ligações P=O e P=S torna mais polarizada a ligação entre fósforo e oxigênio, o que faz com que esse átomo de fósforo da ligação P=O seja mais eletrofílico em relação ao átomo de fósforo da ligação com o enxofre.²⁹ Esse "thio effect" (efeito tio, causado pela troca do átomo de oxigênio pelo de enxofre) leva a uma alteração na taxa de velocidade da reação, alterando assim a razão k_O/k_S (taxa de velocidade da reação com o OP tipo PO/taxa de velocidade da reação do OP tipo PS).³⁰ Além disso, afeta também os mecanismos das reações de

hidrólise desses compostos, que podem ser bastante diferentes em relação àqueles apresentados para os ésteres de fosfato derivados do ácido fosfórico. Quando se trata de meios reacionais ácidos, a tendência é que os mecanismos sejam análogos e o ataque ocorra no átomo de carbono alifático. Dessa forma, para ésteres contendo P=O e P=S, o grupo de saída é o ácido fosfórico e o ácido tiofosfórico, respectivamente.^{19,21} Entretanto, no caso do pesticida Diazinon, por exemplo, em meio ácido o ataque também ocorre no átomo de fósforo (FIGURA 7), assim como para o análogo P=O, o Diazoxon, levando apenas a mudanças na velocidade dessas reações. Contudo, quando em meio básico, onde o ataque preferencial é via átomo de fósforo para ésteres P=O, pode também ocorrer ataque nucleofílico aos grupos alquila para os ésteres derivados do ácido tiofosfórico.³¹ Resumidamente, no caso de não haver uma mudança mecanística decorrente da troca do átomo de oxigênio pelo átomo de enxofre, o efeito tio leva apenas a uma diminuição na velocidade da reação para o OP que contém o átomo de enxofre ligado ao fósforo central. Enquanto que, quando há alteração no mecanismo reacional esse efeito tio, ilustrado na FIGURA 7, pode levar a obtenção de diferentes produtos.

Ressaltando ainda, que quando o átomo de fósforo é o centro eletrofílico da reação, os possíveis mecanismos apresentados no Diagrama de More O'Ferrall-Jencks, na FIGURA 6, são análogos para os compostos que possuem o grupo P=S.

FIGURA 7- MUDANÇA MECANÍSTICA E MUDANÇA NA VELOCIDADE DECORRENTES DO EFEITO TIO EM REAÇÕES COM OP'S (P=O/P=S).



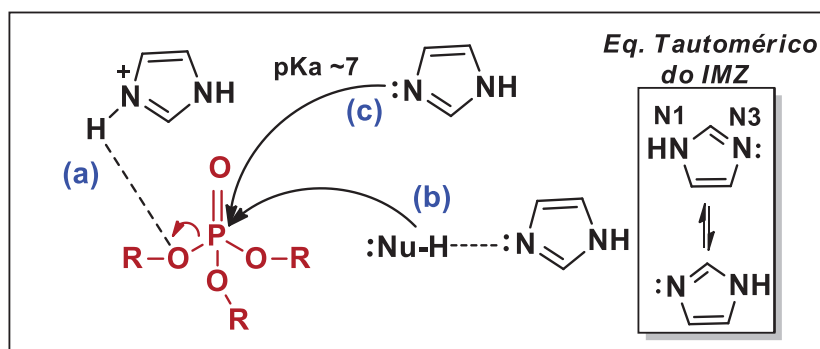
FONTE: Adaptado de SILVA (2020)³².

Com o objetivo de promover a reação de desfosforilação desses OP's e OTP's (organotiofosforados), diversos nucleófilos têm sido reportados na literatura, como por exemplo, reações com hidroxilamina e ácidos hidroxâmicos. Em estudo recente foram avaliadas as propriedades catalíticas de algumas oximas e, dentre elas, a 2-hidroxiimino-N-fenilacetamida na reação com Paraoxon (EPO) e DEDNPP (dietil 2,4-dinitrofenil fosfato), que levou a incrementos de 10^7 vezes em relação à reação de hidrólise espontânea desses OP's.¹³ Outra forma que tem se buscado para promover essas reações envolvem a mimetização dos sistemas biológicos, no qual enzimas são eficientes catalisadores desse processo, e nesse contexto o imidazol, além de ser uma molécula simples, vem se mostrando excelente catalisador para esse tipo de reação.^{21,25}

1.2 IMIDAZOL

O imidazol (IMZ) está presente no sítio ativo de diversas enzimas e exibe alta versatilidade. Ele pode atuar como: (a) catalisador ácido, quando está protonado e nesse caso contribui com o grupo de saída; (b) catalisador básico, auxiliando o ataque do nucleófilo estando desprotonado ou mesmo como o (c) próprio nucleófilo da reação, formando ligação covalente através de seu par de elétrons não ligantes, levando à um fosforamidato.^{21,25} A FIGURA 8 mostra um esquema dessas diferentes possibilidades de atuação em uma reação de desfosforilação, que são as responsáveis pela sua versatilidade. Ainda na FIGURA 8 pode-se observar que quando na sua forma neutra, na região de $pK_a \sim 7,0$, o IMZ possui um nitrogênio (N:) do tipo piridina, que atua como base, e o outro nitrogênio, do tipo pirrol (NH), que atua como ácido fraco.^{21,23,25} A presença desses nitrogênios com características diferenciadas entre si permite também um equilíbrio tautomérico do IMZ, também representado na FIGURA 8, formado por duas espécies idênticas, no qual há alternância entre as funções dos nitrogênios.²⁵

FIGURA 8- REPRESENTAÇÃO ESQUEMÁTICA DO EQUILÍBRIO TAUTOMÉRICO DO IMZ E DAS POSSIBILIDADES DE ATUAÇÃO DO IMIDAZOL COMO UM CATALISADOR (a) ÁCIDO, (b) BÁSICO E COMO (c) NUCLEÓFILO EM UMA REAÇÃO DE DESFOSFORILAÇÃO.



FONTE: Adaptado de ORTH (2011).²¹

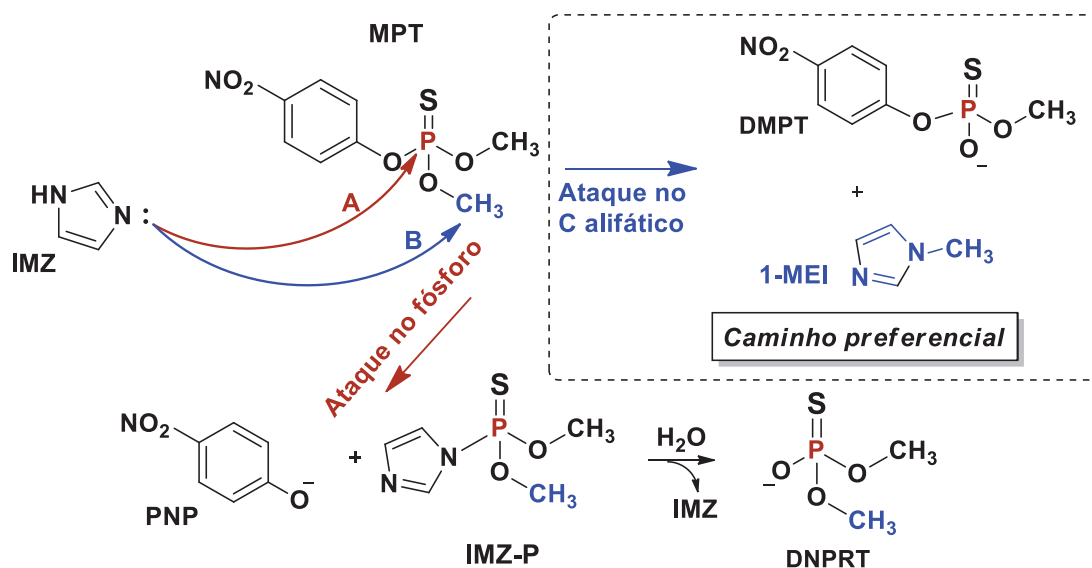
Todas as características acima citadas mostram a capacidade catalítica do IMZ para as reações de desfosforilação, como por exemplo, na degradação do pesticida Paraoxon para o qual houve um incremento de cerca de 10^6 vezes em relação a hidrólise espontânea desse pesticida.³³ Também tem sido reportada sua utilização na funcionalização de materiais como óxido de grafeno e casca de arroz. Esses materiais são posteriormente utilizados como catalisadores heterogêneos e podem ser utilizados para a detoxificação de OP's.^{34,35} Em todos esses casos, a reação ocorre via ataque nucleofílico pelo IMZ no átomo de fósforo do OP.

Entretanto, tem se observado que sutis alterações estruturais, tanto no substrato como no nucleófilo, podem levar a alterações no mecanismo da reação. Essas mudanças podem se referir à presença do grupo fosforila ou tiofosforila, bem como a diferentes grupos substituintes no OP, como grupos alifáticos ou aromáticos.³¹ No caso de OP's que possuem o grupo fosforila (P=O) o ataque preferencial ocorre no átomo de fósforo, quebrando a ligação P-O, levando à formação do intermediário imidazol fosforilado (IMZ-P)), que hidrolisa rapidamente em água levando aos produtos da sua hidrólise, o IMZ e o derivado de ácido fosfórico DNPRT. Entretanto, com OTP's (grupo P=S), estudo recente com metilparation (MPT) e IMZ²⁹ (FIGURA 9) constatou que o caminho preferencial não foi a quebra da ligação P-O. Nesse caso o caminho preferencial apontado por esse estudo, apresentado na FIGURA 9, foi o ataque via S_N2 ao carbono alifático, levando à metilação do imidazol com formação do 1-metilimidazol (1-MEI) e DMPT (ácido O-metil O-paranitrofenil tiofosfórico). A obtenção do 1-MEI como produto dessa reação foi algo bastante atípico e inesperado, não havendo resultado similar reportado na

literatura, excepcionalmente sob condições mais brandas, que não envolvem altas temperaturas e uso de solventes orgânicos. Essa mudança mecanística em relação ao análogo contendo o grupo P=O certamente fez questionar acerca da influência do efeito tio para a obtenção desses produtos de reação, uma vez que pouco se tem compreendido acerca desse efeito.

Vale ressaltar que para a reação do MPT com IMZ, o incremento na constante de velocidade foi da ordem de 10^5 em relação à hidrólise espontânea do pesticida, além de que o 1-MEI é um reagente bastante procurado, e assim, agrega valor a esse processo, pensando numa detoxificação em maior escala.²⁹

FIGURA 9- ESQUEMA DO CAMINHO DA REAÇÃO ENTRE IMZ E MPT (pH 8,0).

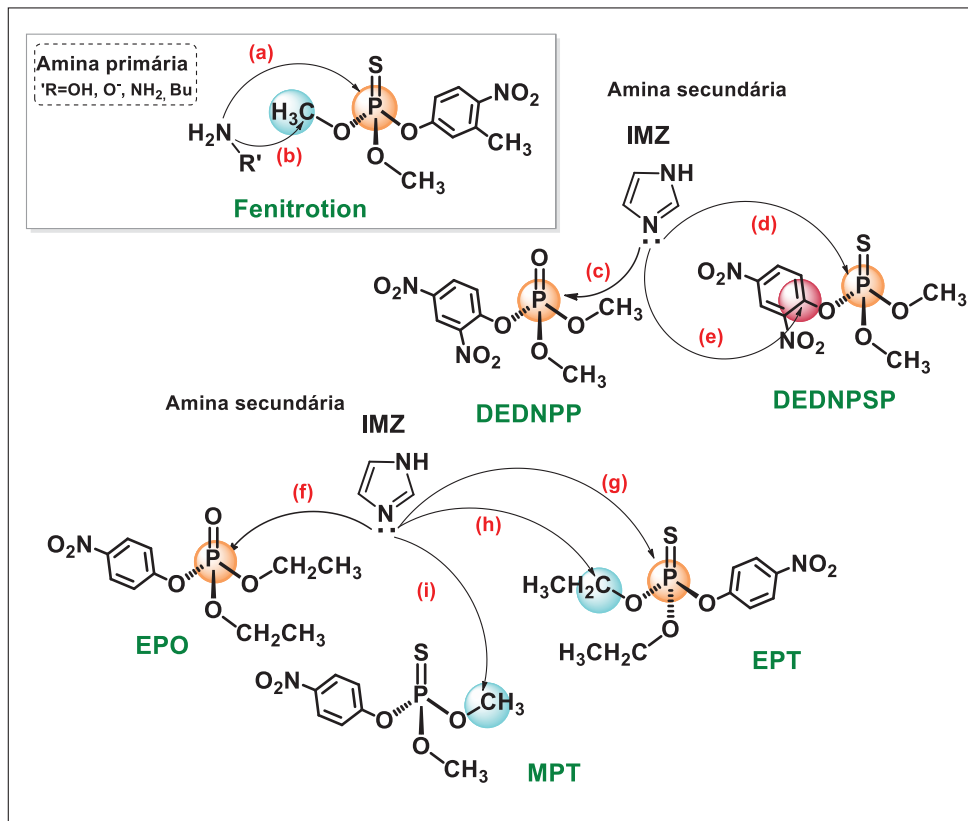


FONTE: Adaptado de SILVA (2011).²⁹

Além disso, mudanças na estrutura do nucleófilo também são bastante interessantes e levam a modificações no curso da reação. Algumas possibilidades estão sumarizadas na FIGURA 10, na qual pode se ver, por exemplo, que quando se trata de aminas primárias esses OTP's podem sofrer ataque no átomo de fósforo, além da possibilidade de ataque ao carbono alifático ((a) e (b)- FIGURA 10).³⁶ Entretanto, com aminas secundárias, como o IMZ, outros caminhos são possíveis. Na reação com o DEDNPP, o IMZ ataca exclusivamente no átomo de fósforo ((c)- FIGURA 10). Já com seu análogo tiofosforado, o dietil-2,4-dinitrofeniltiofosfato (DEDNPSP), para o qual Aguayo et al.³⁷ conduziram um estudo utilizando outras aminas secundárias (como piridina e aminas derivadas de fenol), foi observado que

nesse caso o mecanismo pode optar por outro caminho, atacando o átomo de fósforo e também o átomo de carbono aromático ((d) e (e)- FIGURA 10).^{29,37} Outra mudança mecanística peculiar é observada para o Paraoxon (EPO) e seu análogo tiofosforado Paration (EPT). Nesse caso, para a espécie contendo o grupo P=O (EPO), a reação com IMZ se dá exclusivamente no átomo de fósforo ((f)- FIGURA 10), indicando que quando há o grupo fosforila esse é o caminho preferencial.³³ Enquanto que para a espécie que contém o grupo tiofosforila (EPT) o ataque ao átomo de fósforo ocorre concomitantemente ao ataque ao carbono alifático ((g) e (h)- FIGURA 10), levando a um IMZ etilado.³¹ Ainda, vale lembrar que a reação entre MPT e IMZ leva à metilação do IMZ ((i)- FIGURA 10), mas no caso do EPT a sutil mudança de um grupo alquílico (metila para etila) faz com que a reação ocorra tanto no carbono alquílico quanto no fósforo. Tal fato aponta a importância do estudo acerca das reatividades dessas moléculas, uma vez que evidencia que um mesmo detoxificante não pode ser usado para OP's diferentes, pois pode não detoxificar de maneira eficiente se a reação ocorrer por um caminho que não leve a produtos menos tóxicos.

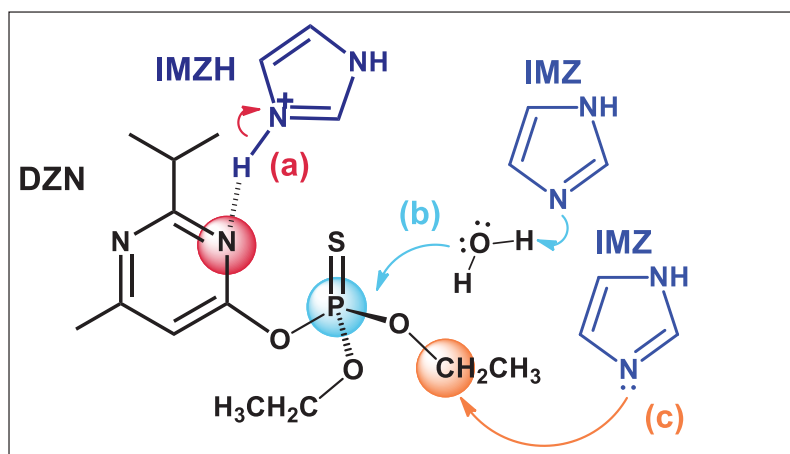
FIGURA 10- REPRESENTAÇÃO ESQUEMÁTICA DOS CAMINHOS POSSÍVEIS PARA A REAÇÃO DE AMINAS PRIMÁRIAS E SECUNDÁRIAS FRENTE À OP's (P=O) E OTP's (P=S).



FONTE: Adaptado de SILVA.^{29,31,33,36,37}

Todas essas possibilidades tornam clara a necessidade de compreensão desses mecanismos, que podem sofrer mudanças mesmo com alterações bastante simples nas estruturas dessas moléculas. É importante mencionar que em alguns casos o IMZ pode também atuar de diferentes formas para um mesmo tiofosfato, atuando como catalisador ácido, básico e também como nucleófilo dessa reação. Um exemplo é o pesticida Diazinon (DZN), cujas possibilidades mecanísticas estão apresentadas na FIGURA 11. Para esse pesticida a forma protonada do IMZ se mostrou mais reativa do que a forma neutra, algo bastante peculiar.³⁸ Ainda, o IMZ atua de diferentes formas na mesma reação, sendo modulado apenas pelo pH: (a) em condições ácidas, o IMZ (na sua forma iônica) atua como um catalisador ácido de Bronsted transferindo o próton para um dos sítios básicos do anel pirimidínico. Essa protonação resultou na ativação do anel, levando à hidrólise do DZN; (b) em condições alcalinas, enquanto catalisador básico de Bronsted, o IMZ abstrai um próton da água, assistindo assim o ataque nucleofílico da água ao átomo de fósforo; e (c) quando o IMZ atua como nucleófilo da reação o ataque se dá diretamente no carbono alifático (laranja), formando o etilimidazol e o DZN desalquilado.³⁸

FIGURA 11- IMZ ATUANDO COMO (A) CATALISADOR ÁCIDO, (B) CATALISADOR BÁSICO E (C) NUCLEÓFILO NA REAÇÃO COM DZN.



FONTE: Adaptado de TEIXEIRA (2019).³⁸

O conhecimento acerca dos caminhos reacionais possibilita o desenvolvimento de estratégias mais eficientes para promover as reações de detoxificação específicas para cada pesticida. Isso porque esses processos não parecem ocorrer de forma universal e diferentes OP's reagem de formas diferentes e

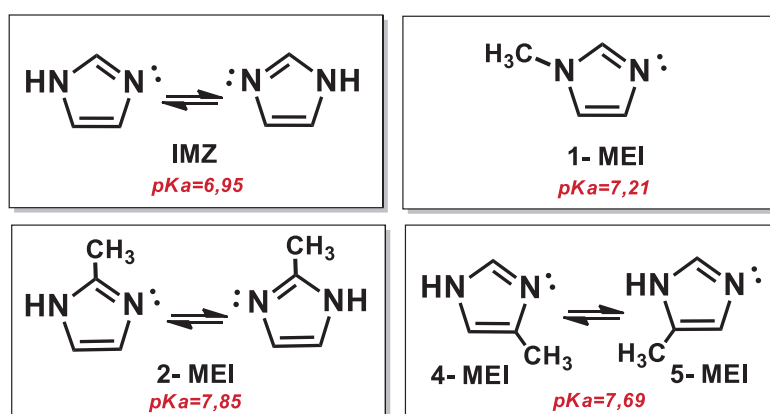
levam assim a produtos variados, que podem ou não ser menos tóxicos que as substâncias de partida. É fundamental a destruição e o monitoramento dessas espécies a fim de garantir a segurança química em relação a esses compostos. Lembrando que a detoxificação eficiente é aquela que promove a obtenção de produtos menos tóxicos, ou o mais desejado, atóxicos. Vale ressaltar que a natureza do nucleófilo também pode afetar o mecanismo da reação, justificando o interesse em estudar por exemplo derivados do IMZ.

1.3 DERIVADOS METILADOS DO IMIDAZOL

Devido a sua presença no resíduo histidina, onde atua em diversos processos de desfosforilação, o IMZ e seus derivados se caracterizam por exibirem alta versatilidade biológica, além de estarem presentes em fármacos amplamente utilizados, como antifúngicos, antibióticos, entre outros.²⁵ Diferentes grupos substituintes podem estar presentes no anel imidazólico, como grupos amino, grupos nitro, entre outros. É conhecido que quando grupos retiradores de elétrons (halogênios, grupos nitro, entre outros) estão presentes no anel imidazólico, a basicidade em comparação ao IMZ diminui. Enquanto que com grupos doadores de elétrons, como a metila, por exemplo, a basicidade do derivado de IMZ aumenta em relação ao IMZ.^{25,26} São de particular interesse nesse trabalho os derivados monossustituídos metilados do IMZ (x-MEI). Nessas espécies, a metila pode ocupar qualquer uma das quatro posições disponíveis, e, de acordo com a posição são nomeados 1-metilimidazol (1-MEI), 2-metilimidazol (2-MEI) e 4(5)-metilimidazol (4(5)-MEI). Esses x-MEI (1-MEI, 2-MEI e 4(5)-MEI) estão representados na FIGURA 12, onde também pode-se observar os valores de pKa correspondentes a cada espécie e, quando há, o equilíbrio tautomérico. É importante mencionar que apenas 1-MEI não possui equilíbrio tautomérico, pois a presença da metila na posição 1 impede a transferência de próton. Enquanto que o IMZ e o 2-MEI possuem um equilíbrio tautomérico formado por duas espécies iguais, no qual há alternância de funções entre os nitrogênios.^{25,39} Em contrapartida o 4(5)-MEI possui um equilíbrio tautomérico com formação de duas espécies distintas, que podem influenciar na reatividade de formas diferentes, apesar de possuírem populações bastante próximas no equilíbrio.²⁵ A diferença na reatividade entre esses dois diferentes

tautômeros foi confirmada recentemente, onde foi avaliada a reação entre o 4(5)-MEI e DEDNPP através de espectros sucessivos de RMN ^{31}P . Com essa técnica foram detectados dois intermediários fosforilados diferentes, indicando que os tautômeros contribuem de forma diferente para a reação, sendo que a reatividade do 5-MEI se mostrou 31 vezes maior do que seu tautômero, 4-MEI, comportamento esse independente da população desses dois tautômeros na solução.²⁵

FIGURA 12- ESTRUTURA DO DERIVADOS DO IMIDAZOL E SEUS RESPECTIVOS VALORES DE pKa.

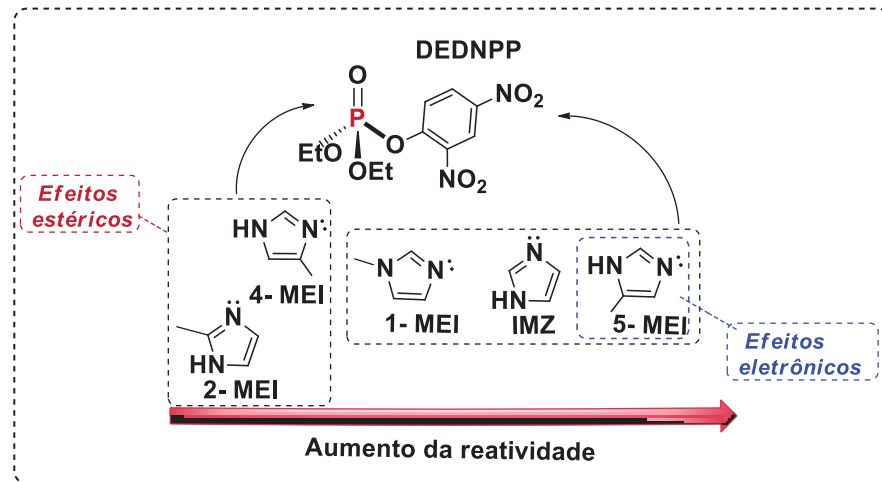


FONTE: Adaptado de CAMPOS (2017).²⁵

Alguns estudos já relataram o uso dos derivados x-MEI em reações de desfosforilação e desacilação, entretanto, poucos são os estudos que explicam de forma definitiva como a metila influencia na reatividade dos x-MEI, apesar de sua estrutura ser relativamente simples. Para os derivados monossustituídos do IMZ, diferentes propriedades foram relatadas e podem trazer algum efeito de sinergia às propriedades já relatadas do IMZ.^{25,40} Sabe-se que, assim como nos fenóis e nas anilinas, a presença de grupos eletrodoadores como os grupos alquila tornam o IMZ mais básico, o que sugere aumento na sua nucleofilicidade devido a possibilidade de efeitos hiperconjugativos. Esse aumento na nucleofilicidade se dá de forma mais significativa quando o substituinte está na posição 2,²⁵ o que foi comprovado em estudo teórico, onde foram avaliados diferentes IMZ monossustituídos e foi observado que quando grupos eletrodoadores estão presentes na posição 2, de fato há um aumento da nucleofilicidade do nitrogênio 3 do IMZ.⁴¹ Assim sendo, é esperado que o 2-MEI seja o mais reativo, uma vez que a ordem de basicidade para esses compostos é IMZ<1-MEI<4(5)-MEI<2-MEI.⁴¹ Entretanto nem sempre a

reatividade segue essa ordem de basicidade,⁴² o que mostra que outros fatores podem estar envolvidos, como a formação de um equilíbrio tautomérico quando em solução ou efeitos estéricos. Um efeito antagônico da posição da metila foi observado na reação entre IMZ, 1-MEI, 2-MEI e 4(5)-MEI com DEDNPP. Nesse caso a ordem obtida para a reatividade entre esses x-MEI não segue a ordem de basicidade, sendo: 4(5)-MEI>IMZ>1-MEI>2-MEI.^{23,25} Esse resultado, representado na FIGURA 13, foi atribuído ao fato das diferentes contribuições encontradas para os tautômeros 4-MEI e 5-MEI, sendo 5-MEI a espécie que apresentou a maior atividade catalítica dentre todas as espécies. Além disso, 4-MEI e 2-MEI possuem efeito estérico resultante da proximidade da metila ao nitrogênio que contém o par de elétrons livres, o que pode levar à inibição para ataque ao fósforo. Fator que contribui para a baixa reatividade de ambos, e menor reatividade do 2-MEI em relação aos demais. De fato, o efeito estérico se mostrou preponderante na reatividade do 2-MEI. Em relação a 1-MEI, assim como o IMZ e o 5-MEI, ele não possui efeito estérico e tem valor de pKa bastante semelhante ao do IMZ, o que justifica as reatividades próximas obtidas para ambos. Além disso, o fato de 1-MEI não possuir hidrogênio ligado ao nitrogênio do anel pode ser o fator decisivo para a sutil diferença nas barreiras de ativação para 1-MEI e IMZ, que é de apenas 0,2 kcal.mol⁻¹. Isso faz com que o intermediário formado na reação do 1-MEI com DEDNPP seja muito instável, tornando o 1-MEI menos reativo em comparação ao IMZ. Por outro lado, o 5-MEI, que também não possui efeitos estéricos e possui a contribuição de efeitos eletrônicos (como alta energia HOMO) que aumentam a sua reatividade elevando a atividade catalítica do 5-MEI em relação aos demais derivados do IMZ. Esses resultados apontam que, nesse caso a posição da metila diminui a reatividade do IMZ, exceto quando na posição 5 do anel, causando esse efeito contrário ao esperado para essa série de derivados imidazólicos.²⁵ De maneira geral, esse estudo mostra o efeito do substituinte na reatividade do IMZ mas espera-se que o substituinte também module o mecanismo da reação, principalmente com OTP pois possuem mais sítios eletrofílicos favoráveis (Figura 10).

FIGURA 13- EFEITO DE POSIÇÃO DA METILA SOBRE A REATIVIDADE DOS DERIVADOS MONOSSUBSTITUÍDOS DO IMZ FRENTE AO DEDNPP.



FONTE: Adaptado de CAMPOS.²⁵

2 JUSTIFICATIVA

A problemática acerca do uso indiscriminado de agrotóxicos data de muito longe e desde então muitos são os incentivos para seu uso, o que acarreta em aumento da concorrência e diminuição de custos. Entretanto, apesar das inúmeras justificativas para que esses pesticidas sejam utilizados e sua liberação cada vez mais facilitada, muitos são os problemas relativos à saúde humana e também ambientais decorrentes desse uso. Além disso, problemas associados a intoxicação aguda, a nível mundial, também têm sido relevantes. Todos esses exemplos reforçam a ideia de que estoques dessas substâncias são perigosos e que é de grande importância encontrar formas de monitoramento e detoxificação efetiva para esses compostos.

Nesse contexto nosso grupo de pesquisa vem estudando diferentes vias para promover a reação de desfosforilação dessas espécies, que leva a produtos com menor toxicidade (*i.e.* promovendo a segurança química deles) em relação à substância de partida e para as quais resultados promissores já foram obtidos.^{23,29,33,34,43,44} Entretanto, devido às possibilidades mecânicas desses compostos, fica clara a necessidade da elucidação desses diferentes caminhos reacionais e sua dependência em relação à estrutura, grupos abandonadores, basicidade do nucleófilo, entre outros. Dentre esses compostos já se sabe que o MPT (que contém o grupo P=S) pode apresentar diferentes caminhos reacionais e levar a diferentes produtos em relação ao análogo P=O.²⁹ Seu comportamento frente ao IMZ está compreendido, entretanto o questionamento fica acerca de sua reatividade frente ao IMZ substituído, uma vez que buscamos entender como a estrutura do nucleófilo pode modular o mecanismo ou até torná-lo mais seletivo. Assim, é de interesse compreender de maneira mais ampla a química desses compostos OP's e OTP's, uma vez que em relação às espécies que contém o grupo P=S pouco ainda foi explorado acerca de suas reatividades.

Dessa forma, fica evidente a importância da promoção da segurança química no manuseio dessas substâncias, tanto no âmbito dos agrotóxicos como das armas químicas. O estudo cinético e mecânico é uma ferramenta importante e poderosa na elucidação dos possíveis caminhos reacionais e da reatividade dos compostos envolvidos. Esses estudos possibilitam a detoxificação segura e os caminhos para o monitoramento dessas substâncias em alimentos e no ambiente.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

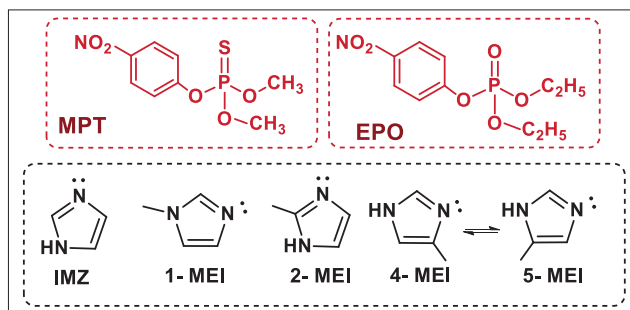
O objetivo geral desse projeto é estudar a reação de metilimidazóis e organo(tio)fosforados (FIGURA 14) e correlacionar reatividade com mecanismo, buscando promover a segurança química.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Os objetivos específicos como estratégia dessa dissertação são:

- Estudos cinéticos das reações (i) de hidrólise alcalina do MPT e EPO; (ii) do 4(5)-MEI com MPT e EPO e (iii) dos demais derivados metilados (1-MEI, 2-MEI e 4(5)MEI) com MPT, acompanhado através da técnica de espectroscopia UV-Vis variando parâmetros reacionais, tais como concentração e pH;
- Obtenção dos parâmetros cinéticos e termodinâmicos da reação, a fim de avaliar o potencial catalítico do IMZ e seus derivados;
- Realização de análises de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) de forma a avaliar intermediários e produtos das reações em estudo, possibilitando a elucidação desses mecanismos;

FIGURA 14- ESTRUTURAS DAS ESPÉCIES ENVOLVIDAS NESSE ESTUDO.



FONTE: O autor (2020).

4 METODOLOGIA

4.1 MATERIAIS

Os reagentes utilizados foram: MPT (Paracap 450®), IMZ, 1-MEI, 2-MEI e 4(5)-MEI (Sigma-Aldrich), acetonitrila (Carlo-Erba), acetato de etila (Merck), hidróxido de sódio (Vetec), ácido clorídrico (Dinâmica), bicarbonato de sódio (Alphatec), cloreto de deutério (Aldrich), deuteróxido de sódio (Aldrich), água deuterada (Cambridge Isotopes), acetonitrila deuterada (Cambridge Isotopes). O princípio ativo MPT foi extraído da amostra comercial Paracap 450®. O MPT foi purificado e caracterizado anteriormente pelo grupo de pesquisa e a metodologia utilizada está descrita na literatura.²⁹ O EPO foi sintetizado e caracterizado previamente pelo grupo.⁴⁴

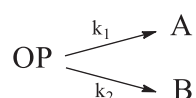
4.2 ESTUDOS CINÉTICOS

Os estudos cinéticos foram realizados utilizando a técnica da espectroscopia na região do ultravioleta visível (UV-Vis), em um equipamento Agilent Cary 60, com acessório multicubetas, acoplado a banho termostatizado, utilizando cubetas de quartzo. Inicialmente o $\lambda_{\text{máx}}$ dos produtos foi determinado através de varreduras entre 190 e 800 nm, e em seguida as reações também foram acompanhadas por UV-Vis em banho termostatizado.

As reações dos x-MEI com MPT e EPO foram realizadas em uma cubeta de quartzo com 1 cm de caminho ótico, na qual foram adicionados 3 mL de solução aquosa de catalisador (IMZ ou seus derivados). O início da reação se deu pela adição de uma alíquota de 20 μL do pesticida ($10^{-3} \text{ mol.L}^{-1}$) a essa solução aquosa, sendo estabelecida assim uma condição de pseudo-primeira ordem, onde quem está em excesso é o catalisador. O pH das soluções foi ajustado com HCl $0,1 \text{ mol.L}^{-1}$ (ácido clorídrico) ou NaOH $0,1 \text{ mol.L}^{-1}$ (hidróxido de sódio), e quando necessário foi utilizada uma solução tampão $0,1 \text{ mol.L}^{-1}$ (NaHCO_3), garantindo a estabilidade do pH do meio reacional. As reações foram conduzidas em temperatura de 60°C . Todas as reações foram acompanhadas por no mínimo 4 tempos de meia-vida. O monitoramento se deu pela formação dos produtos PNP e DMPT, que possuem $\lambda_{\text{máx}}$ em 400 e 311 nm, respectivamente. E quando possível, foi acompanhado também o

decaimento do reagente em aproximadamente 264 nm. É importante dizer que os ajustes para o decaimento do reagente e formação do DMPT nem sempre são possíveis e somente foram obtidos quando as soluções dos x-MEI eram menos concentradas. A alta absorvidade molar dos x-MEI acarreta sobreposição das bandas em 264 e 311 nm, impossibilitando um ajuste correto no caso de concentrações maiores dessas espécies. As equações utilizadas para esses ajustes estão deduzidas a seguir, onde se considera um esquema reacional para reações paralelas, envolvendo a formação de dois produtos.

ESQUEMA 1- ESQUEMA CINÉTICO CONSIDERADO NA DEDUÇÃO DA EQUAÇÃO PARA REAÇÕES PARALELAS.



- Para o caso do reagente:

$$v = \frac{d[\text{OP}]}{dt} = -k_1[\text{OP}] - k_2[\text{OP}]$$

$$v = \frac{d[\text{OP}]}{dt} = -(k_1 + k_2)[\text{OP}]$$

Integrando essa lei de velocidade de um tempo zero até um tempo “t”, obtém-se a EQUAÇÃO 1, que expressa a concentração de reagente (OP) a qualquer instante:

$$[\text{OP}] = [\text{OP}]_0 e^{-(k_1+k_2)t} \quad \text{Eq. 1}$$

A cinética acompanhada através do UV-vis considera as absorbâncias no início e no final da reação, para reagentes e produtos. Assim, utilizando a Lei de Lambert-Beer, pode-se relacionar as absorbâncias com as concentrações de produtos e reagentes. Dessa forma se obtém a equação final para o ajuste do consumo do OP, Eq. 2:

$$A_{\text{reag}} = A_i + (e^{-k_{\text{obs}}t})(A_0 - A_i) \quad \text{Eq. 2}$$

- Para os produtos de forma análoga, integrando a lei de velocidade, nesse caso para reações paralelas onde há formação de dois produtos concomitantemente, integrando e relacionando com a absorbância:

$$\frac{d[Prod]}{dt} = k_t[OP]_0 e^{-k_t t}$$

$$\int_0^{[Prod]} d[Prod] = k_t[OP]_0 \int_0^t e^{-k_t t} dt$$

$$[Prod] = \frac{k_i}{k_t} * [OP]_0 (e^{-k_t t} - 1) \quad \text{Eq. 3}$$

$$[A_{Prod}] = (\epsilon \frac{k_i}{k_t} * [OP]_0) (1 - e^{-k_{obs} t}) + A_0 \quad \text{Eq. 4}$$

Onde v = velocidade, k_1 = constante de velocidade para um dos produtos, k_t = constante de velocidade total, que equivale a soma das constantes obtidas para os dois produtos (equivalendo também à constante de decaimento do reagente), t = tempo, $[OP]$ = concentração do organofosforado, $[OP]_0$ = concentração inicial do organofosforado, $[Prod]$ = concentração de produto, $[Prod]_0$ = concentração de produto inicial, A_{reag} = absorbância do reagente em um determinado “tempo t ”, A_i = Absorbância em tempo “infinito” (final da reação), A_0 = Absorbância inicial e ϵ = absorvidade molar.

4.3 ACOMPANHAMENTO DA REAÇÃO POR RMN

O MPT foi previamente caracterizado por RMN pelo nosso grupo de pesquisa. A fim de realizar um estudo mecanístico, as reações também foram acompanhadas por RMN ^1H e ^{31}P . Essas análises permitem o monitoramento da reação pela obtenção de espectros sucessivos em relação ao tempo. Através dessas técnicas podem ser detectadas as estruturas de produtos e, se houverem, intermediários, possibilitando a elucidação do mecanismo da reação. As análises de RMN de ^{31}P e ^1H foram realizadas para a reação do MPT com 4(5)-MEI e também com 2-MEI. Para essas análises uma alíquota de 60 μL da solução estoque de MPT $0,15 \text{ mol.L}^{-1}$ em D_2O (Tetrametilsilano - TMS- d_4) foi adicionada em tubo de RMN contendo 500 μL de solução $0,2 \text{ mol.L}^{-1}$ do derivado de imidazol em D_2O . O pH foi ajustado pela

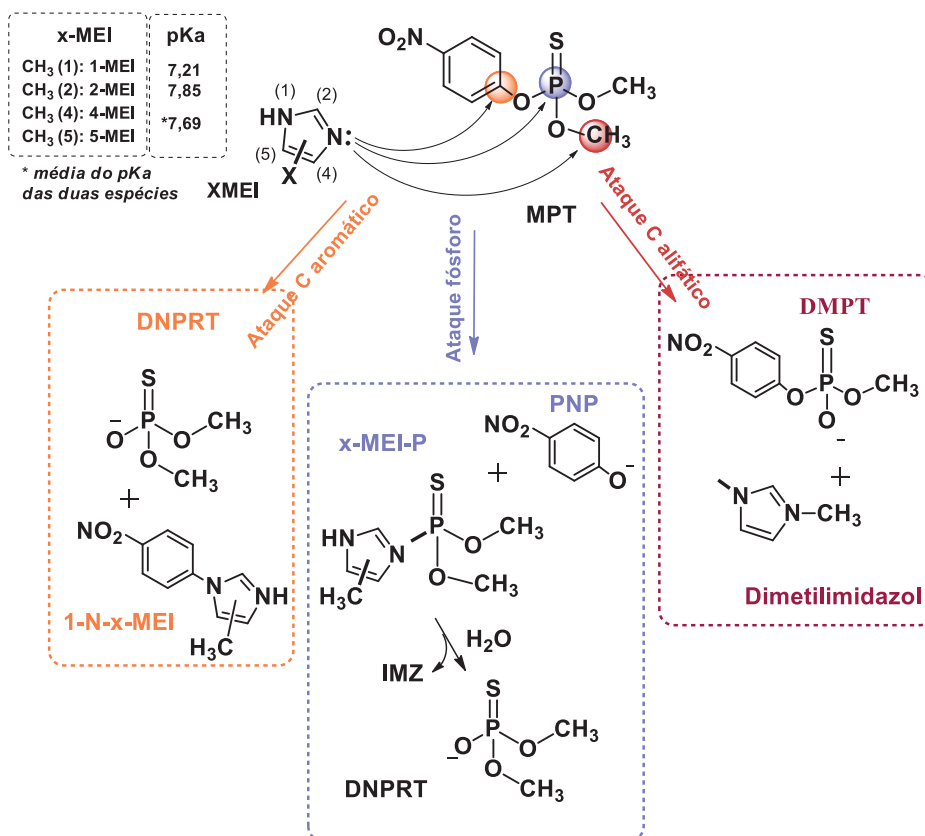
adição de NaOD e DCI. Essas condições foram empregadas para a reação em pD 10,0. Os espectros de RMN de ^{31}P foram referenciados com um capilar contendo H_3PO_4 em δ_{P} 0,00. O tubo foi selado com parafilme e a reação foi mantida em banho termostaticado a $60\text{ }^\circ\text{C}$ e monitorada até o completo desaparecimento do sinal do reagente e aparecimento dos sinais dos produtos. As demais análises não foram possíveis devido a pandemia, no entanto isso não deve afetar significativamente na discussão.

5 RESULTADOS E DISCUSSÕES

5.1 ESTUDOS CINÉTICOS: REAÇÃO DO MPT COM X-MEI

Foi realizado um estudo sistemático a fim de complementar os estudos da reatividade do IMZ e seus derivados metilados frente aos OP's. Por muito tempo se achou que o mecanismo desses derivados do IMZ frente a diversos OP's ocorria por mecanismos análogos. Além disso, não considerava a diferença de reatividade entre as duas espécies diferentes no par tautomérico relacionando a reatividade apenas ao pKa dessas espécies, de modo que quanto maior o pKa, maior a reatividade do nucleófilo.^{42,45} Entretanto, já se sabe que, assim como o IMZ, os x-MEI também não possuem um caminho único para reagir.^{23,25} Ainda, essas mudanças nos caminhos reacionais podem ser desencadeadas por pequenas modificações na estrutura do OP. Conforme discutido na introdução, o MPT (P=S) reage com IMZ preferencialmente pelo carbono alifático, metilando o IMZ.²⁹ No entanto com seu análogo EPO (P=O), a reação com IMZ ocorre exclusivamente no átomo de fósforo.³³ Vale lembrar que os x-MEI possuem uma metila (grupo eletrodoador) em sua estrutura, o que pode fazer com que a reatividade desses compostos seja aumentada em relação ao IMZ.^{23,46} Além disso, IMZ e 2-MEI possuem um equilíbrio tautomérico onde estão presentes duas espécies idênticas,^{25,39} diferentemente do que ocorre com o 4(5)-MEI, no qual os tautômeros são duas espécies diferentes, que apresentam reatividades diferentes.^{25,47} Frente a tudo isso o interesse desse trabalho foi analisar se derivados de IMZ mais reativos (*i.e.* metilados) podem modular o caminho reacional frente a OP's que possuem a ligação P=S: ora atacar o carbono ora o fósforo. A FIGURA 15 sintetiza as possibilidades mecanísticas da reação entre os x-MEI e MPT, entre elas a possibilidade de ataque ao carbono aromático, ao carbono alifático ou ao átomo de fósforo. Se a reação ocorrer via ataque ao carbono aromático, os produtos obtidos serão o DNPRT (ácido O,O-dimetil fosforotioato) e o 1-N-x-MEI (x-metil-1(4-nitrofenil)imidazol), enquanto que via átomo de fósforo obtém-se o PNP e x-MEI-P (um derivado do imidazol fosforilado). Entretanto, se a reação ocorrer via ataque ao carbono alifático é formado DMPT e dimetilimidazol, levando a uma nova rota para obtenção desse produto. Essa reação foi feita com IMZ, 1-MEI, 2-MEI e 4(5)-MEI.

FIGURA 15- POSSIBILIDADES REACIONAIS ENTRE MPT E X-MEI.



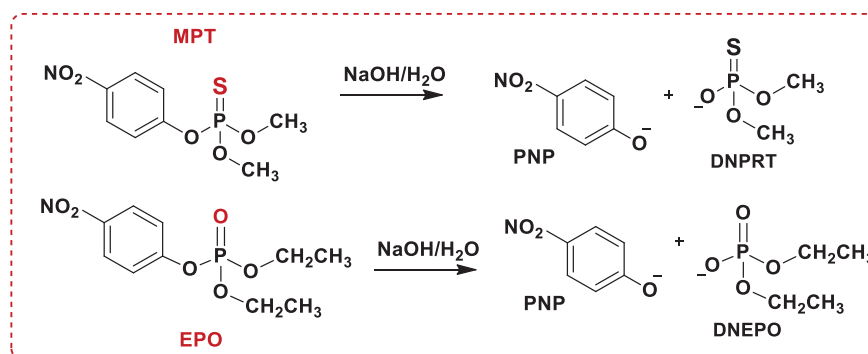
FONTE: O Autor (2020).

5.1.1 HIDRÓLISE ALCALINA

O estudo envolvendo a hidrólise alcalina do EPO e do MPT é importante porque permite saber se os produtos formados são os mesmos para essas reações (um OP com P=O e outro com P=S) e quais seus comprimentos de onda máximos de absorção, além da obtenção das constantes de velocidade. Isso é fundamental para comparar com os dados que foram obtidos com os derivados de IMZ, onde será possível observar se haverá alterações no mecanismo e qual a contribuição dessa hidrólise alcalina na formação do(s) produto(s). Já se sabe que no caso de triésteres contendo o grupo P=O o caminho preferencial é o ataque do íon hidróxido ao átomo de fósforo, quebrando a ligação P-O. Tal fato foi observado em estudo envolvendo o trimetilfosfato com água marcada com ¹⁸O, onde a reação ocorreu exclusivamente através desse ataque ao fósforo.⁴⁸ Porém quando se trata de alquilfosfatos existe também a possibilidade de ataque ao átomo de carbono, que se mostra um caminho competitivo ao ataque ao fósforo quando em pH mais baixo, uma vez que o grupo abandonador não apresenta carga.⁴⁹ A Figura 16 apresenta

uma proposta da reação esperada para compostos OP's trissubstituídos que contém o grupo P=S (MPT), onde se espera que o mecanismo para esse OTP siga o já descrito para os OP's (P=O), levando à formação do mesmo produto fenólico, o PNP.

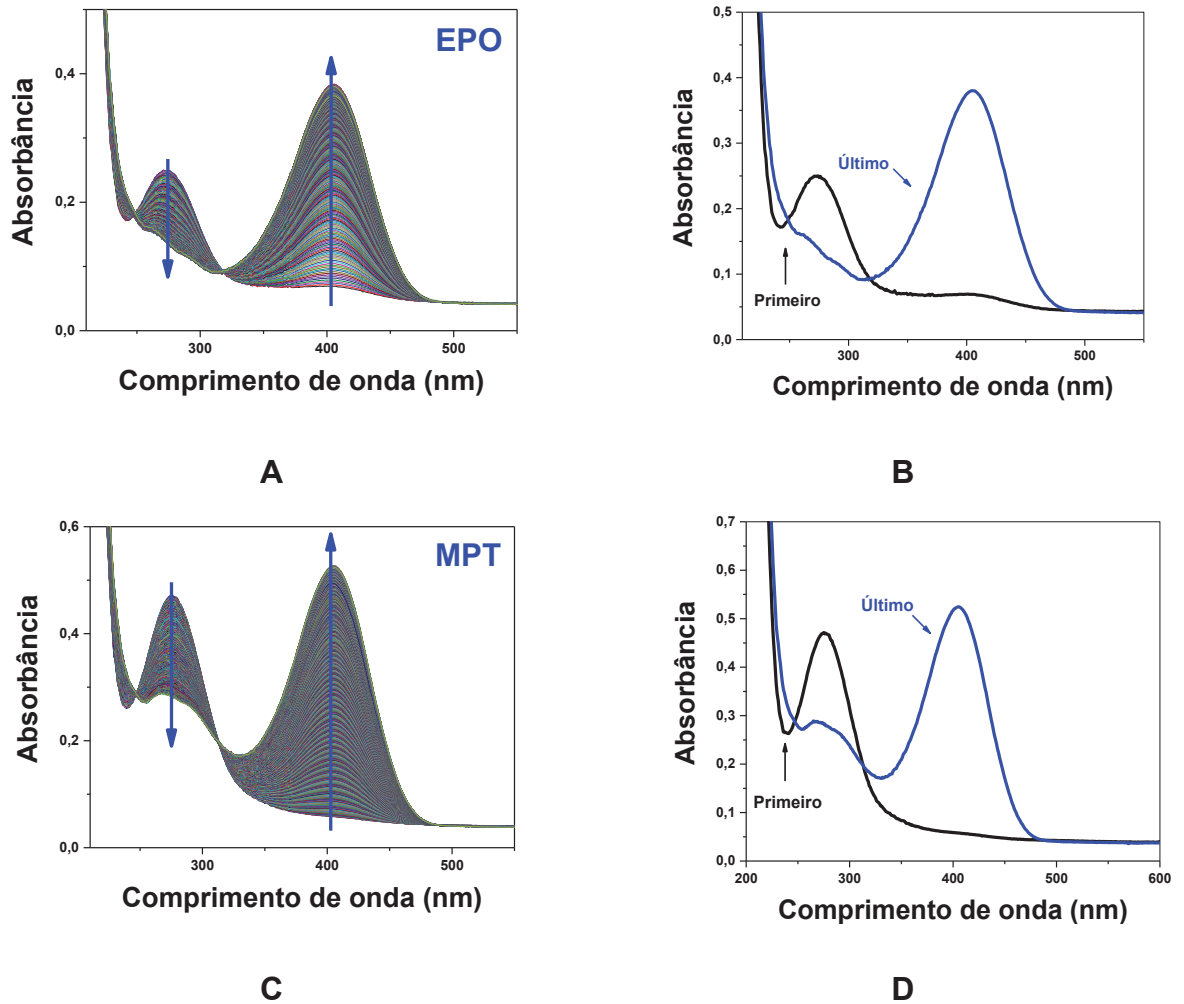
FIGURA 16- ESQUEMA DAS REAÇÕES DE HIDRÓLISE ALCALINA DO MPT E EPO.



FONTE: O autor (2020).

A fim de observar se realmente o mecanismo segue o que era esperado para a reação de hidrólise alcalina do MPT, essas reações foram acompanhadas por UV-Vis e os dados obtidos através desse estudo estão apresentados na FIGURA 17 através dos espectros UV-Vis consecutivos e também do primeiro e último espectro obtido para cada uma das reações.

FIGURA 17- ESPECTROS CONSECUTIVOS DE UV-Vis DO (A) EPO E (C) MPT E PRIMEIRO E ÚLTIMO ESPECTRO DA REAÇÃO DE HIDRÓLISE ALCALINA DO (B) EPO E (D) MPT, OBTIDOS A 60°C; [MPT]= 10^{-5} mol.L⁻¹; [EPO]= 10^{-6} mol.L⁻¹; [NaHCO₃]= 0,01 mol.L⁻¹ e pH 10,0.

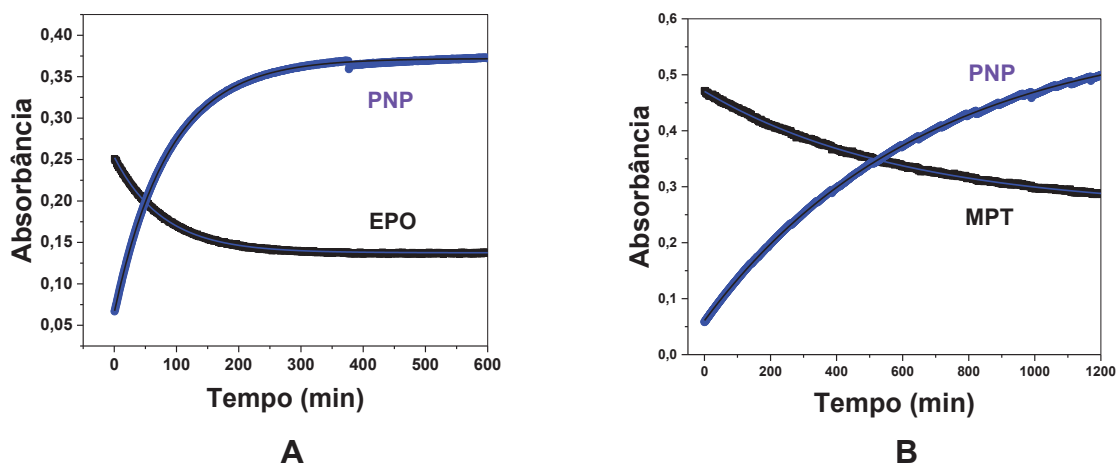


Analisando a FIGURA 17 (A) e (C) é possível observar em ambos os casos há o decaimento de uma banda em aproximadamente 270 e 274 nm, que corresponde ao consumo do (A) EPO e (C) MPT respectivamente. Além disso, também em ambos os casos, há o aparecimento da banda em 400 nm, correspondente a formação do produto fenólico, o PNP, formado pela quebra da ligação P-O. Essas afirmações são possíveis uma vez que não se observa o aparecimento de bandas características da formação de produtos do ataque ao carbono, as quais seriam observadas em um comprimento de onda de aproximadamente 311 nm. Os primeiros e últimos espectros, apresentados na Figura 17 (B) e (D), confirmam as informações obtidas com os espectros totais, evidenciando as bandas de formação de produto e decaimento de reagente, tornando clara a informação de que não há formação de outros produtos nessas

reações de hidrólise alcalina. Não há, portanto, nesses espectros evidências de outro caminho que não seja o de ataque ao átomo de fósforo, confirmando uma tendência já descrita na literatura, uma vez que se trata de um meio alcalino.^{19,21,26,49}

Outro dado importante se refere às constantes de velocidade obtidas para essas reações através dos perfis cinéticos apresentados na FIGURA 18. Essas constantes podem apontar alterações na velocidade dessas reações com a troca do átomo de oxigênio pelo átomo de enxofre na ligação com o fósforo, bem como evidenciar qual a contribuição dessa hidrólise alcalina nesse pH avaliado (pH 10,0).

FIGURA 18- PERFIL CINÉTICO OBTIDO PARA AS REAÇÕES DE HIDRÓLISE ALCALINA DO (A) EPO E (B) MPT, OBTIDOS A 60°C; [MPT]= 10^{-5} mol.L⁻¹; [EPO]= 10^{-6} mol.L⁻¹; [NaHCO₃]= 0,01 mol.L⁻¹ e pH 10,0. AS LINHAS SÓLIDAS CORRESPONDEM AOS AJUSTES OBTIDOS UTILIZANDO A EQUAÇÃO 4 (PRODUTO- PNP) E EQUAÇÃO 2 (REAGENTE- EPO E MPT).



As FIGURAS 18 (A) e (B) apresentam os perfis cinéticos obtidos para as reações de consumo de EPO e MPT, e também o perfil cinético de formação de PNP em ambas as reações. Ao observar esses perfis nota-se que a reação com o OP que contém o grupo P=O é mais rápida, atingindo o platô em um tempo de reação bastante inferior à reação com MPT (P=S). A constante de velocidade de pseudo-primeira ordem obtida para o consumo do EPO é de $(1,200 \pm 0,003) \times 10^{-2} \text{ min}^{-1}$, enquanto que a formação do PNP nessa reação ocorre com uma constante de $(1,100 \pm 0,001) \times 10^{-2} \text{ min}^{-1}$. Isso já era esperado uma vez que já se sabe que o PNP é o único produto formado na reação de hidrólise alcalina de OP que contém a ligação P=O.⁴⁸ No caso da reação de hidrólise alcalina do MPT também há bastante proximidade entre os valores das constantes, sendo que a formação do PNP nesse caso ocorre com uma constante de $(1,200 \pm 0,002) \times 10^{-3} \text{ min}^{-1}$ enquanto o MPT é

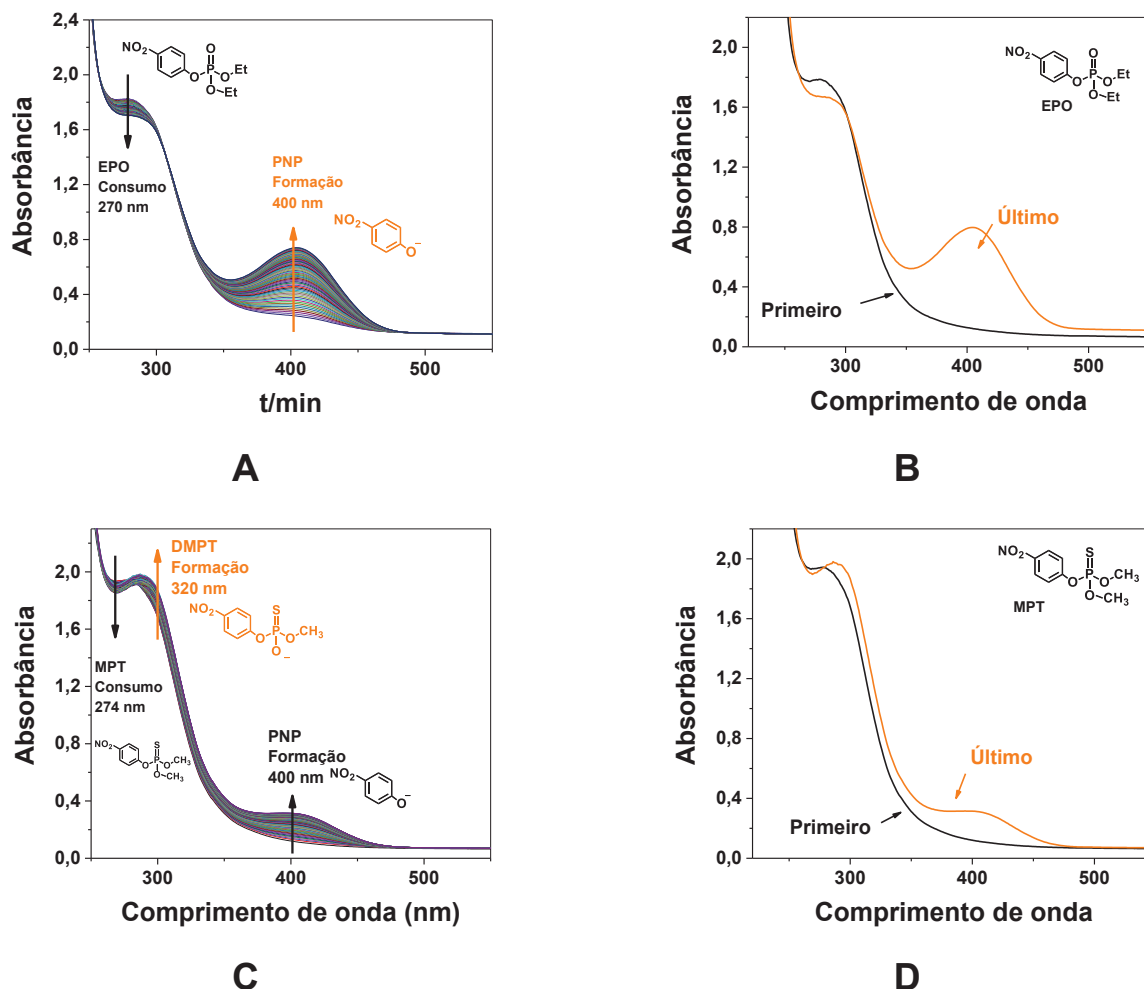
consumido com uma constante de velocidade de $(1,280 \pm 0,004) \times 10^{-3} \text{ min}^{-1}$. Essas constantes vêm a confirmar também que a reação de fato ocorre conforme proposto na FIGURA 16, uma vez que ao tempo em que o reagente é consumido é também formado o produto fenólico esperado.

Além disso, esse estudo aponta a menor reatividade do MPT que contém o grupo tiofosforila (a ligação P=S) em relação ao EPO que contém a ligação P=O. A justificativa está na diferença de eletronegatividade entre os átomos de fósforo e enxofre que torna o átomo de fósforo dessa ligação pouco eletrofílico, visto que o grupo de saída é o mesmo para ambas as espécies. Em contraste, o átomo de fósforo da ligação P=O se mostra mais eletrofílico devido a maior diferença de eletronegatividade entre esses átomos, que torna a ligação mais polarizada e conduz a reatividade para o ataque ao átomo de fósforo nesses casos.³⁷ A partir dessas informações o estudo cinético das reações do MPT com os x-MEI teve prosseguimento, focando inicialmente no 4(5)-MEI para um estudo mais completo e posteriormente foram avaliados os demais metilimidazóis (1-MEI e 2-MEI) em estudos complementares.

5.1.2 CASO DO 4(5)-MEI

O 4(5)-MEI possui a característica do equilíbrio tautomérico no qual coexistem duas espécies diferentes, que contribuem de forma diferente para a reação. Além disso, se mostrou mais eficiente entre todos os x-MEI na reação com DEDNPP, sendo que esse resultado não seguiu a ordem de basicidade para esses derivados imidazólicos.²³ Sendo assim, o 4(5)-MEI se mostrou bastante interessante para estudar com o MPT. A partir das informações obtidas com a hidrólise básica do EPO e do MPT, ambos foram avaliados na reação com o 4(5)-MEI. A ideia era observar se os produtos formados e o mecanismo para essas reações seguiriam o mesmo comportamento que o IMZ, reportado anteriormente.²⁹ A FIGURA 19 apresenta os espectros consecutivos e os perfis cinéticos obtidos com essas reações entre EPO e MPT e o 4(5)-MEI. Além disso, apresenta também os primeiros e últimos espectros obtidos para essas reações.

FIGURA 19- ESPECTROS CONSECUTIVOS DE UV-Vis DO (A) EPO E (C) MPT NA REAÇÃO COM 4(5)-MEI; OS GRÁFICOS (B) E (D) CORRESPONDEM AOS PRIMEIROS E ÚLTIMOS ESPECTROS OBTIDOS PARA ESSAS REAÇÕES DO EPO E MPT, RESPECTIVAMENTE. $[4(5)\text{-MEI}] = 0,2 \text{ mol.L}^{-1}$; $[\text{MPT}] = 10^{-5} \text{ mol.L}^{-1}$; $[\text{EPO}] = 10^{-6} \text{ mol.L}^{-1}$; Ph 10,0 E $T = 60^\circ\text{C}$.

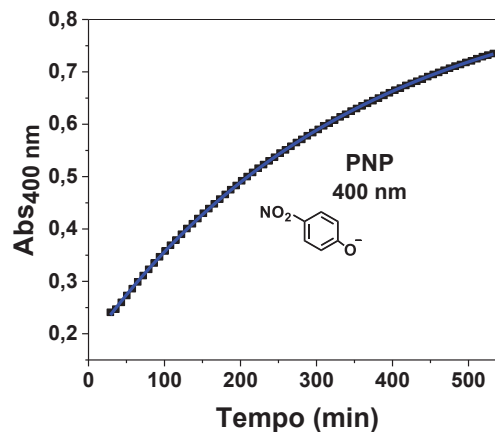
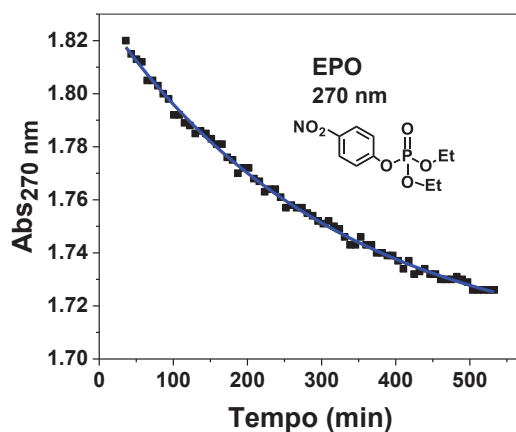


Pode-se observar nos espectros mostrados na FIGURA 19 (A) e (C), que há uma diminuição das bandas em aproximadamente 270 e 274 nm, que corresponde ao consumo do EPO e MPT, respectivamente. É notada também a formação do PNP, produto do ataque ao átomo de fósforo, evidenciada pelo aumento da banda em 400 nm. Entretanto, para o MPT é possível notar ainda uma contribuição na banda na região entre 311-320 nm, o que corresponde à formação do diéster DMPT, o que sugere a possibilidade de ataque ao átomo de carbono alifático concomitantemente ao ataque ao átomo de fósforo (esquema na FIGURA 15). Assim, pode-se dizer que a reação do EPO e 4(5)-MEI leva apenas a um produto, PNP, característico quando a via de ataque é o átomo de fósforo, seguindo o que ocorre com a reação de hidrólise alcalina do EPO (FIGURA 16). Já a reação do MPT e 4(5)-MEI leva a dois produtos, PNP e DMPT, sugerindo duas reações paralelas.

Dessa forma, a fim de verificar a contribuição de cada produto a cinética dessas reações foi avaliada e os perfis obtidos estão apresentados na FIGURA 20.

FIGURA 20- PERFIS CINÉTICOS DAS REAÇÕES DO EPO (A E B) E MPT (C, D, E) COM 4(5)-MEI. AS LINHAS SÓLIDAS CORRESPONDEM AOS AJUSTES CINÉTICOS OBTIDOS UTILIZANDO A EQUAÇÃO 4 (PRODUTO- PNP) E A EQUAÇÃO 2 (REAGENTE- EPO E MPT). $[4(5)\text{-MEI}] = 0,2 \text{ mol.L}^{-1}$; $[\text{MPT}] = 10^{-5} \text{ mol.L}^{-1}$; $[\text{EPO}] = 10^{-6} \text{ mol.L}^{-1}$; pH 10,0 E $T = 60^\circ\text{C}$.

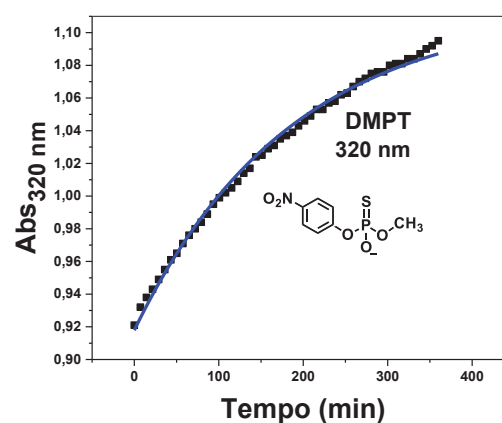
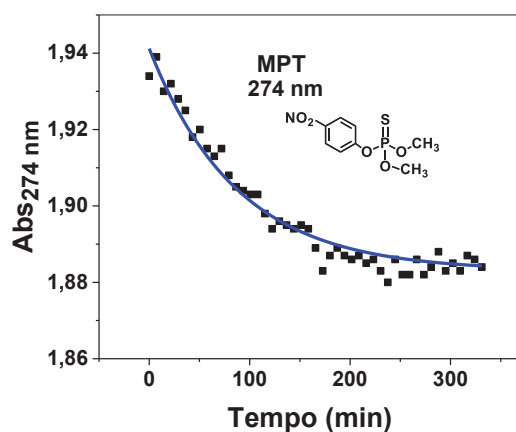
P=O



A

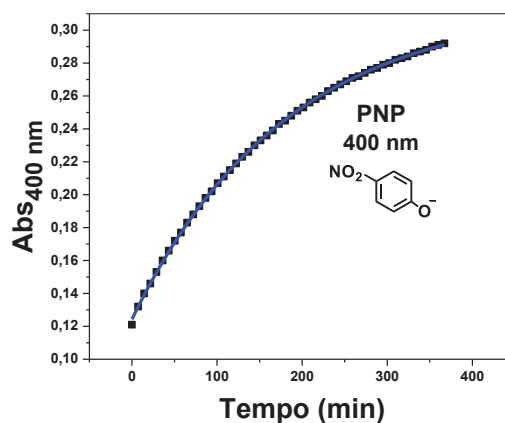
B

P=S



C

D



E

Em cada perfil mostrado acima é possível notar que há uma variação descendente na absorvância correspondente ao decaimento dos reagentes EPO (FIGURA 20 A) e MPT (FIGURA 20 C), bem como uma variação ascendente na absorvância para a formação dos produtos PNP (FIGURA 20 D) e DMPT (FIGURA 20 E). O que evidencia, mais uma vez, que para o EPO a reação ocorre exclusivamente pelo ataque ao fósforo, enquanto que com o MPT há a formação concomitante dos produtos PNP e DMPT. Através do ajuste dos dados experimentais (utilizando as equações 4 (produto) e 2 (reagente)) foram obtidas as constantes de velocidade de pseudo-primeira ordem para essas reações, que estão apresentadas na TABELA 1.

TABELA 1- CONSTANTES DE VELOCIDADE DE PSEUDO-PRIMEIRA ORDEM (k_{obs}) PARA AS REAÇÕES DO MPT COM O 4(5)-MEI OBTIDOS DOS AJUSTES DOS GRAFICOS NA FIGURA 20.^a

| | EPO | MPT |
|------------------------------|----------------------|----------------------|
| λ, nm | k_{obs}, min^{-1} | |
| 270 (EPO) e 274 (MPT) | $3,2 \times 10^{-3}$ | $4,9 \times 10^{-3}$ |
| 320 (DMPT) | - | $3,0 \times 10^{-3}$ |
| 400 (PNP) | $2,8 \times 10^{-3}$ | $1,8 \times 10^{-3}$ |

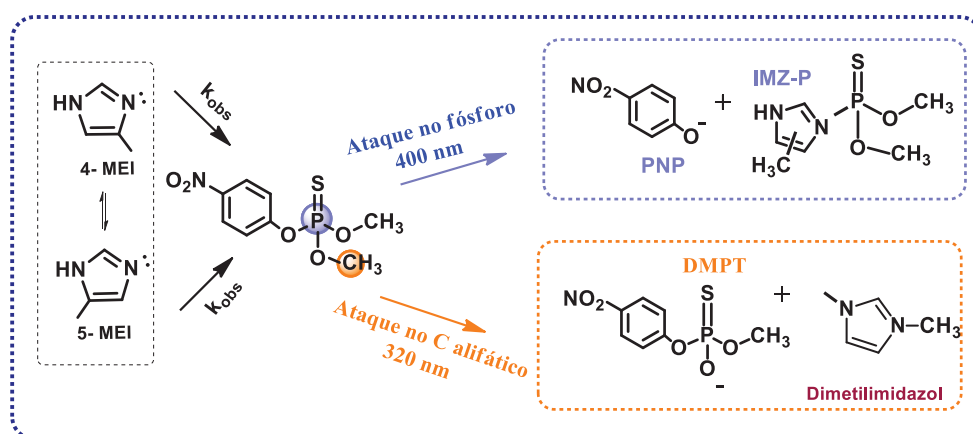
^apH 10 ; T 60°C; [4(5)-MEI]=0,2 mol.L⁻¹; [MPT]=10⁻⁵ mol.L⁻¹; [EPO]=10⁻⁶ mol.L⁻¹. Ajustes obtidos para o PNP em 400 nm e para o DMPT em 320 nm, em ambos os casos utilizando a eq. 4 e para o decaimento do reagente (270 e 274 nm) utilizando a equação 2.

A TABELA 1 mostra que para a reação com o EPO a taxa de decaimento do reagente é de 0,0032 min⁻¹, bastante próxima à constante de velocidade de formação do produto em 400 nm, o PNP, para o qual o valor obtido foi de 0,0028 min⁻¹. O que vem a reafirmar a hipótese de formação de apenas um produto para essa reação. Ainda, ao observarmos na TABELA 1 os valores das constantes de velocidade para a reação do MPT com 4(5)-MEI pode-se verificar que a reação procede realmente através da formação de dois produtos paralelos. Contudo percebe-se que a reação é mais favorável para o caminho de ataque ao carbono alifático, apresentando uma taxa de formação do DMPT de 0,0030 min⁻¹, superior à taxa para formação do PNP, de 0,0018 min⁻¹. Ainda, é preciso ressaltar que a hidrólise alcalina contribui também para a formação do PNP, e nesse pH 10,0 essa taxa de velocidade é de 0,0012 min⁻¹. Assim a constante real para a formação do PNP pelo ataque do 4(5)-MEI ao átomo de fósforo do OP é de 6,0 x10⁻⁴ min⁻¹.

Considerando a taxa de decaimento do reagente, pode-se inferir sobre a porcentagem desses ataques, ao fósforo ou ao carbono alifático, evidenciando a contribuição de cada um no caminho dessa reação. Assim, para a reação do MPT com 4(5)-MEI em uma concentração de 0,2M, obtém-se que a porcentagem de ataque ao carbono alifático é de aproximadamente 83%, enquanto que o caminho de ataque ao fósforo representa apenas 11% do total.

Essas informações mostram que para OP's que contém o grupo P=O, esse ataque preferencial ao átomo de fósforo se mantém,^{37,44} entretanto, para OTP com o grupo P=S se houverem mudanças na estrutura do IMZ, podem levar a variações no mecanismo. Dados anteriores da reação do IMZ com MPT mostram que essa reação se procede quase exclusivamente via ataque ao carbono alifático,²⁹ enquanto que no caso do 4(5)-MEI (dados mostrados aqui) existe formação de produtos pelo ataque concomitante aos átomos de fósforo e do carbono alifático (FIGURA 21). Assemelhando-se, nesse caso, à reação do EPT com o IMZ, no qual também ocorre esse ataque concomitante a esses dois centros eletrofílicos.⁴⁴ O desafio é compreender as tendências mecanísticas nessas reações ao variar a estrutura do OP e IMZ e estudos como esse são fundamentais para consolidar uma base de dados suficiente para obter correlações para maior grupo de moléculas e/ou reações.

FIGURA 21- ESQUEMA PROPOSTO DOS POSSÍVEIS CAMINHOS DE REAÇÃO DO MPT COM O 4(5)-MEI.

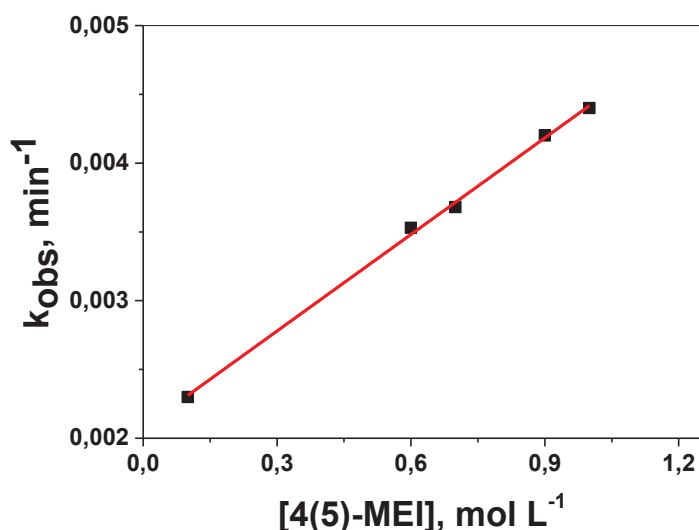


FONTE: O autor (2020).

Além disso, essa reação apresenta uma nova rota para a obtenção do dimetilimidazol, que é um produto de interesse comercial. Usualmente a metilação do IMZ requer altas temperaturas e a utilização de solventes orgânicos,⁵⁰ diferentemente das condições mais amenas (meio aquoso e temperatura branda) utilizadas nesse trabalho, que possibilitaram sua obtenção de forma mais simples. Dessa forma, os derivados de IMZ podem ser usados como agentes neutralizantes de agrotóxicos, em caso de estoques indesejados ou apreensões ilegais.

Com a evidente mudança no perfil da reação do MPT com o 4(5)-MEI em relação ao EPO, essa reação com o OP foi avaliada variando parâmetros como concentração do nucleófilo e também pH. O ajuste para o produto DMPT em 311 nm é mais difícil de ser obtido, pois as bandas de absorção do reagente e do produto DMPT absorvem em regiões muito próximas do espectro causando sobreposição dos sinais, impossibilitando um ajuste correto. Dessa forma um possível efeito da concentração do nucleófilo foi avaliado somente para o produto em 400 nm, onde os valores de k_{obs} obtidos através dos ajustes (utilizando a equação 4) foram relacionados com a concentração do 4(5)-MEI (FIGURA 22).

FIGURA 22- GRÁFICO DAS CONSTANTES DE VELOCIDADE EM FUNÇÃO DA CONCENTRAÇÃO DO 4(5)-MEI, OBTIDAS ATRAVÉS DOS AJUSTES CINÉTICOS PARA PRODUTO (EQUAÇÃO 4). [MPT]= 10^{-5} mol.L⁻¹; pH 10,0 E T=60°C.



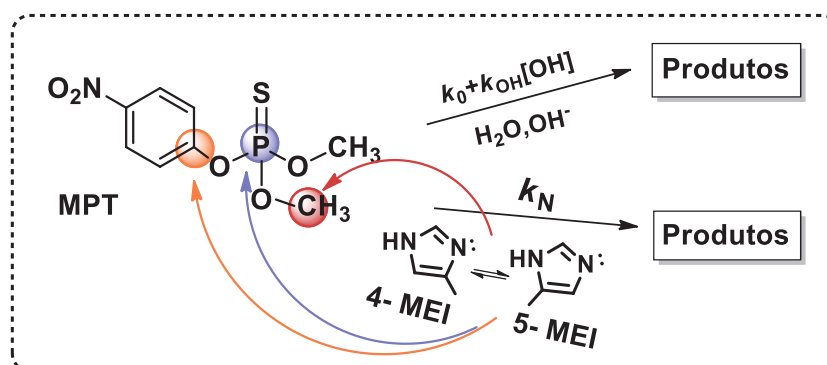
Analisando a FIGURA 22 pode-se perceber que a constante de velocidade aumenta com a concentração do nucleófilo de forma linear, evidenciando um perfil típico para uma reação de primeira ordem em relação ao 4(5)-MEI. Além disso, o

coeficiente angular obtido através desse ajuste linear dos dados fornece a constante de segunda ordem para essa reação, de $2,34 \times 10^{-3} \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$.

O efeito do pH sobre o caminho da reação também foi avaliado, e essa análise é importante porque permite compreender e confirmar os dados obtidos até aqui, apontando quais espécies contribuem de fato para a constante de velocidade. Então, a reação foi conduzida sob diferentes valores de pH e o monitoramento se deu pela formação dos produtos em 311 e 400 nm, utilizando a equação 4 (produtos) para ajustar os dados experimentais referentes a cada reação.

Os perfis de pH foram obtidos fazendo a correlação entre esses valores de k_{obs} obtidos através desses ajustes com os respectivos valores de pH. Cada perfil de pH teve seus dados ajustados utilizando a equação 5 apresentada a seguir, e os ajustes para esses perfis estão representados pelas linhas sólidas. Essa equação 5 foi deduzida levando em conta todas as reações mostradas no esquema na FIGURA 23.

FIGURA 23- ESQUEMA REACIONAL DO 4(5)-MEI COM MPT, CONSIDERANDO TODAS AS CONTRIBUIÇÕES EM k_{obs} .

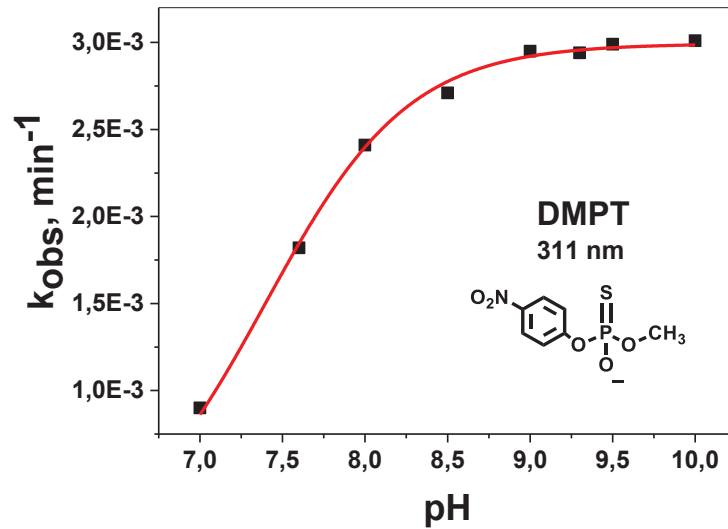


FONTE: O autor (2020).

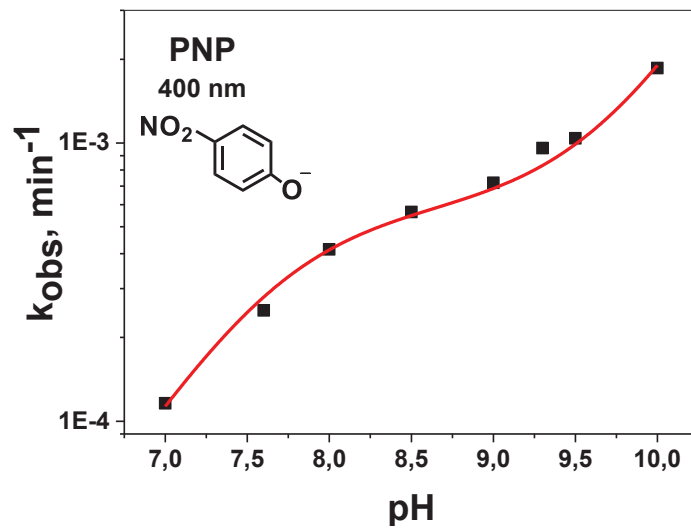
Esse esquema considera todas as espécies que contribuem na reação, sendo k_0 a constante da hidrólise espontânea e k_{OH} a constante de hidrólise alcalina do MPT e k_N a constante do 4(5)-MEI, levando em conta a fração molar da espécie neutra reativa ($\chi_{4(5)\text{MEI}}$). A FIGURA 24 apresenta os perfis de pH obtidos para essa reação do MPT com o 4(5)-MEI através do monitoramento da formação dos produtos em 311 e 400 nm. As constantes de segunda ordem obtidas através desses ajustes dos perfis de pH em 311 e 400 nm utilizando a Eq.5, estão apresentadas na TABELA 2.

$$k_{obs} = k_0 + k_{OH}[OH^-] + k_N[4(5)MEI]X_{4(5)MEI} \quad \text{eq. 5}$$

FIGURA 24- PERFIS DE pH OBTIDOS PARA A REAÇÃO DO MPT COM 4(5)-MEI ATRAVÉS DO MONITORAMENTO DA FORMAÇÃO DOS PRODUTOS EM (A) 311 nm E (B) 400 nm. A LINHA EM VERMELHO CORRESPONDE AO AJUSTE OBTIDO COM A EQUAÇÃO 5. T 60°C, [4(5)-MEI]=0,1 mol.L⁻¹; [MPT]=10⁻⁵ mol.L⁻¹.



A



B

TABELA 2- CONSTANTES DE VELOCIDADE DE SEGUNDA ORDEM OBTIDAS ATRAVÉS DOS AJUSTES DOS PERFIS DE pH em 311(Ataque Carbono Alifático) e 400 nm (Ataque Fósforo).

| | Ataque Carbono Alifático | Ataque Fósforo |
|--|---------------------------------|-------------------------|
| | <i>Ajuste em 311 nm</i> | <i>Ajuste em 400 nm</i> |
| k_0, min⁻¹ | 3×10^{-6} | 1×10^{-5} |
| k_{OH}, mol L⁻¹ | - | 13,28 |
| k_N, mol L⁻¹ | $2,99 \times 10^{-2}$ | $5,68 \times 10^{-3}$ |

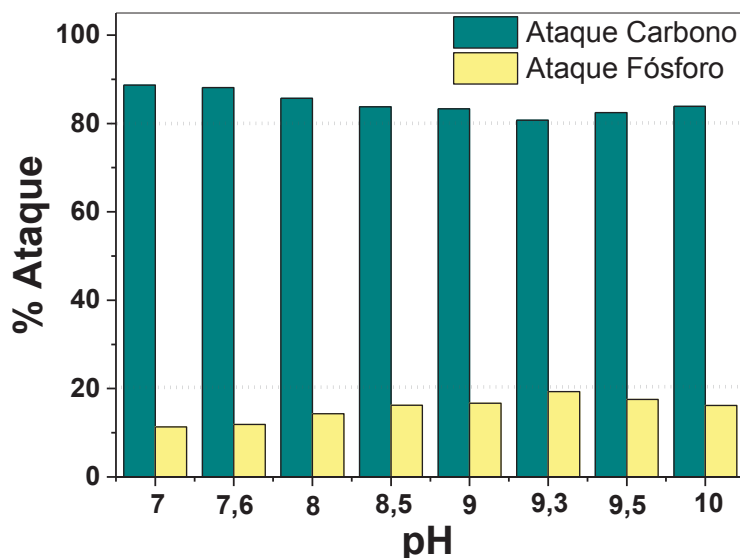
^apH 10 ; T 60°C; [4(5)-MEI]=0,2 mol.L⁻¹; [MPT]=10⁻⁵ mol.L⁻¹; [EPO]=10⁻⁶ mol.L⁻¹. Ajustes obtidos para o PNP em 400 nm e para o DMPT em 311 nm, em ambos os casos utilizando a eq. 4 e para o decaimento do reagente (270 e 274 nm) utilizando a equação 2.

Os ajustes obtidos corroboram que, de fato, a contribuição do produto em 311 nm (DMPT) é maior do que a contribuição em 400 nm (PNP). As constantes de velocidade de segunda ordem (k_N) fornecidas através dos ajustes utilizando a eq. 5 foram de $2,99 \times 10^{-2}$ e $5,68 \times 10^{-3}$ L.mol⁻¹ min⁻¹ para os produtos DMPT e PNP, respectivamente. Os incrementos catalíticos obtidos foram de $9,96 \times 10^3$ (ataque C) e 568 (ataque P) vezes mais rápidas em relação à reação não catalisada, evidenciando o potencial catalítico do 4(5)-MEI para a formação de ambos os produtos, porém de forma mais eficiente para o ataque ao carbono alifático. Ao se observar esses perfis de pH apresentados na FIGURA 24, nota-se uma dependência da reatividade com o aumento do pH, onde a constante de velocidade da reação aumenta à medida que aumenta o pH. Isso evidencia a maior reatividade da espécie neutra do 4(5)-MEI para a formação de ambos os produtos, uma vez que pode ser observado nos dois perfis apresentados um platô na região após o pKa (7,69) em torno de 8,5. A diferença entre os dois perfis se dá pela contribuição da hidrólise alcalina, que só contribui de fato para a formação do PNP, o que justifica o aumento da constante em pH maiores. Isso não contribui para a formação do DMPT o perfil para o ajuste em 311 nm não apresenta crescimento nesses valores maiores de pH. Esses resultados indicam o 4(5)-MEI como um potencial catalisador frente a OP's, o que já foi reportado anteriormente com o DEDNPP.²⁵

A fim de analisar o efeito do pH na formação dos produtos PNP e DMPT, as porcentagens de ataque via carbono ou fósforo foram calculadas. Para esses cálculos a contribuição da hidrólise alcalina (k_{OH}) foi descontada da constante de velocidade de formação do PNP. Essas porcentagens foram então correlacionadas a

fim de ilustrar melhor esse comportamento ao longo de toda a faixa de pH, e essa correlação entre os dados obtidos está apresentada na FIGURA 25.

FIGURA 25- RELAÇÃO ENTRE A PORCENTAGEM DE PNP E O pH PARA O 4(5)-MEI NA REAÇÃO COM MPT. [MPT]= 10^{-5} mol.L⁻¹; [4(5)MEI]=0,1 mol.L⁻¹; T=60°C.



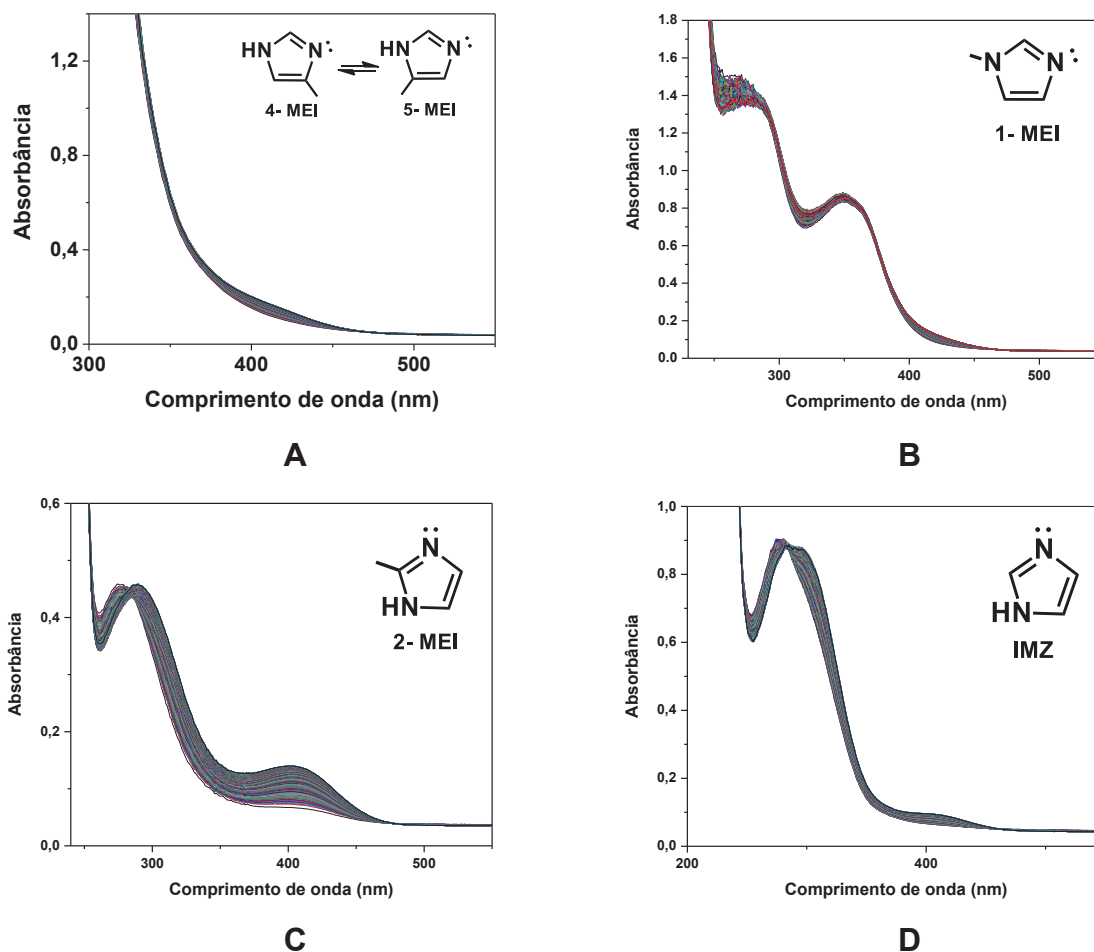
Observando a FIGURA 25 fica evidente que o ataque ao carbono alifático é a via preferencial dessa reação em toda a faixa de pH analisada. Isso fica claro quando se observa a linha tracejada superior, que aponta que esse ataque é sempre superior a 80% em todos os valores de pH. Já a formação do PNP ocorre em toda a faixa de pH, porém não passa de cerca 20% de formação desse produto, como pode ser observado pela linha tracejada inferior que aponta a baixa reatividade para esse caminho de reação. Os resultados também indicam maior suscetibilidade de ataque ao fósforo para valores de pH maiores, ou seja, o mecanismo pode ser modulado pelo pH. Isso já mostra uma diferença em relação ao IMZ, para o qual a contribuição desse ataque é nulo na reação do IMZ com MPT.²⁹ E mostra, certamente, a mudança mecanística em relação ao análogo EPO e outros OP's que possuem o grupo P=O, para o qual o ataque se dá apenas no fósforo.^{31,37}

Com todas as evidências apontando no sentido do 4(5)-MEI como um promissor nucleófilo frente aos OP's, seguiram-se então os experimentos a fim de compreender a reatividade do MPT frente ao IMZ e aos outros derivados metilados: 1-MEI e 2-MEI.

5.1.3 DEMAIS DERIVADOS METILADOS DO IMZ

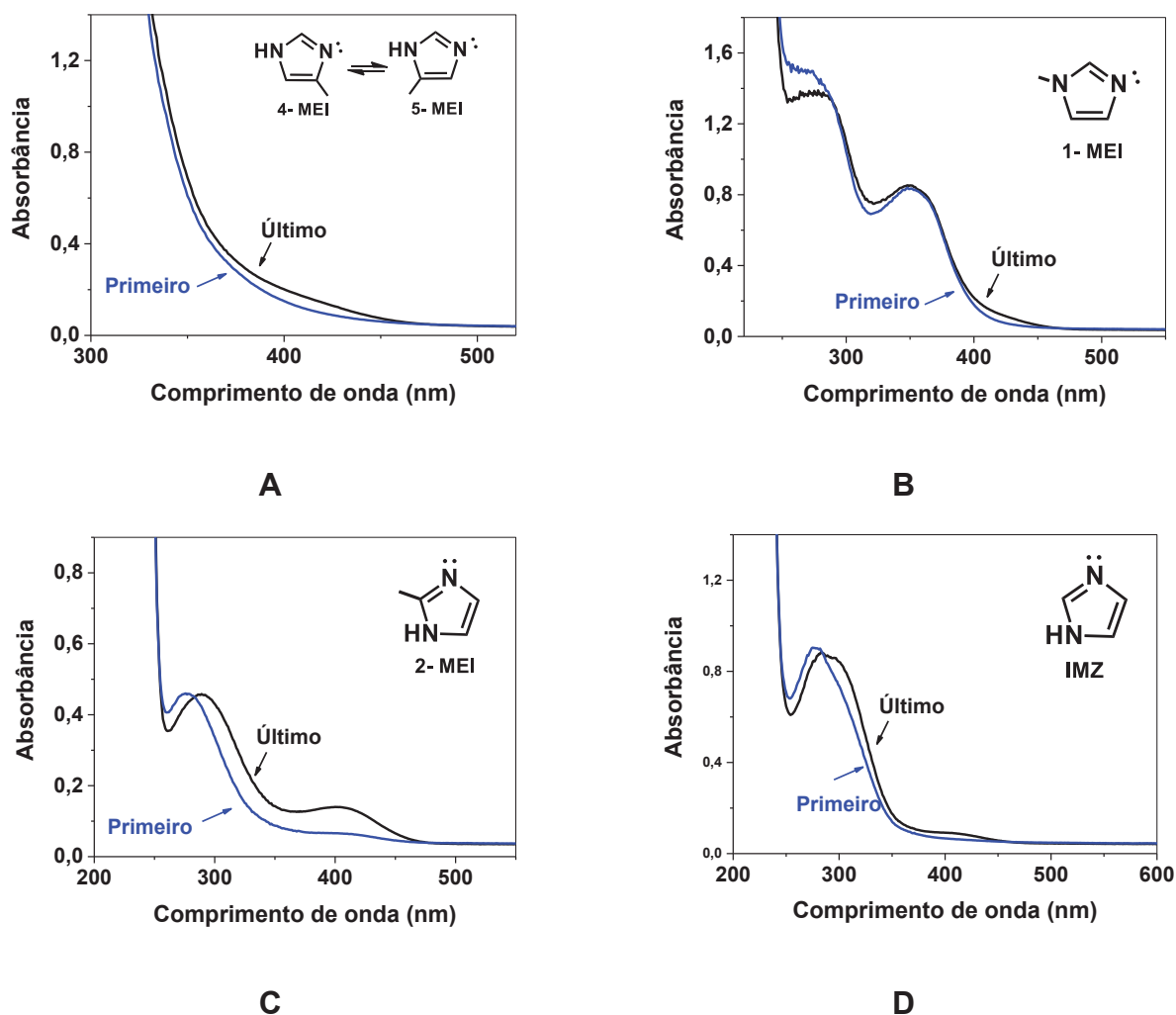
Com o objetivo de avaliar possíveis modificações nos caminhos de reação através de alterações estruturais no nucleófilo, foram seguidos os estudos cinéticos com os outros x-MEI. Essas reações foram realizadas sob as mesmas condições propostas nesse trabalho para o 4(5)-MEI. A FIGURA 26 apresenta os perfis de absorvância vs. comprimento de onda da reação do MPT com (A) 4(5)-MEI (já apresentada anteriormente, mas colocada aqui novamente para possibilitar uma melhor comparação visual ente as reações em estudo), (B) 1-MEI, (C) 2-MEI E (D) IMZ. Essa figura possibilita a comparação mais ampla entre os possíveis caminhos reacionais, haja visto que as mudanças estruturais nos OP's ou nos X-MEI podem levar a mudanças mecânicas que podem ser observadas através das bandas mais ou menos pronunciadas nesses perfis.

FIGURA 26- PERFIS DE ABSORBÂNCIA vs. COMPRIMENTO DE ONDA DA REAÇÃO DO MPT com (A) 4(5)-MEI, (B) 1-MEI, (C) 2-MEI E (D) IMZ. $[x\text{-MEI}] = 0,5 \text{ mol.L}^{-1}$; $[\text{MPT}] = 10^{-5} \text{ mol.L}^{-1}$; pH 10,0, E $T = 60^\circ\text{C}$.



Poderão ser observadas nos espectros dessa FIGURA 26 duas possibilidades, uma banda em 311nm (formação do DMPT) e uma banda em 400 nm (formação do PNP). Ao comparar os perfis de cada x-MEI nota-se que o ataque ao átomo de fósforo é mais acentuado para o 2-MEI e o 4(5)-MEI, devido a maior mudança em 400 nm. O que indica que esse caminho de reação é uma das possibilidades para esses nucleófilos. Já a mudança na banda em 311 nm para formação do DMPT fica mais evidente com IMZ e 2-MEI, pois nessa concentração estão menos sobrepostas pela banda dos x-MEI (200-250 nm). Já em relação à banda em 311 nm para o 4(5)-MEI, nessa concentração há a sobreposição com a banda do reagente nesse comprimento de onda, dificultando sua visualização. A fim de tornar mais clara essa comparação e onde de fato há alterações nessas bandas em 311 e 400 nm, a FIGURA 27 traz os primeiros e últimos espectros para essas reações.

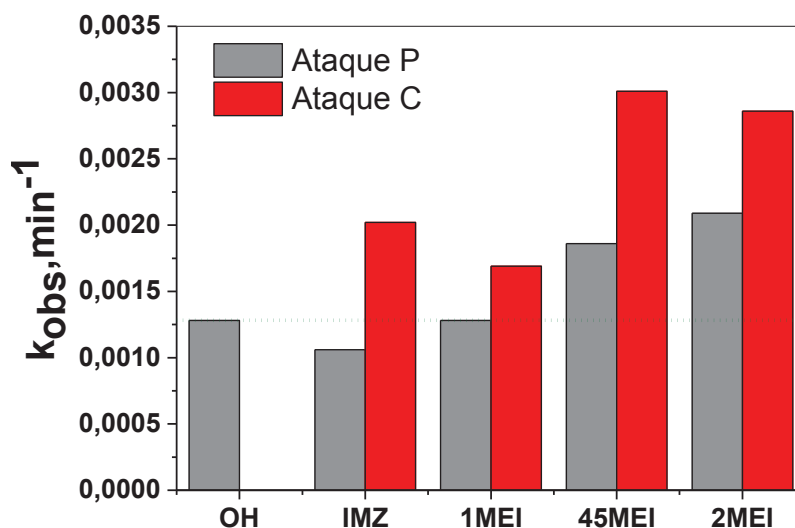
FIGURA 27- PRIMEIROS E ÚLTIMOS ESPECTROS PARA REAÇÃO DO MPT COM (A) 4(5)-MEI, (B) 1-MEI, (C) 2-MEI E (D) IMZ. $[x\text{-MEI}] = 0,5 \text{ mol.L}^{-1}$; $[\text{MPT}] = 10^{-5} \text{ mol.L}^{-1}$; pH 10,0, E $T = 60^\circ\text{C}$.



Através da análise dessas figuras é possível confirmar a possibilidade de ambos os caminhos de reação para o 2-MEI e para o 4(5)-MEI, além do ataque preferencial ao carbono alifático para o IMZ e 1-MEI. De fato, estudo anterior realizado pelo nosso grupo de pesquisa aponta que o IMZ ataca preferencialmente o átomo de carbono alifático²⁹ em contraste ao centro de fósforo quando em reação com MPT. O mesmo estudo aponta que para o MPT com 1-MEI (apesar de difícil visualização nessa figura devido a esse efeito de sobreposição das bandas do éster e do 1-MEI) a reação ocorre de modo semelhante. Essa reação também leva à formação do DMPT e à metilação do 1-MEI como produto principal. Vale ressaltar que esse caminho é altamente desfavorável, justamente devido à presença da metila na posição 1 do anel imidazólico, que torna a metilação do 1-MEI muito menos favorecida do que a metilação do IMZ. Mas, apesar disso, esse derivado do IMZ ainda prefere atacar o carbono alifático do que o átomo de fósforo, seguindo o mecanismo descrito para o IMZ²³, porém muito mais lento.

A reatividade desses derivados imidazólicos frente a diferentes OP's ainda não é totalmente compreendida, e com o objetivo de distinguir os caminhos reacionais possíveis foram avaliadas as constantes de velocidade para cada x-MEI, apresentadas na FIGURA 28. Nessa concentração de 0,1 mol.L⁻¹ foi possível obter as constantes de formação do PNP e DMPT, ressaltando que a constante em 400 nm apresentada na figura não tem ainda o desconto da contribuição da hidrólise alcalina nesse pH. A constante de hidrólise alcalina também está representada nessa figura a fim de tornar mais clara a comparação entre essas constantes.

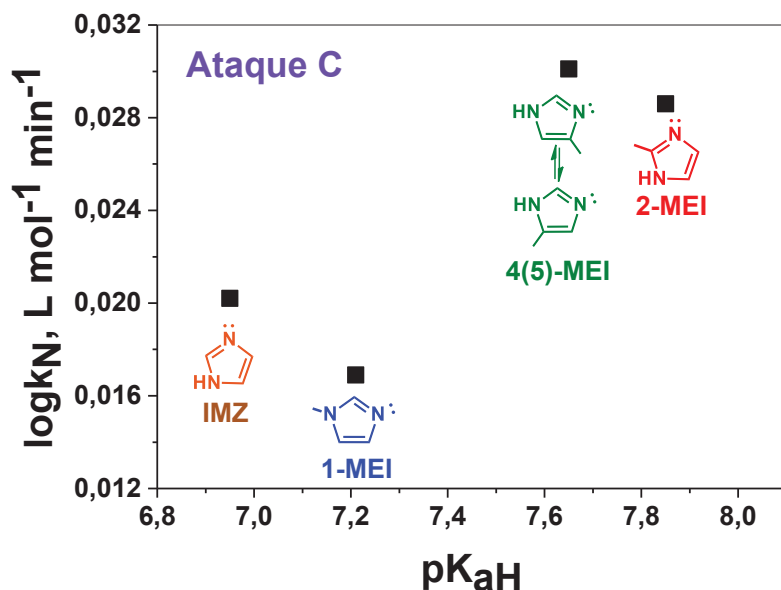
FIGURA 28- CONSTANTES DE VELOCIDADE DE PESUDO-PRIMEIRA ORDEM PARA ATAQUE AO C (311 nm) E ATAQUE AO P (400 nm) PARA OS x-MEI AVALIADOS. $[x\text{-MEI}]=0,1 \text{ mol.L}^{-1}$; $[\text{MPT}]=10^{-5} \text{ mol.L}^{-1}$; pH 10,0, E $T=60^{\circ}\text{C}$.



Observa-se nessa FIGURA 28 que a reatividade para o ataque ao carbono alifático (DMPT) é maior em relação ao ataque ao átomo de fósforo (PNP) para todos os x-MEI. O valor de pK_{aH} para essas espécies segue a ordem: 2-MEI > 4(5)-MEI > 1-MEI > IMZ²⁵, e de maneira geral as constantes são maiores para os derivados do IMZ mais básicos: 2-MEI E 4(5)-MEI > 1-MEI e IMZ. Vale ressaltar que o 2-MEI e o 4-MEI (espécie presente no equilíbrio tautomérico do 4(5)-MEI) possuem efeito estérico significativo devido à posição da metila. Tal fato evidencia a influência da basicidade para a formação do PNP, haja visto que apesar do efeito estérico do 2-MEI e do 4-MEI, o ataque ao fósforo foi um dos caminhos de reação para esses x-MEI. Ao contrário, IMZ e 1-MEI não apresentam efeito estérico e apresentaram ataque quase exclusivo ao carbono alifático, evidenciando que para essa via talvez esse efeito seja preponderante. Além disso, 1-MEI e IMZ exibiram constantes para ataque ao fósforo menores do que a constante obtida para a hidrólise alcalina, apontando que a contribuição dos íons OH^- é maior do que a desses x-MEI para ataque ao fósforo. Ao contrário, 2-MEI e 4(5)-MEI apresentaram constantes maiores do que a da hidrólise alcalina, evidenciando que esses dois x-MEI apresentam contribuição para a formação do produto PNP. Todos esses dados evidenciam que o ataque ao carbono alifático deve ser o caminho preferencial dessa reação, com formação do DMPT e do dimetilimidazol majoritariamente. Esses dados demonstram

que a posição do substituinte no IMZ pode modular o caminho reacional propiciando a formação de um dos produtos dessa reação de forma preferencial.

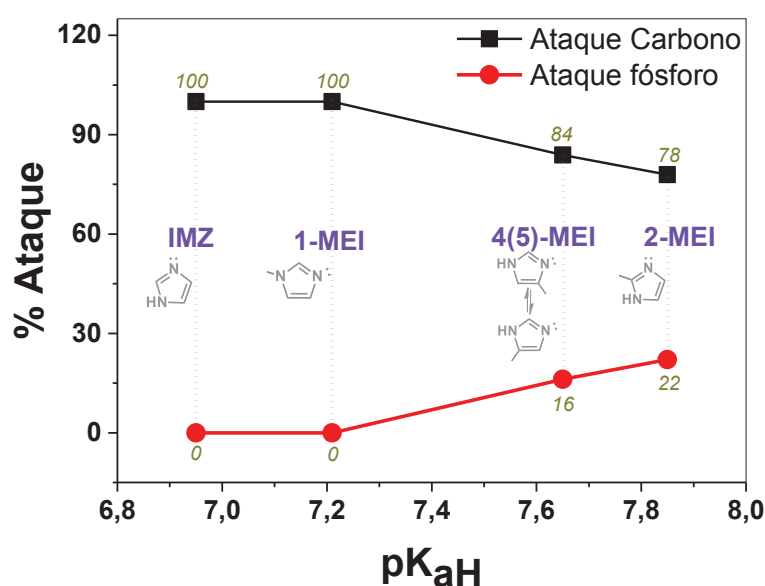
Buscando esclarecer mais sobre a reatividade e esse comportamento observado em relação às constantes de velocidade obtidas, utilizou-se de uma ferramenta bastante importante na físico-química orgânica, que são as Relações Lineares de Energia Livre (RLEL). Essas relações permitem combinar parâmetros cinéticos e termodinâmicos a fim de obter informações acerca do mecanismo da reação em estudo. Em geral, uma relação bastante útil é o plot do logaritmo da constante de velocidade obtida frente ao pKa dos nucleófilos, uma vez que grupos substituintes e grupos de saída podem alterar o valor de pKa de uma molécula. Ainda, o coeficiente angular da reta obtida (β_{NUC} ou β_{LG}), quando se varia grupo substituinte ou grupo de saída, respectivamente) indica o quão sensível é essa reação em relação a essa mudança no pKa.⁵⁰ De maneira geral a nucleofilicidade aumenta com o aumento do pKa da molécula, porém, para esses compostos isso não está ocorrendo. O valor de pK_{aH} para essas espécies segue a ordem: 2-MEI > 4(5)-MEI > 1-MEI > IMZ.²⁵ A relação de Bronsted para essas reações combina os valores de pKa de cada x-MEI com as constantes de velocidade obtidas através dos ajustes. Essa relação foi avaliada para a concentração de x-MEI de $0,1 \text{ mol.L}^{-1}$, para a qual o ajuste em 311 nm (para a formação do DMPT) também é possível, lembrando que em concentrações mais altas a banda de absorção do DMPT pode sobrepor à banda de decaimento do reagente e impossibilitar esse ajuste. Essa relação não foi avaliada para a formação do produto em 400 nm, pois IMZ e 1-MEI não apresentam ocorrência desse ataque que leva à formação do DMPT. A FIGURA 29 apresenta a relação de Bronsted para o produto de ataque ao carbono alifático em 311 nm.

FIGURA 29- RELAÇÃO ENTRE O pKaH DE CADA x-MEI E O LOG k_N^{DMPT} .

Considerando os dados apresentados na FIGURA 29, nota-se que nesse caso a reatividade obtida para formação do DMPT (4(5)-MEI>2-MEI>IMZ>1-MEI) é pouco diferente da ordem de basicidade das espécies (2-MEI>4(5)-MEI>1-MEI>IMZ). O plot de Bronsted deixa nítido que não há linearidade para essas relações, o que corrobora a diferença entre reatividade e basicidade desses compostos, evidenciando que outros fatores podem ter influência também nesse caso. De fato, as espécies mais básicas são as mais reativas, porém não seguem a ordem crescente de pKaH para esses x-MEI. Haja visto 2-MEI que possui pKaH maior se apresentar menos reativo que 4(5)-MEI para esse caminho de ataque ao carbono. É importante lembrar, nesse caso, o efeito estérico presente na molécula do 2-MEI e que também se mostra relevante pra o 4-MEI. Porém no equilíbrio tautomérico do 4(5)-MEI está presente também o 5-MEI, que não apresenta efeito estérico significativo e pode estar influenciando mais na reatividade desse x-MEI, visto que o 5-MEI possui uma reatividade cerca de 31 vezes maior em relação ao 4-MEI²⁵. Outro dado interessante é a baixa reatividade do 1-MEI para o ataque ao carbono alifático, e ao mesmo tempo para ataque ao fósforo. De fato estudos anteriores entre o IMZ e o DEDNPP,^{23,25} mostram que o 1-MEI é um pouco menos reativo que IMZ para a formação do PNP, apesar dos valores bastante próximos de pKa e do pequeno efeito estérico dessas espécies.

Uma vez observados esses diferentes comportamentos, buscou-se compreender melhor qual o efeito que isso tem sobre a formação dos produtos PNP e DMPT. Assim, foi calculada a porcentagem de ataque ao átomo de fósforo (formação do PNP) e ao carbono alifático (formação do DMPT) para cada x-MEI em concentração de $0,1 \text{ mol L}^{-1}$ (FIGURA 30).

FIGURA 30- RELAÇÃO ENTRE O pK_{aH} DE CADA x-MEI E A % DE ATAQUE AO P E AO C NA REAÇÃO COM MPT.



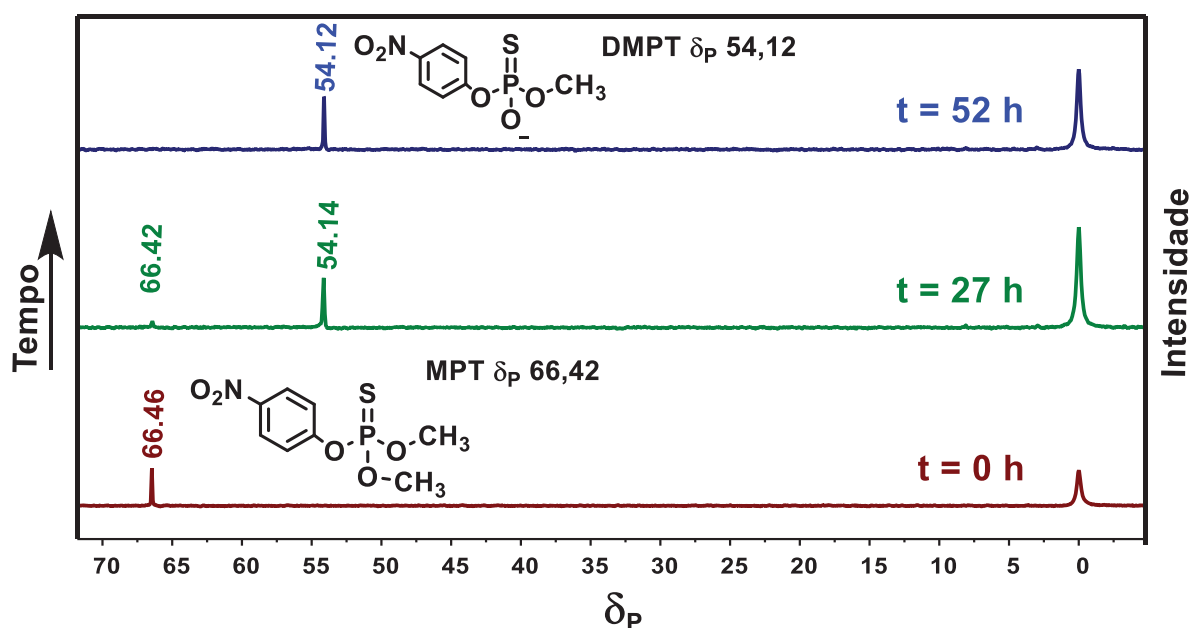
De acordo com o que foi anteriormente observado na FIGURA 29, IMZ e 1-MEI possuem apenas contribuição da hidrólise alcalina em pH 10,0, e assim pode-se considerar que apresentam 100% de ataque ao carbono, evidenciando que toda a reação ocorre por esse caminho nesse pH, o que se observa também nessa FIGURA 31. Além disso, pode-se notar ainda que o 2-MEI e o 4(5)-MEI seguem a ordem de basicidade para ataque ao fósforo, aumentando o ataque com aumento do pK_{aH} . O que se observa no sentido contrário para ataque ao carbono, apontando que o efeito estérico pode influenciar de forma mais significativa, haja visto IMZ e 1-MEI, que não apresentam esse efeito de forma significativa, possuem essa via como único caminho de reação com MPT. Além disso 2-MEI tem efeito estérico maior em relação aos demais x-MEI e maior basicidade, sendo o que leva a menor formação de DMPT entre eles. Contudo, 4(5)-MEI possui pK_a próximo do 2-MEI, mas como já dito anteriormente, apresenta equilíbrio tautomérico com a presença de duas

espécies diferentes, o 4-MEI (que apresenta efeito estérico semelhante a 2-MEI) e o 5-MEI, que não apresenta esse efeito de forma significativa. Assim, o 5-MEI pode estar contribuindo mais para a reatividade, levando a uma maior formação de DMPT em relação ao 2-MEI. Ainda assim isso evidencia mais uma vez que a formação do DMPT e Dimetilimidazol é o caminho preferencial dessas reações, com a possibilidade de modulação desse mecanismo através do pKa do derivado de IMZ, evidenciando seu potencial para o design de novos catalisadores inclusive utilizando novos derivados do IMZ.

5.2 ESTUDO MECANÍSTICO POR RMN DA REAÇÃO DO MPT COM x-MEI

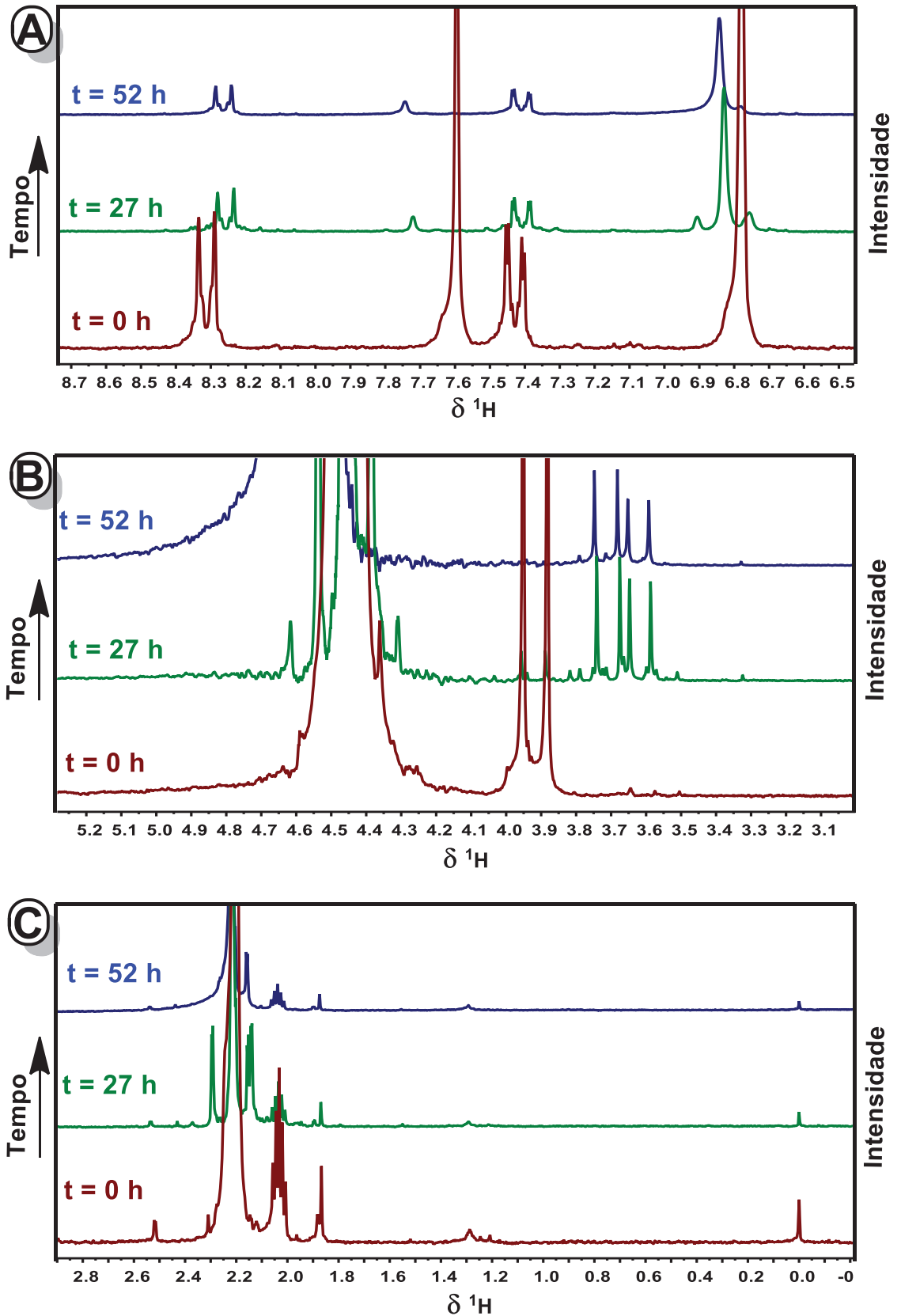
As análises de RMN também foram utilizadas nesse estudo, buscando detectar espécies propostas pelo possível mecanismo apresentado. Os espectros de ^{31}P RMN e ^1H RMN para o acompanhamento da reação do 4(5)MEI e 2-MEI foram obtidos ao longo do tempo para ambas as reações. A FIGURA 31 apresenta os espectros sucessivos de ^{31}P RMN para a reação com o 4(5)-MEI.

FIGURA 31- ESPECTROS CONSECUTIVOS DE RMN de ^{31}P DA REAÇÃO DO MPT com 4(5)-MEI. ($[\text{MPT}] = 1 \times 10^{-5} \text{ mol.L}^{-1}$; $[\text{4(5)-MEI}] = 0,2 \text{ mol.L}^{-1}$; 200 MHz; CD_3/CN 50:50; Capilar H_3PO_4 ; pD 10,0, E T=60°C).



Durante a ocorrência dessa reação é possível observar que foram detectadas duas espécies, referentes aos dois sinais observados através desses espectros. Um sinal em δ_P 66,46 que diminui ao longo do tempo e foi atribuído ao reagente MPT, e outro sinal em δ_P 54,12, que aumenta com o passar do tempo e é atribuído ao produto do ataque ao carbono alifático, DMPT. O sinal intenso em δ_P 0,00 se deve ao capilar de H_3PO_4 utilizado como padrão de referência. Além disso, a ausência de outros sinais, principalmente devido ao DNPRT ($\sim \delta_P$ 61,8), mostra que não foi detectado nenhum intermediário fosforilado e produto advindo do ataque ao átomo de fósforo nesses espectros. Entretanto, como o caminho preferencial é o ataque ao carbono alifático e o ataque ao átomo de fósforo ocorre em quantidade muito pequena e com intermediários muito instáveis, é possível que a formação dessas espécies não possa ser detectada. Com o intuito de obter maiores informações acerca do mecanismo dessa reação do 4(5)-MEI com MPT, foram realizados também experimentos de RMN de 1H , cujos espectros sucessivos (de 52 horas de reação) estão apresentados na FIGURA 32.

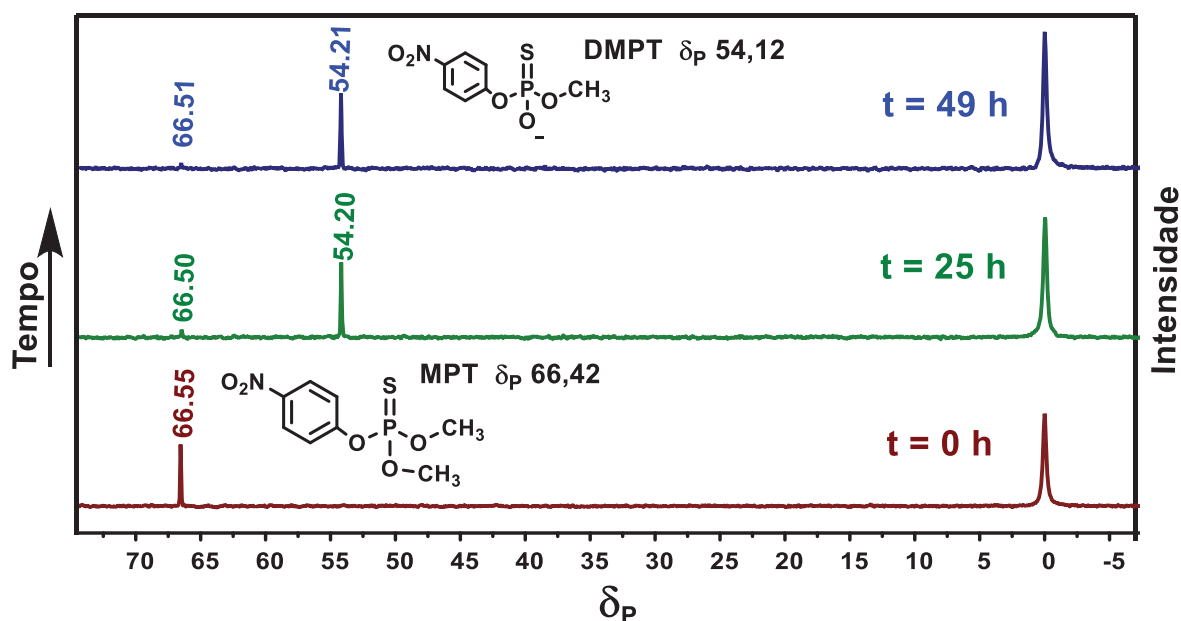
FIGURA 32- ESPECTROS CONSECUTIVOS DE RMN de ^1H DA REAÇÃO DO MPT COM 4(5)-MEI. (A) AMPLIAÇÃO DA REGIÃO δH 8,7-6,5; (B) AMPLIAÇÃO DA REGIÃO δH 5,2-3,1 E (C) AMPLIAÇÃO DA REGIÃO δH 2,0-0,0. ($[\text{MPT}] = 1 \times 10^{-5} \text{ mol.L}^{-1}$; $[\text{4(5)-MEI}] = 0,2 \text{ mol.L}^{-1}$; 200 MHz; CD_3/CN 50:50; pD 10.



Nesse conjunto de espectros podem ser observados sinais característicos dos hidrogênios aromáticos do MPT na região de δ_H 7,41 e 8,25, que diminuem com o decorrer do tempo de reação, evidenciando o consumo desse reagente. Da mesma forma são observados os sinais referentes aos hidrogênios do 4(5)-MEI (δ_H 7,71, 6,83 e 2,22) cujos sinais diminuem de intensidade com o tempo. Além disso a incorporação da metila no 4(5)-MEI, que leva a formação do dimetilimidazol, pode ser observada pelo aparecimento de um sinal adicional em δ_H 1,88, confirmando a presença do produto de ataque ao carbono alifático. Ainda, é possível também observar a diminuição do sinal do MPT (duplete referente aos hidrogênios metílicos) em δ_H 3,67, com subsequente aparecimento do multiplete em δ_H 3,66, que pode ser correlacionado com os hidrogênios metílicos do DNPRT, o que indica um produto advindo do ataque ao átomo de fósforo, corroborando o ataque aos dois centros eletrofílicos do MPT, fósforo e carbono alifático.

Avaliou-se também a reação do 2-MEI com MPT, acompanhada pela técnica de ^{31}P RMN, cujos espectros sucessivos obtidos no início e após 49 h de reação estão apresentados na FIGURA 33.

FIGURA 33- ESPECTROS CONSECUTIVOS DE RMN de ^{31}P DA REAÇÃO DO MPT COM 2-MEI ($[\text{MPT}] = 1 \times 10^{-5} \text{ mol.L}^{-1}$; $[\text{2-MEI}] = 0,2 \text{ mol.L}^{-1}$; 200 MHz; CD_3/CN 50:50; Capilar H_3PO_4 ; pD 10,0, E T=60°C).

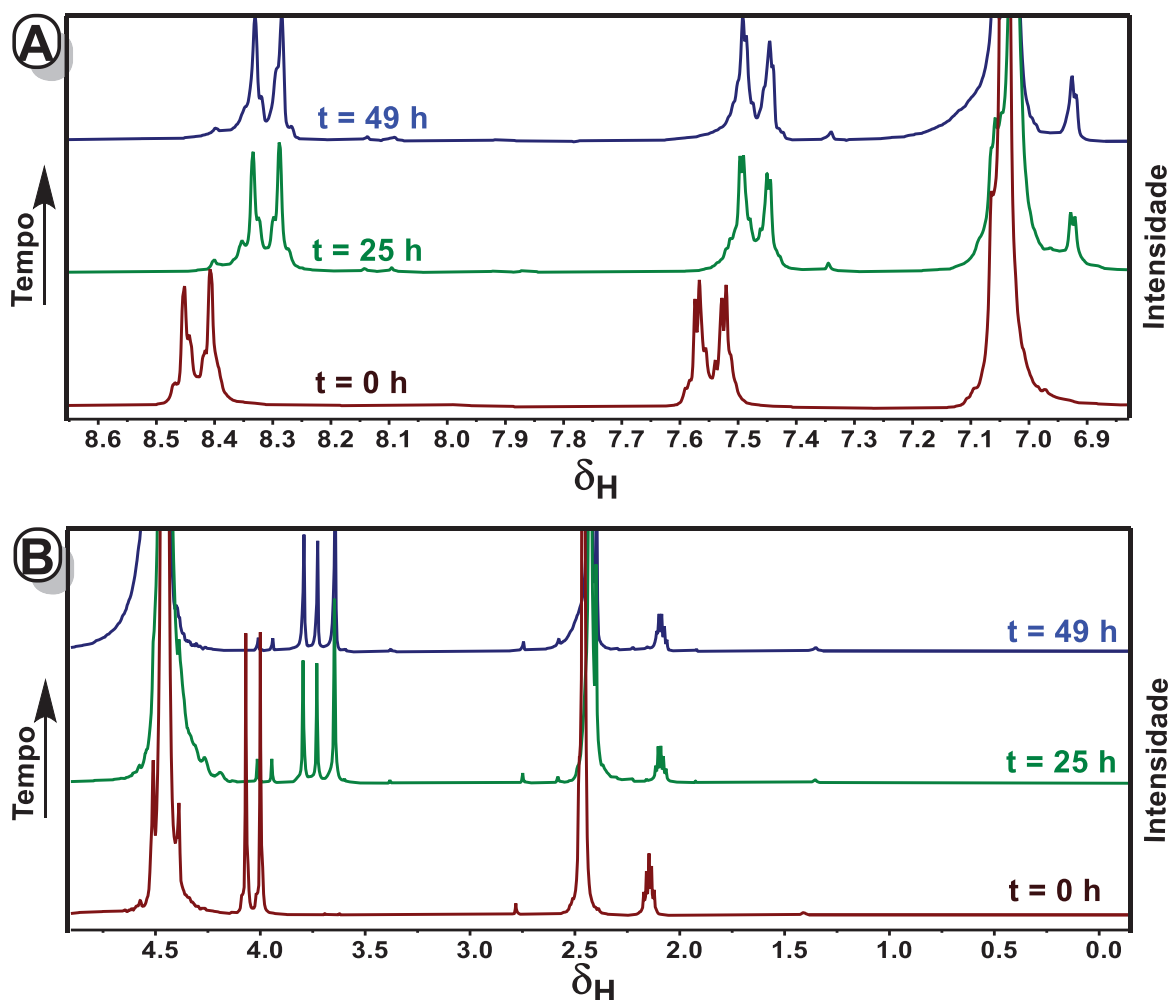


Para essa reação, assim como na reação com 4(5)-MEI, novamente não há nesses espectros evidências de ataque ao átomo de fósforo, uma vez que o sinal

que seria referente ao DNPRT ($\sim \delta_p$ 61,8) não foi detectado. Os sinais que podem ser observados em δ_p 66,55 e 54,21 podem ser atribuídos ao MPT e ao DMPT, respectivamente. Nota-se que com o progresso da reação o sinal em δ_p 66,55 diminui acentuadamente, enquanto que o sinal referente ao DMPT aumenta, evidenciando a formação desse produto de ataque ao carbono alifático na reação com esse derivado imidazólico também.

Mais uma vez, buscando compreender melhor o mecanismo dessa reação, foram realizados também os experimentos de ^1H RMN, cujos espectros sucessivos obtidos no início e após 74 h de reação estão apresentados na FIGURA 34.

FIGURA 34- ESPECTROS CONSECUTIVOS DE RMN de ^1H DA REAÇÃO DO MPT COM 2-MEI. (A) AMPLIAÇÃO DA REGIÃO δ_{H} 8,6-6,9; (B)) AMPLIAÇÃO DA REGIÃO δ_{H} 4,5-0,0. ($[\text{MPT}] = 1 \times 10^{-5} \text{ mol.L}^{-1}$; $[\text{2-MEI}] = 0,2 \text{ mol.L}^{-1}$; 200 MHz; CD_3/CN 50:50; pD 10,0, E T=60°C).



Diferentemente do que ocorreu com a reação do MPT com 4(5)-MEI, nesse caso não houveram indícios de ataque ao átomo de fósforo, uma vez que os sinais de DNPRT e PNP não foram detectados nesses espectros. Isso pode ser devido ao equipamento utilizado e as condições operacionais, que possivelmente podem ser aprimoradas para melhorar os sinais. Os sinais em δ_{H} 8,44 e 7,57 foram atribuídos aos hidrogênios aromáticos do MPT, enquanto que o duplete característico dos hidrogênios metílicos do MPT pode ser observado em δ_{H} 4,03. Esses sinais diminuem sua intensidade com o passar do tempo de reação, e pode-se observar a formação do produto DMPT através do aparecimento do duplete em δ_{H} 3,77, referente à presença da única metila presente na estrutura desse produto. Ainda, o sinal de um multiplete em δ_{H} 3,64 pode ser atribuído à incorporação da metila que

pertencia à estrutura do MPT e foi transferida para o 2-MEI, levando à formação do produto dimetilimidazol. Informação essa que corrobora o ataque ao carbono alifático como uma das vias dessa reação.

Essas informações obtidas através desses espectros indicam um mecanismo através do ataque ao carbono alifático para ambos os x-MEI avaliados. Ainda, para o 4(5)-MEI puderam ser observados sinais relativos à formação dos produtos DNPRT e PNP, reafirmando a formação desse último produto, ainda que em pequena quantidade, em pH 10,0. Contudo, esses dados ainda excluem a possibilidade de ataque ao carbono aromático, que é um caminho altamente desfavorecido, resultado que está de acordo com o já descrito na literatura para o MPT com IMZ.²⁹ As análises por ³¹P RMN e ¹H RMN para as reações com IMZ e 1-MEI não puderam ser concluídas devido a pandemia. No entanto, já foi reportado que a reação para esses x-MEI ocorre via ataque quase exclusivo ao átomo de carbono alifático na reação com MPT²⁹, e dados cinéticos obtidos nesse trabalho corroboram essa informação.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Esse trabalho busca ampliar o conhecimento na área de segurança química de OP, no sentido de possibilitar a detoxificação e o monitoramento do MPT, que é um pesticida extremamente tóxico e dessa forma perigoso e danoso ao homem e ao meio ambiente como um todo. Foram avaliadas nesse trabalho alterações no mecanismo acerca de variações na estrutura do OP e também do nucleófilo. Na reação com o derivado do IMZ 4(5)-MEI foi observada diferença no caminho da reação em relação ao OP que contém a ligação P=O, na qual ocorre ataque exclusivo ao átomo de fósforo. No caso do MPT que contém a ligação P=S, o que acontece é um ataque concomitante aos dois centros eletrofílicos, atacando ora o fósforo, ora o carbono alifático. Ficou evidente também que para essas espécies que contém o grupo P=S a reação se procede de forma mais lenta, indicando a influência do efeito tio tanto na alteração do mecanismo como na diferença da constante de velocidade para essa reação.

Além disso, a utilização dos x-MEI propostos aqui é uma segunda mudança que foi considerada, devido à presença de uma metila em sua estrutura ocupando diferentes posições e podendo influenciar a reação através de diferentes efeitos. Essa mudança, como estamos constatando até aqui, está causando novas modificações no curso da reação em relação ao IMZ não substituído. Os resultados apontam que com 2-MEI e 4(5)-MEI há a possibilidade de ataque aos dois centros eletrofílicos da molécula de MPT, o átomo de fósforo e o de carbono alifático, semelhante ao caminho da reação entre EPT e IMZ.⁴⁴ Diferentemente do que ocorre com 1-MEI e IMZ em reação com MPT, no qual somente o caminho via átomo de carbono alifático é observado.²⁹ Essa via pela qual há a formação de dois produtos nem sempre é desejada, entretanto é um passo no caminho da elucidação do mecanismo para essas espécies e sua detoxificação. Vale ressaltar que foi evidenciada a possibilidade de modulação dessa reação para formação do produto de interesse através de variações no pH e também da diferença no pKa do x-MEI. A reatividade também cresce com aumento no pH e de forma geral: ela é maior para o ataque ao carbono alifático do que para o fósforo, sendo que a formação do DMPT se mostrou superior a 80% em toda a faixa de pH avaliada, enquanto que o ataque ao fósforo não representa mais de 20% desses caminhos.

Além disso para todos os x-MEI esse caminho de ataque ao carbono se mostrou a via principal de reação, com formação do DMPT e levando à metilação dos x-MEI em condições amenas de reação. Ressaltando que esses IMZ metilados é interessante comercialmente, uma vez que é reagente e também catalisador de outras reações. Além disso, para o ataque ao fósforo a basicidade influencia de forma mais significativa, enquanto que para o ataque ao carbono alifático o efeito estérico foi mais importante, sendo que IMZ e 1-MEI, que não apresentam efeito estérico significativo, apresentaram cerca de 100% do caminho de reação via ataque ao carbono alifático. As constantes de velocidade obtidas confirmam que apenas 2-MEI e 4(5)-MEI apresentam ataque ao fósforo, sendo que essas contribuições representam 22 e 16% respectivamente. As análises de RMN corroboram esses resultados, evidenciando que de fato essa via ocorre para esses x-MEI.

Assim, apontar essa possibilidade de modular o mecanismo através de variação no pH e da posição do substituinte destaca o potencial desses derivados imidazólicos como catalisadores, seja em catálise homogênea, como também podendo ser funcionalizados em diferentes superfícies e utilizados também em catálise heterogênea. Assim, é importante frisar novamente a importância da compreensão acerca dos mecanismos que regem esses processos e da reatividade dessas espécies (OP's e derivados imidazólicos). Isso porque essas reações são amplamente utilizadas, e diferenças no mecanismo significam que o pesticida pode não estar sendo corretamente detoxificado ou então que seu monitoramento não será feito de forma adequada e segura.

REFERÊNCIAS

1. BARBOZA, H. T. G.; NASCIMENTO, X. P. R.; FREITAS-SILVA, O.; SOARES, A. G.; DACOSTA, J. B. N. Compostos organofosforados e seu papel na agricultura. **Revista Virtual de Química**, v.10, n.1. 2018.
2. GONÇALVES, M. D. S. **Uso sustentável de pesticidas: análise comparativa entre União Européia e Brasil**. Departamento de Biologia Vegetal., Universidade de Lisboa, Lisboa, 2016. 155 p.
3. FERNANDEZ, P.; GAUVRIT, C.; BARRO, F.; MENENDEZ, J.; DE PRADO, R. First case of glyphosate resistance in France. **Agronomy for sustainable development**, v.35, n.4, p.1469. 2015.
4. CARNEIRO, F. F. P., W.; RIGOTTO, R. M.; AUGUSTO, L. G. S.; RIZOLLO, A.; MULLER, N. M.; ALEXANDRE, V. P.; FRIEDRICH, K.; C., M.M.S. **Dossiê ABRASCO: um alerta sobre os impactos dos agrotóxicos na saúde**. EPSJV/Expressão Popular. 2015. 140 p.
5. PIGNATI, W. A.; LIMA, F. A. N. D. S. E.; LARA, S. S. D.; CORREA, M. L. M.; BARBOSA, J. R.; LEÃO, L. H. D. C.; PIGNATTI, M. G. Distribuição espacial do uso de agrotóxicos no Brasil: uma ferramenta para a Vigilância em Saúde. **Ciência & Saúde Coletiva**, v.22, p.3281. 2017.
6. BOMBARDI, L. M. Geografia do uso de agrotóxicos no Brasil e conexões com a União Europeia. **São Paulo: USP**. 2017.
7. CAVALCANTI, L. P. A.; DE AGUIAR, A. P.; LIMA, J. A.; LIMA, A. L. S. Intoxicação por Organofosforados: Tratamento e Metodologias Analíticas Empregadas na Avaliação da Reativação e Inibição da Acetilcolinesterase. **Revista Virtual de Química**, v.8, n.3, p.739. 2016.
8. BUŠIĆ, V.; KATALINIĆ, M.; ŠINKO, G.; KOVARIK, Z.; GAŠO-SOKAČ, D. Pyridoxal oxime derivative potency to reactivate cholinesterases inhibited by organophosphorus compounds. **Toxicology letters**, v.262, p.114. 2016.
9. BRASIL. MINISTÉRIO DA AGRICULTURA, PECUÁRIA E ABASTECIMENTO (MAPA). Disponível em:<<http://www.agricultura.gov.br/assuntos/insumos-agropecuarios/insumos-agricolas/agrotoxicos>>.
10. ANVISA. Programa de Análise de Resíduos de Agrotóxicos em Alimentos (PARA): relatório das análises de amostras monitoradas no período de 2017 a 2018. **Brasília**. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/programa-de-analise-de-registro-de-agrotoxicos-para>. 2020.
11. CARVALHO, F. P. Pesticides, environment, and food safety. **Food and Energy Security**, p.48. 2017.
12. CARSON, R. **Silent Spring**. Orlando, Florida, USA: Houghton Mifflin Harcourt. 1962. ISBN-13: 978-0618253050. 400 p.
13. MANFREDI, A. M. **Desfosforilação do dietil-2, 4-dinitrofenil fosfato e do pesticida paraoxon metílico por oximas: reações em meio aquoso e catálise micelar**.

122 p. Tese (Doutorado em Química). Departamento de Química, Universidade Federal de Santa Catarina. Florianópolis, SC. 2016.

14. DELFINO, R. T. R., T. S.; FIGUEROA-VILLAR, J. D. Organophosphorus compounds as chemical warfare agents: a review. . **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v.20, n.03, p.407. 2009.

15. JOHN, H. V. D. S., M. J.; KOLLER, M.; SPRUIT, H. E.; WOREK, F.; THIERMANN, H. NOORT, D. Fatal sarin poisoning in Syria 2013: forensic verification within an international laboratory network. **Forensic Toxicology**, v.36, n. 01, p.61. 2018.

16. NEPOVIMOVA, E. K. K. Chemical warfare agent NOVICHOK-mini-review of available data. **Food and chemical toxicology**. 2018.

17. ALAVANJA, M. C. Introduction: Pesticides use and exposure, extensive worldwide. **Reviews on environmental health.**, v.24, n. 04, p.303. 2009.

18. KAMERLIN, S. C.; SHARMA, P. K.; PRASAD, R. B.; WARSHEL, A. Why nature really chose phosphate. **Quarterly reviews of biophysics**, v.46, n.1, p.1. 2013.

19. DOMINGOS, J. B.; LONGHINOTTI, E.; MACHADO, V. G.; NOME, F. A química dos ésteres de fosfato. **Química Nova**, v.26, n.5, p.745. 2003.

20. LIU, C.; WANG, M.; ZHANG, T.; SUN, H. DNA hydrolysis promoted by di- and multi-nuclear metal complexes. **Coordination Chemistry Reviews**, v.248, n.1-2, p.147. 2004.

21. ORTH, E. S. **Reações nucleofílicas de desfosforilação com imidazol e hidroxamato: modelagem em sistemas intra-e intermolecular, polimérico e micelar.** 215 p. Tese (Doutorado em Química). Centro de Ciências Físicas e Matemáticas, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, SC, 2011.

22. SCHROEDER, G. K.; LAD, C.; WYMAN, P.; WILLIAMS, N. H.; WOLFENDEN, R. The time required for water attack at the phosphorus atom of simple phosphodiester and of DNA. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v.103, n.11, p.4052. 2006.

23. CAMPOS, R.; MENEZES, L.; BARISON, A.; TANTILLO, D.; ORTH, E. The Importance of Methyl Positioning and Tautomeric Equilibria for Imidazole Nucleophilicity. **Chemistry: A European Journal**, v.22, n. 43, p. 15521. 2016.

24. KIRBY, A. J.; NOME, F. Fundamentals of phosphate transfer. **Accounts of chemical research**, v.48, n.7, p.1806. 2015.

25. CAMPOS, R. B. **A reatividade de derivados de imidazol na transferência do grupo fosforila.** 217 f. Tese (Doutorado em Química). Setor de Ciências Exatas. Departamento de Química, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, PR, 2017.

26. SILVA, V. B. **Catálise com derivados do imidazol em reações com organofosforados: efeito do substituinte.** Dissertação (Mestrado). Setor de Ciências Exatas, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, PR, 2017.

27. ALLEN, K.; DUNAWAY-MARIANO, D. Allen KN, Dunaway-Mariano D.. Phosphoryl group transfer: evolution of a catalytic scaffold. **Trends Biochem Sci** 29: 495-503. **Trends in biochemical sciences**, v.29, 10/01, p.495. 2004.

28. MANFREDI, A. M.; DEMOS, W.; WANDERLIND, E. H.; SILVA, B. V.; PINTO, A. C.; SOUZA, B. S.; NOME, F. Rapid cleavage of phosphate triesters by the oxime 2-(hydroxyimino)-N-phenyl-acetamide. **Journal of Physical Organic Chemistry**, v.29, n.11, p.600. 2016.
29. SILVA, V. B.; NASCIMENTO, L.; NUNES, M.; CAMPOS, R.; OLIVEIRA, A.; ORTH, E. S. Puzzling reaction of imidazole with methyl parathion: P= S vs P= O mechanistic shift dilemma in organophosphates. **Chemistry—A European Journal**. 2018.v. 25, n. 3, p.817. 2019.
30. CARVALHO, A. T. O. D., A. C.; HODGSON, D. R.; KAMERLIN, S. C. J.; O.; CHEMISTRY, B. Understanding thio-effects in simple phosphoryl systems: role of solvent effects and nucleophile charge. **Organic & Biomolecular Chemistry**, v.13, n.19, p.5391. 2015.
31. SILVA, V. B.; ORTH, E. S. Are Imidazoles Versatile or Promiscuous in Reactions With Organophosphates? Insights From the Case of Parathion. **Journal of thr Brazilian Chemical Society**, v.30, n.10, p 2114,2019.
32. SILVA, V. B. **Reações de derivados de imidazol com compostos organofosforados utilizados como agrotóxicos e seus análogos: estudo cinético e mecanístico**. Tese (Doutorado em Química). Departamento de Química, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, PR, 2020. Em fase de elaboração.
33. ORTH, E. S.; ALMEIDA, T. G.; SILVA, V. B.; OLIVEIRA, A. R.; OCAMPOS, F. M. M.; BARISON, A. Mechanistic insight on the catalytic detoxification of Paraoxon mediated by imidazole: Furnishing optimum scaffolds for scavenging organophosphorus agents. **Journal of Molecular Catalysis A: Chemical**, v.403, p.93. 2015.
34. FERREIRA, J. G.; ORTH, E. S. Degrading Pesticides with Waste Product: Imidazole-Functionalized Rice Husk Catalyst for Organophosphate Detoxification. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v.28, n.9, p.1760. 2017.
35. HOSTERT, L.; BLASKIEVICZ, S. F.; FONSACA, J. E.; DOMINGUES, S. H.; ZARBIN, A. J.; ORTH, E. S. Imidazole-derived graphene nanocatalysts for organophosphate destruction: Powder and thin film heterogeneous reactions. **Journal of Catalysis**, v.356, p.75. 2017.
36. ROUGIER, N. M.; VICO, R. V.; DE ROSSI, R. H.; BUJÁN, E. I. Reactivity of the Insecticide Fenitrothion toward O and N Nucleophiles. **The Journal of organic chemistry**, v.75, n.10, p.3427. 2010.
37. AGUAYO, R.; ARIAS, F.; CAÑETE, A.; ZUÑIGA, C.; CASTRO, E. A.; PAVEZ, P.; SANTOS, J. G. Dual Nucleophilic Substitution Reactions of O, O-Diethyl 2, 4-dinitrophenyl Phosphate and Thionophosphate Triesters. **International Journal of Chemical Kinetics**, v.45, n.3, p.202. 2013.
38. TEIXEIRA, A. R. **A versatilidade do imidazol em reações com organofosforados: o caso peculiar do pesticida Diazinon**. . (Dissertação). Universidade Federal do Paraná, Curitiba-PR, 2020. 95 p.
39. MATUSZAK, C. A. M., A. J. Imidazole - Versatile today, prominent tomorrow. **Journal of Chemical Education**, v.53, n.5, p.280. 1976.

40. GAGLIANO JR, R. A.; KNOWLTON, R. C.; BYERS, L. D. Methylimidazole-catalyzed ester hydrolysis: nonlinear kinetics. **The Journal of Organic Chemistry**, v.54, n.22, p.5247. 1989.
41. CHERMAHINI, A. N.; HOSSEINZADEH, B.; BENI, A. S.; TEIMOURI, A. Theoretical studies on the reactivity of mono-substituted imidazole ligands. **Structural Chemistry**, v.25, n.2, p.583. 2014.
42. BRUICE, T. C.; SCHMIR, G. L. Imidazole catalysis. I. The catalysis of the hydrolysis of phenyl acetates by imidazole. **Journal of the American Chemical Society**, v.79, n.7, p.1663. 1957.
43. HOSTERT, L.; CAMPOS, R.; FONSACA, J.; SILVA, V.; BLASKIEVICZ, S.; FERREIRA, J.; TAKARADA, W.; NAIDEK, N.; SANTOS, Y.; NASCIMENTO, L.; ZARBIN, A.; ORTH, E. Targeted Catalytic Degradation of Organophosphates: pursuing sensors. In **Pure and Applied Chemistry** 2018.
44. NEUVONEN, H. Kinetics and mechanisms of reactions of pyridines and imidazoles with phenyl acetates and trifluoroacetates in aqueous acetonitrile with low content of water: nucleophilic and general base catalysis in ester hydrolysis. **Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2**, n.2, p.159. 1987.
45. LENARCIK, B.; OJCZENASZ, P. The influence of the size and position of the alkyl groups in alkylimidazole molecules on their acid-base properties. **Journal of heterocyclic chemistry**, v.39, n.2, p.287. 2002.
46. WORTH, G. A.; KING, P. M.; RICHARDS, W. G. Theoretical calculation of tautomer equilibria in solution: 4-(5-) methylimidazole. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects**, v.993, n.1, p.134. 1989.
47. BLUMENTHAL, E.; HERBERT, J. B. M. The mechanism of the hydrolysis of trimethyl orthophosphate. **Transactions of the Faraday Society**, v.41, p.611. 1945.
48. COX JR, J. R.; RAMSAY, O. B. Mechanisms of nucleophilic substitution in phosphate esters. **Chemical Reviews**, v.64, n.4, p.317. 1964.
49. GUIDA, W. C.; MATHRE, D. J. Phase-transfer alkylation of heterocycles in the presence of 18-crown-6 and potassium tert-butoxide. **The Journal of Organic Chemistry**, v.45, n.16, p.3172. 1980.
50. ANSLYN, E. V. D., D. A. . **Modern physical organic chemistry**. Sausalito, CA: University Science. 2006. xxviii. p.

APÊNDICE

figura A1- ESPECTROS INICIAL E FINAL DE RMN DE ^1H DA REAÇÃO DO MPT COM 4(5)-MEI. ([MPT]= 1×10^{-5} mol.L $^{-1}$; [4(5)-MEI]=0,2 mol.L $^{-1}$; 200 MHz; CD $_3$ /CN 50:50; pD 10,0, E T=60°C).

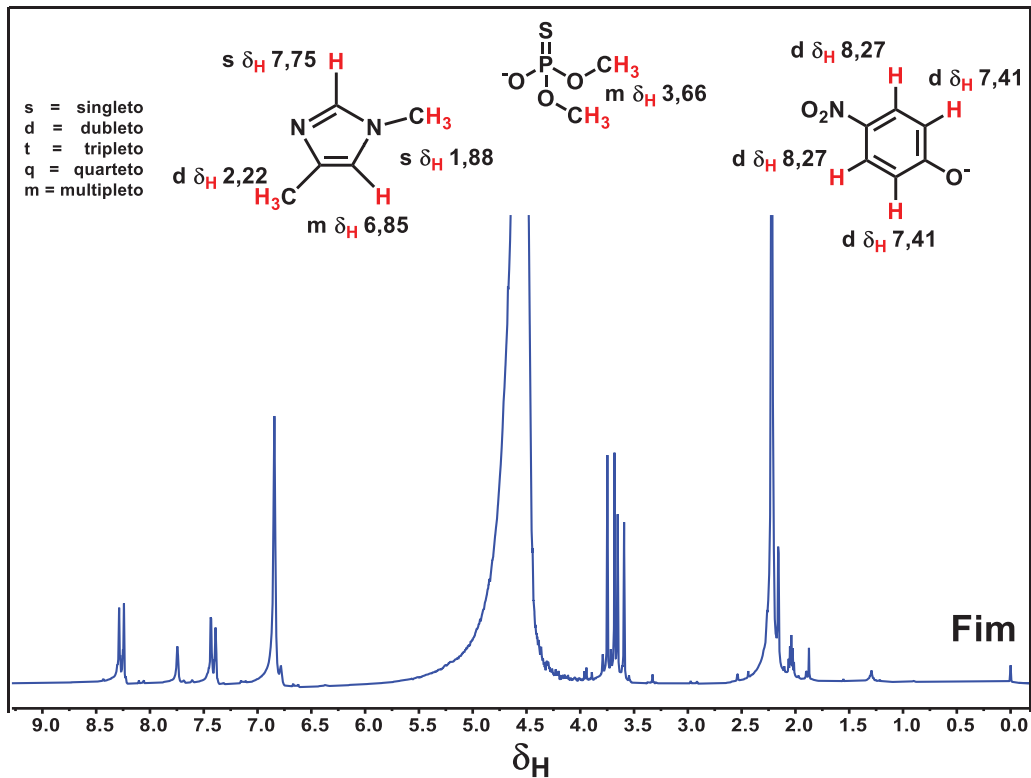
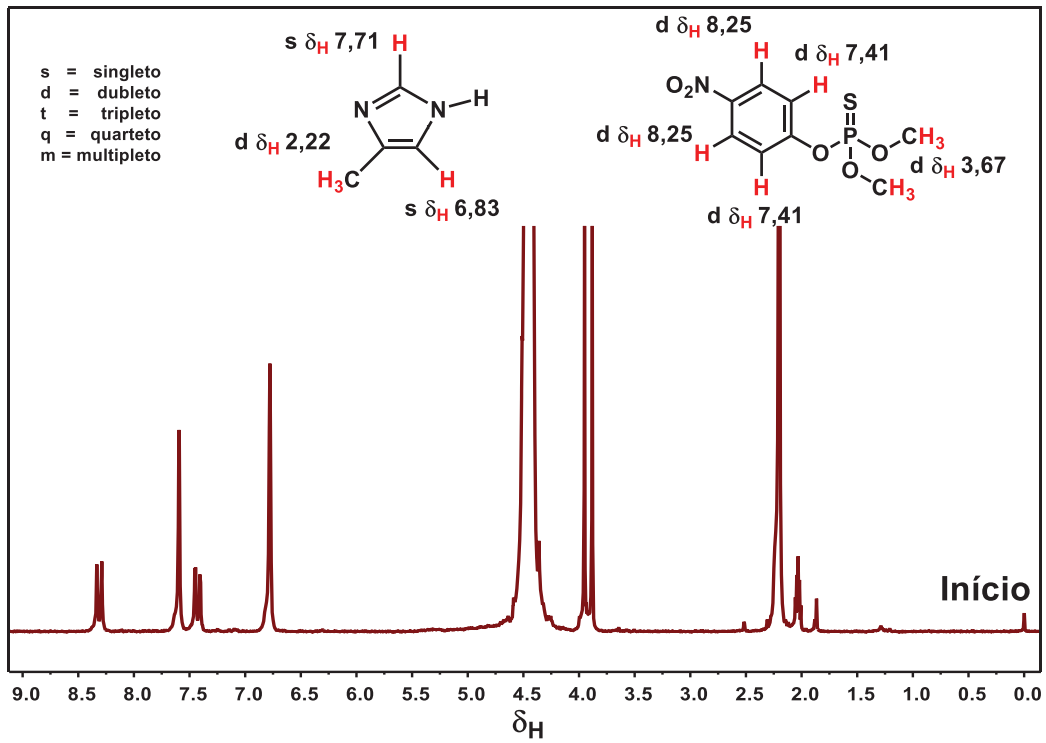


Figura A2- ESPECTROS INICIAL E FINAL DE RMN DE ^1H DA REAÇÃO DO MPT COM 2-MEI. ([MPT]= 1×10^{-5} mol.L $^{-1}$; [2-MEI]=0,2 mol.L $^{-1}$; 200 MHz; CD $_3$ /CN 50:50; pD 10,0, E T=60°C).

