

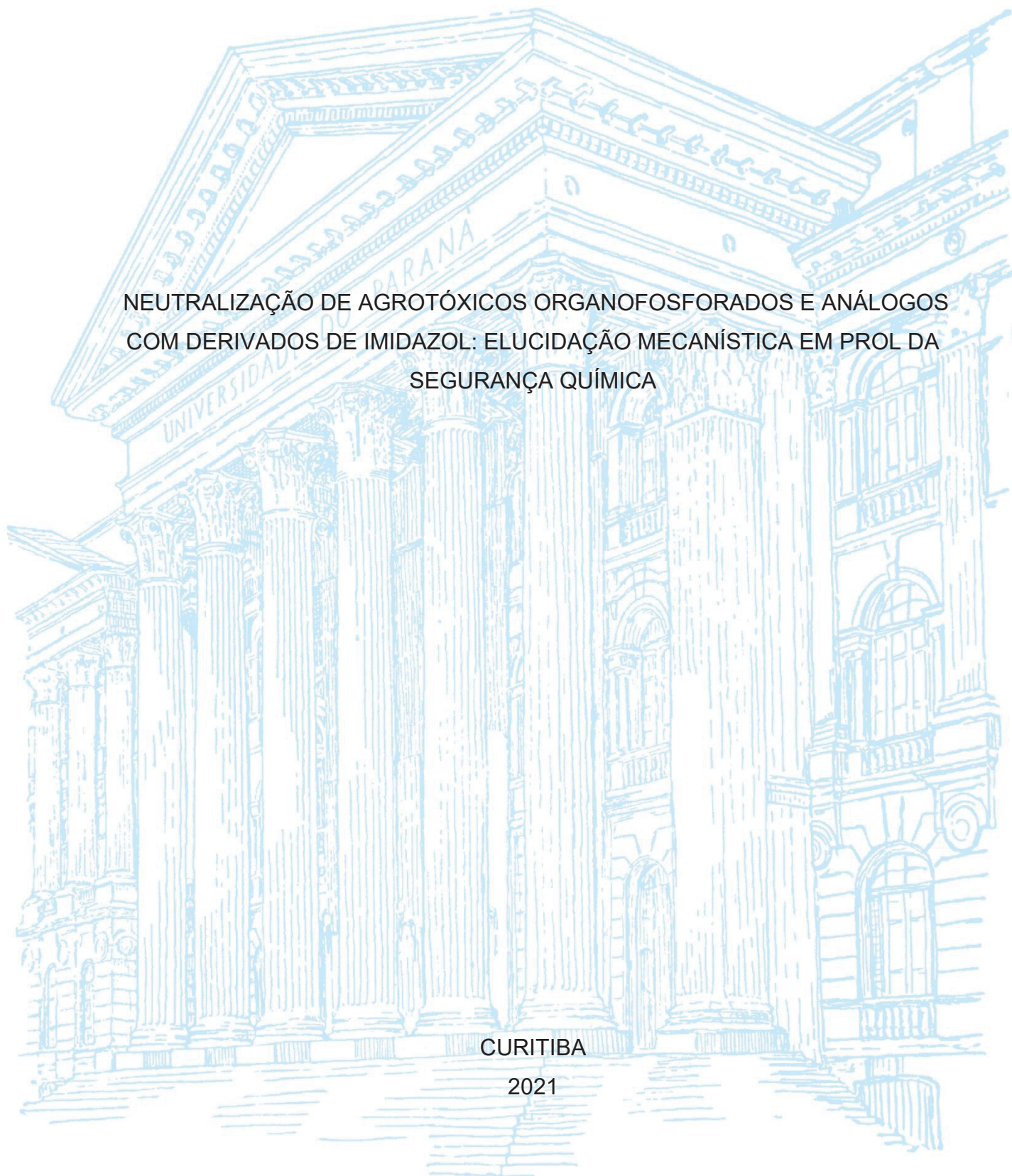
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

VALMIR BAPTISTA DA SILVA

NEUTRALIZAÇÃO DE AGROTÓXICOS ORGANOFOSFORADOS E ANÁLOGOS
COM DERIVADOS DE IMIDAZOL: ELUCIDAÇÃO MECANÍSTICA EM PROL DA
SEGURANÇA QUÍMICA

CURITIBA

2021



VALMIR BAPTISTA DA SILVA

NEUTRALIZAÇÃO DE AGROTÓXICOS ORGANOFOSFORADOS E ANÁLOGOS
COM DERIVADOS DE IMIDAZOL: ELUCIDAÇÃO MECANÍSTICA EM PROL DA
SEGURANÇA QUÍMICA

Tese apresentada ao curso de Pós-Graduação em Química, Setor de ciências exatas, Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial à obtenção do título de Doutor em Química.

Orientadora: Prof^a. Dr^a Elisa Souza Orth
Coorientador: Prof. Dr. Alfredo Ricardo Marques de Oliveira

CURITIBA

2021

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

S586n Silva, Valmir Baptista da

Neutralização de agrotóxicos organofosforados e análogos com derivados de imidazol: elucidação mecanística em *prol* da segurança química [recurso eletrônico] / Valmir Baptista da Silva – Curitiba, 2021.

Tese (Doutorado) - Programa de Pós-Graduação em Química, Setor de ciências exatas, Universidade Federal

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

Coorientador: Prof. Dr. Alfredo Ricardo Marques de Oliveira

1. Química. 2. Catalise. I. Orth, Elisa Souza. II. Oliveira, Alfredo Ricardo Marques de. III. Universidade Federal do Paraná. IV. Título.

CDD 541.3453

Bibliotecária: Vilma Machado CRB-9/1563



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
SETOR DE CIÊNCIAS EXATAS
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO QUÍMICA -
40001016026P2

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 tese de Doutorado de **VALMIR BAPTISTA DA SILVA** intitulada: **Neutralização de agrotóxicos organofosforados e análogos com derivados de imidazol: elucidação mecanística em prol da segurança química**, sob orientação da Profa. Dra. ELISA SOUZA ORTH, que após terem inquirido o aluno e realizada a avaliação do trabalho, são de parecer pela sua aprovação no rito de defesa.

A outorga do título de doutor 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, 08 de Outubro de 2021.

ELISA SOUZA ORTH
Presidente da Banca Examinadora



Documento assinado digitalmente
Marcus Cesar Mandolesi Sa
Data: 14/10/2021 00:47:43-0300
CPF: 053.068.968-55
Verifique as assinaturas em <https://v.ufsc.br>

MARCUS CESAR MANDOLESI SÁ

Avaliador Externo (UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA)



Documento assinado digitalmente
Josiel Barbosa Domingos
Data: 13/10/2021 15:42:35-0300
CPF: 709.404.520-49
Verifique as assinaturas em <https://v.ufsc.br>

JOSIEL BARBOSA DOMINGOS

Avaliador Externo (UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA)

MÁRCIO PERES DE ARAUJO

Avaliador Interno (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

PAULO HENRIQUE GORGATTI ZARBIN

Avaliador Interno (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

Dedico esse trabalho àqueles
que acreditam na ciência como
ferramenta para a soberania
nacional.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a professora Dr^a Elisa Souza Orth, que me recebeu no ano de 2013, ainda como estudante de graduação, no Grupo de Catálise e Cinética, o qual ela lidera. Esses 8 anos, como parte do seu grupo, foram muito produtivos, cheios de oportunidades para aprender e amadurecer. Obrigado por me apresentar o mundo da cinética química e da físico-química orgânica. Essas áreas se tornaram um grande desafio que eu nunca canso de estudar. Obrigado por todas as vezes que me deu bons conselhos, me proporcionou oportunidades, e todas as vezes que fez acreditar no meu próprio potencial. Foi um privilégio ser seu aluno.

Agradeço ao meu coorientador professor Dr. Alfredo Ricardo Marques de Oliveira. Por todo o tempo que eu pude trabalhar em seu laboratório de síntese orgânica, onde foram sintetizadas a ampla maioria dos compostos utilizados no desenvolvimento desta tese, muitas vezes passando lá mais tempo que no laboratório de físico-química. Agradeço por todas as discussões científicas ao longo desses anos.

Agradeço ao professor Dr. Paulo H. G. Zarbin, ao professor Dr. Fábio S. Nunes e ao professor Dr. Marcus C. M. Sá pelas contribuições no meu exame de qualificação.

Agradeço ao professor Dr. Marcus C. M. Sá, ao professor Dr. Josiel B. Domingos, ao professor Dr. Marcio P. de Araujo e ao professor Dr. Paulo H. G. Zarbin por terem aceitado fazer parte da banca avaliadora desse trabalho.

Agradeço a Organização pela Proibição das Armas Químicas (*OPCW*) e ao *Labor Spiez* por terem me proporcionado a oportunidade de participar do estágio em síntese de compostos orgânicos relacionados à convenção de armas químicas. Agradeço a todo o pessoal do *Organic chemistry, detection and decontamination branch* do *Labor Spiez*, em especial, ao Dr. Christophe Curty e ao Sr. Andreas Zaugg que me receberam muito bem e fizeram da minha estadia na Suíça extremamente produtiva e agradável. Esse estágio me permitiu aumentar minhas habilidades na síntese de compostos orgânicos, sendo um grande privilégio poder trabalhar em um dos mais renomados laboratórios credenciados pela *OPCW*.

Agradeço ao Dr. Julien Legros que me aceitou para o desenvolvimento de um projeto de estágio-sanduíche, em seu grupo de pesquisa, na Université de Rouen. Desde a conturbada implementação da bolsa de estudos, relacionada aos contratemplos gerados pela pandemia da COVID-19, se estabeleceu uma relação cordial que se estendeu por todo o período que estive em seu laboratório. Agradeço ao Dr. Sergui Mansour que me auxiliou com as reações sob alta pressão descritas

nesse trabalho e que posteriormente me ajudou a caçar dados perdidos durante o caminho, sempre gentil e atencioso. Agradeço também aos colegas do laboratório 232, que me receberam muito bem e me ajudaram muito com as burocracias francesas, a Kátia que sem sua ajuda teria passado 6 meses sem energia elétrica em casa, pela companhia no café pré-trabalho e discussões sobre a América Latina, a Batoul (Are you okurrrrrr? Okur pas?) sempre ligada no 220v, exalando alegria e preocupada em saber “está tudo bem?”, ao Youssou dono de um humor com a cara do Brasil, ao Maxime que mesmo próximo a sair do laboratório foi muito atencioso no meu primeiro mês de estágio, e a Marian que sempre me ajudou quando eu precisei, também muito atenciosa. Ainda gostaria de agradecer a Jana, Mahmoud, Rita e Sergui que também sempre foram muito agradáveis comigo e atenciosos. Meus 6 meses na França foram muito bons, em grande parte, graças a vocês.

Agradeço aos colegas de laboratório do GCC, Alex, José, Patricia, Thayna, Maria Helena, Lucas, Mariana, André, Leandro e Willian, mas sobretudo a Yane e Renata, pelos cafés da manhã no RU que me ajudavam a acordar mais cedo, pelas conversas e parceria que nos tornaram amigos muito especiais durante essa caminhada. Agradeço aos amigos do Lasque, Bruno com quem eu tive ótimas discussões a respeito não apenas de química e que sempre foi uma companhia muito boa no laboratório, ao Dr. Rodolfo que sempre tinha um bom conselho sobre como purificar compostos orgânicos e umas besteiras para falar. Agradeço também a geração mais nova do Lasque, Bruna, Thiago, Tay, Maria, Bianca, Guilherme, Jullyane, Moreno, Armando e Felipe que também sempre fizeram o laboratório um ambiente agradável e divertido de se estar, pessoas de tranquila convivência. Agradeço também aos colegas do GPMIn o qual dividimos não apenas o laboratório, mas também as alegrias e tristezas da pós-graduação. Agradeço também aos colegas do GQM que sempre ajudaram quando necessário.

Agradeço a Carolzinha e ao Renaldo que, por um mandato, dividiram comigo a responsabilidade de serem representantes discentes no colegiado do PPGQ, para levarmos a voz da comunidade discente para esse espaço.

Agradeço ao hialotécnico Geraldo, um mestre na arte do vidro, que sempre nos salvou quando levávamos vidro moído (*i.e* cerol) para sua oficina e saíamos com peças novas, ainda melhores que as anteriores, sendo de ajuda fundamental para a execução das sínteses apresentadas nesse trabalho.

Agradeço a minha família, meu pai Ataide, minha mãe Lucia e minha irmã Vanessa que sempre me deram o suporte necessário para que eu pudesse estar na

universidade, sempre me incentivaram a seguir os objetivos que eu tinha e que foram sempre muito compreensivos.

Agradeço a minha namorada Beatriz que esteve comigo durante todo esse período de curso de doutorado e sempre foi uma fonte de inspiração, carinho e incentivo para mim. Que além disso aguentou meu mau-humor sobretudo nos momentos próximo aos relatórios, qualificação e defesa e me ajudou a melhorar enquanto ser humano.

Por fim, me sinto na obrigação de agradecer a todos aqueles que no exercício do poder público, sobretudo no âmbito do governo federal, aumentaram as oportunidades para milhares de jovens do Brasil. Eu pude chegar ao final do ciclo da pós-graduação, pois usufruí de diversas oportunidades ao longo desse caminho. As ações afirmativas para os estudantes de escola pública e, ao mesmo tempo, a abertura do curso noturno em química na UFPR me permitiram ingressar na universidade. As bolsas e auxílios permitiram que eu permanecesse. As bolsas na pós-graduação ofertadas pela CAPES foram de extrema importância para que eu pudesse fazer os cursos de mestrado e doutorado. Além disso, a bolsa de doutorado sanduíche CAPES-PrInt também me proporcionou uma segunda experiência no exterior, que me auxiliou a ter uma formação acadêmica ainda mais completa. Tudo isso é um grande privilégio que várias gerações de jovens anteriores a mim não tiveram na mesma proporção que eu as tive, assim, muito obrigado.

Agradeço aos órgãos de fomento, CNPq, CAPES-Proex, Fundação Araucária que financiam a pesquisa científica no Brasil

Agradeço ao programa de pós-graduação em química, ao departamento de química, e a Universidade Federal do Paraná, por todo o auxílio e por terem sido minha segunda casa durante mais de uma década.

Agradeço a todos aqueles que, por um lapso de memória, eu tenha cometido a injustiça de não ter agradecido.

“Porque de nada vale, si hay un niño en la calle [...] Pobre del que ha olvidado que hay un niño en la calle Que hay millones de niños que viven en la calle Y multitud de niños que crecen en la calle [...]”

*Canción para un niño en la calle
Mercedes Sosa e René Pérez*

*“Así estamos
consternados
rabiosos
aunque la muerte sea
uno de los absurdos previsibles”*

Mario Benedetti

*« Le sage est celui qui parvient
à regretter un peu moins, à
espérer un peu moins et à aimer
un peu plus. »*

André Comte-Sponville

RESUMO

A compreensão da reatividade dos compostos organo(tio)fosforados é uma temática de grande interesse da comunidade científica, devido ao uso dessas substâncias em pesticidas e armas químicas. Nesse sentido determinar os caminhos de reação nos quais um composto altamente tóxico, pode ser transformado em um composto não tóxico é ferramenta fundamental em termos de segurança química. A clivagem desses compostos em reações de hidrólise alcalina e mediadas por organocatalisadores, tal como os derivados de imidazol, tem se mostrado eficiente para a detoxificação química. O objetivo desse trabalho foi promover reações de neutralização amparada pela elucidação mecanística correlacionando reatividade e efeito da estrutura do organo(tio)fosforado e derivado de imidazol. Dessa forma foram sintetizados 8 dialquil aril (tio)fosfatos, derivados do Paraoxon (EPO) e Paration (EPT), 4 deles da classe dos tiofosforados (P=S) e 4 dos organofosforados (P=O). Em conjunto com dados disponíveis na literatura, foi possível ampliar as relações de Brønsted disponíveis para reações de hidrólise alcalina, avaliando efeitos do grupo abandonador e grupo espectador, simultaneamente. Foi evidenciado que esses efeitos são independentes e aditivos, sendo proposta uma equação inédita que permite prever a reatividade de novos compostos, poupando experimentos e auxiliando na determinação de mecanismos de reação. Nas reações com imidazol (IMZ) observou-se que mudanças sutis nos grupos alifáticos e no heteroátomo (P=S / P=O) do organofosforado alteram a reatividade. Quando contém P=O e etila, o ataque do IMZ ao centro de fósforo é favorecido, que leva aos produtos menos tóxicos (neutralização mais desejável). Já com P=S e metila, o ataque do imidazol ocorre majoritariamente no carbono alifático, podendo ser uma estratégia para a síntese de imidazol *N*-alquilados. Três derivados de IMZ com grupamentos ácido carboxílico foram sintetizados e avaliados como neutralizantes, mas não foram observados efeitos cooperativos do grupo ácido, sendo a basicidade desses derivados o fator preponderante para a reatividade. Para as reações nucleofílicas de neutralização foi possível correlacionar os grupos abandonadores do organofosforado bem como a natureza do nucleófilo simultaneamente, que confirmam o efeito independente e aditivo deles, além de permitir prever novas reações, idealizando processos otimizados. Além dos resultados descritos acima, para três organofosforados derivados do EPO (P=O) foram combinados os efeitos da catálise do imidazol utilizando condições de alta pressão (entre 12 e 16 kbar). Foi possível determinar condições experimentais nos quais eles podem ser totalmente convertidos em produtos não tóxicos em 24h de reação. As condições de alta pressão se mostraram muito eficientes como ferramenta para o aumento da velocidade de detoxificação de organofosforados, quando comparadas as condições de pressão ambiente. Os efeitos de grupos abandonadores e espectadores também puderam ser avaliados, observando-se a influência deles na reatividade no direcionamento da reação para o átomo de fósforo e ao carbono alifático. Esse trabalho mostra de maneira geral como a compreensão da reatividade é peça chave para a detoxificação química, que depende das velocidades de reação e dos caminhos reacionais.

Palavras-chave: Desfosforilação. Relações Lineares de Energia Livre. Catálise. Efeito do grupo espectador. Mecanismos de reação.

ABSTRACT

The scientific community has a great interest in the comprehension of organo(thio)phosphates reactivity, mainly related to their use as pesticides and chemical warfare agents. In this sense, it is fundamental to determine the reaction pathways that highly toxic compounds could be converted into *non*-toxic ones. Organophosphorus cleavage in alkaline hydrolysis reactions and mediated by organo-catalysts such as imidazole derivatives have been efficient for detoxification purposes. This work aims to promote neutralization reactions evaluating structure-reactivity effects in organophosphorus compounds and imidazole derivatives. Thus, eight dialkyl aryl (thio)phosphates related to the pesticides paraoxon and parathion were synthesized. Together with data available in the literature, the Brønsted relation for alkaline hydrolysis was expanded, evaluating the non-leaving groups and leaving groups in the same plot. It was determined that these effects are independent and additives. Therefore, a new equation was proposed to predict the reactivity of organophosphorus in alkaline hydrolysis. This approach can be used to prevent the necessity of doing experiments and helping in mechanistic elucidation. In the reactions with imidazole, the mechanisms can change with minor changes in the aliphatic, aromatic groups and heteroatom (P=S/P=O) moieties. For organophosphates with P=O and ethyl as the aliphatic substituent, the attack at phosphorus by imidazole was favored, leading to less toxic products (desired pathway). On the other hand, for organophosphates with (P=S) and methyl as an aliphatic group, attack on the aliphatic carbon is favored. This could be used as a strategy to obtain N-alkyl imidazoles. Three imidazole derivatives bearing carboxylic acid groups were synthesized and evaluated as detoxifying agents. However, cooperative catalytic effects were not observed, hence the basicity rules the reactivity. For the nucleophilic reactions, it was possible to correlate the effect of leaving group and nucleophile simultaneously, which corroborate that they are additive and independent, allowing the prediction of the reactivity and the development of an optimized process. Besides the results obtained in the kinetic study, described above, three organophosphorus compounds, related to Paraoxon (P=O) were investigated under high-pressure conditions (between 12 to 16 kbar) in reactions with imidazole. It was possible to determine the reaction conditions to detoxify them in non-toxic products in 24h of reaction. Compared to ambient pressure conditions, high pressure conditions were highly effective in improving organophosphate detoxification reaction rates, in which the influence of leaving groups and *non*-leaving groups on the reactivity with the aliphatic and phosphorus atom was observed. In conclusion, this work shows that reactivity comprehension is key for the development of an effective detoxification process, which depends on reaction rates and reaction pathways.

Keywords: Dephosphorylation. Linear free energy relationships. Catalysis. *Non*-leaving group effect. Reaction mechanisms.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - (A) ácido 2-aminoetil fosfônico e (B) Variações estruturais dos ésteres de fosfato	24
Figura 2 - Estrutura dos organofosforados EPT, Tabun, Sarin e Soman	24
Figura 3 - Mecanismos de reação de triésteres de fosfato moduladas pelo pH	25
Figura 4 - Diagrama de More O'Ferral Jencks para coordenadas de reação	26
Figura 5 - Grupos espectadores, abandonadores e nucleófilo em reação em triésteres de fosfato, em mecanismo de reação concertado.	27
Figura 6 - Thio effect em reações com organofosforados	28
Figura 7 - <i>Thio effect</i> observados para os mono, di e triésteres de fosfato. ¹⁸	29
Figura 8 - Intermediários de reação para a etanolise de organofosforados catalisadas por íons de metais alcalinos.....	29
Figura 9 - Caminhos reacionais para a degradação do Fenitroton. ²²	30
Figura 10 - Reações de tiofosfatos com nucleófilos: dependência entre a estrutura do organofosforado e do nucleófilo. ¹⁹⁻²²	31
Figura 11 - Plot de Brønsted para a hidrólise alcalina de fosfatos de dietila e arila ..	32
Figura 12 - Relação entre o β_{LG} e β_{Nu} para compreensão de mecanismos de reação em ésteres de fosfato.....	33
Figura 13 - Equilíbrio tautomérico e estruturas de delocalização eletrônica do IMZ .	34
Figura 14 - Formas de atuação do IMZ na catálise ácida, básica e nucleofílica frente a reações com ésteres de fosfato.	35
Figura 15 - Catálise básica e nucleofílica promovidas pelo IMZ em reações de desacilação	36
Figura 16 - Mecanismo para reação do IMZ com o triéster EPO em meio aquoso. ⁴³	36
Figura 17 - Modelos enzimáticos baseados em IMZ que apresentam interações entre o grupamento carboxilato e o IMZ, (A) intramolecular e (B) intermolecular. ^{47,48}	38
Figura 18 - Plot de Brønsted obtido para a reação entre uma série de derivados de IMZ e o organofosforado BDNPP. ⁴²	39
Figura 19 - Reação entre o BDNPP com o ácido 4(5)(imidazol) acético	39
Figura 20 – (A) Conformações <i>syn</i> e <i>anti</i> para os grupos IMZ e carboxilato e (B) Derivados de IMZ com o grupo carboxílico avaliados em reações de desacilação e desfosforilação por Cramer e Zimmerman ^{51,52}	40

Figura 21 – Reação hipotética entre A e B onde o estado de transição ocupa menor volume em relação aos reagentes separados.....	41
Figura 22 - Gráfico do $\ln(k)$ versus pressão aplicada para a hidrólise do cloreto de benzila. ⁵³	42
Figura 23 - Metanólise do iodeto de metila e do brometo de isopropila	43
Figura 24 - Síntese de bis-imidazois sob alta pressão.....	44
Figura 25 - Esquema geral dos compostos que serão avaliados.....	47
Figura 26 – Esquema de síntese do MPT	49
Figura 27 - Esquema de síntese do EPT	50
Figura 28 - Esquema de síntese do DEDNPTP	51
Figura 29 - Esquema de síntese do IpPT	52
Figura 30 - Esquema de síntese do IMZPS.....	53
Figura 31 - Esquema de síntese do MPO	53
Figura 32 - Esquema de síntese do DEDNPP.....	55
Figura 33 - Esquema de síntese do EPO	55
Figura 34 - Esquema de síntese do DMDNPP	56
Figura 35 - Esquema de síntese do DMPO.....	56
Figura 36 - Esquema de síntese do ADMP	58
Figura 37 - Esquema de síntese do 4(5)AEZ	59
Figura 38 - Esquema de síntese do 4(5)ACZ.....	60
Figura 39 - Esquema de síntese do 4(5)APZ	61
Figura 40 - Equipamentos do tipo pistão-cilindro para o desenvolvimento de reações (A) 12 14 kbar, (B) 16 kbar e (C) frascos de teflon utilizados para as reações sob alta pressão	64
Figura 41 - Resumo dos resultados obtidos que serão discutidos a seguir	67
Figura 42 - Sinais referentes ao grupamento -CH ₂ - do EPO em (A) 300 MHz, CDCl ₃ (experimental) e (B) 600 MHz, CDCl ₃ (Literatura). ⁸⁸	72
Figura 43 - Recorte do espectro de ¹ H RMN para o sinal dos hidrogênios (CH ₂) do IMZPS (A) desacoplado de fósforo e (B) acoplado a fósforo	73
Figura 45 - Espectro de RMN de ¹ H para o MPT, 200MHz, CDCl ₃ , TMS.....	74
Figura 46 – Espectro de RMN de ¹ H para o EPT, CDCl ₃ , 200 MHz, TMS.....	74
Figura 47 - Espectro de RMN de ¹ H para o IpPT, 200MHz, CDCl ₃ , TMS.....	75
Figura 48 - Espectro de RMN de ¹ H para o DEDNPTP, 200MHz, CDCl ₃ , TMS	75
Figura 49 – Espectro de RMN de ¹ H para o IMZPS, CDCl ₃ , 200 MHz, TMS.....	76
Figura 50 – Espectro de RMN de ¹ H para o MPO, CDCl ₃ , 200 MHz, TMS	76

Figura 51 – Espectro de RMN de ^1H para o EPO, CDCl_3 , 300 MHz	77
Figura 52 – Espectro de RMN de ^1H para o DEDNPP, CDCl_3 , 300 MHz	77
Figura 53 – Espectro de RMN de ^1H para o DMDNPP, CDCl_3 , 200 MHz	78
Figura 54 – Espectro de RMN de ^1H para o DMPO, CDCl_3 , 300 MHz	78
Figura 55 – Espectro de RMN de ^1H para o ADMP, CDCl_3 , 300 MHz.....	79
Figura 56 - Espectro de ^{31}P para o MPT, CDCl_3 , 80 MHz e H_3PO_4 (referência).....	80
Figura 57 - Espectro de ^{31}P para o EPT, CDCl_3 , 80 MHz e H_3PO_4 (referência).....	80
Figura 58 - Espectro de ^{31}P para o IpPT, CDCl_3 , 80 MHz e H_3PO_4 (referência).....	80
Figura 59 - Espectro de ^{31}P para o DEDNPTP, CDCl_3 , 80 MHz, H_3PO_4	81
Figura 60 - Espectro de ^{31}P para o IMZPS, CDCl_3 , 80 MHz e H_3PO_4 (referência)	81
Figura 61 - Espectro de ^{31}P para o MPO, CDCl_3 , 80 MHz e H_3PO_4 (referência)	81
Figura 62 - Espectro de ^{31}P para o EPO, CDCl_3 , 120 MHz	82
Figura 63 - Espectro de ^{31}P para o DMDNPP, CDCl_3 , 80 MHz e H_3PO_4 (referência) 82	
Figura 64 - Espectro de ^{31}P para o DEDNPP, CDCl_3 , 120 MHz e TPP (referência)..	82
Figura 65 - Espectro de ^{31}P para o DMPO, CDCl_3 , 120 MHz	83
Figura 66 - Espectro de ^{31}P para o ADMP, CDCl_3 , 120 MHz.....	83
Figura 67 - RMN de ^1H para o 4(5)ACZ, D_2O , 200 MHz, TMSP	84
Figura 68 - RMN de ^1H para o cloridrato de 4-AEZ, D_2O , 200 MHz, TMSP	84
Figura 69 - RMN de ^1H para o 4-APZ, D_2O , 200 MHz, TMSP	85
Figura 70 - Equilíbrios ácido-base para os derivados de IMZ 4(5)ACZ, 4(5)AEZ e 4(5)APZ.....	88
Figura 71 - Espectro do 4(5)ACZ, 4(5)AEZ.HCl e 4(5)APZ na região do infravermelho médio (4000 a 400 cm^{-1})	89
Figura 72 - Espectros vibracionais na região do infravermelho médio ($4000 - 400\text{ cm}^{-1}$) para o DEDNPTP, IpPT, MPT, EPT, DMDNPP, EPO e MPO	90
Figura 73 - ESI MS (+), para o 4(5)AEZ.HCl, solução aquosa (50 mg ml^{-1}).....	91
Figura 74 - ESI MS/MS (+) para o 4(5)AEZ.HCl, solução aquosa (50 mg ml^{-1}).	92
Figura 75 - Variações estruturais dos organofosforados estudados.	94
Figura 76 - Esquema geral para hidrólise alcalina dos triésteres de fosfato	95
Figura 77 - Espectros consecutivos de UV-vis para a reação de hidrólise alcalina do MPO ($\text{NaOH} = 3,7 \times 10^{-2}\text{ mol L}^{-1}$ e $\text{MPO} = 2 \times 10^{-5}\text{ mol L}^{-1}$) e MPT (NaOH $= 0,44\text{ mol L}^{-1}$ e $\text{MPT} = 4 \times 10^{-5}\text{ mol L}^{-1}$) à 25°C	95
Figura 78 - Perfis de absorvância versus tempo para o consumo do reagente, A – em 280 nm para consumo do reagente na reação do MPO, B – em 280 nm para consumo do reagente na reação do MPT, C – em 400	

nm para formação do produto para a reação do MPO e D – em 400 nm para formação do produto para a reação do MPT. Condições reacionais: reação do MPO (NaOH 0,21 mol L ⁻¹ ; MPO 2x10 ⁻⁵ mol L ⁻¹) e reação do MPT (NaOH 0,29 mol L ⁻¹ ; MPT 4x10 ⁻⁵ mol L ⁻¹) .	96
Figura 79 - Perfil de k' (400 nm) vs [NaOH] a 25 °C para a hidrólise alcalina do MPT e MPO	98
Figura 80 - (A) Sequência de espectros UV-vis para a reação de hidrólise alcalina (NaOH = 0,01 mol L ⁻¹) do DEDNPTP (3,3x10 ⁻⁵ mol L ⁻¹) a 25 °C e (B).perfil cinético obtido em 400 nm ajustado com a equação 3 (linha vermelha) e equação 8 (linha branca).....	99
Figura 81 - Esquema de reações paralelas para a hidrólise do DEDNPTP	100
Figura 82 - Perfil cinético em 250 nm para a (A) hidrólise alcalina (NaOH 0,05 mol ⁻¹) do DEDNPTP (3,3x10 ⁻⁵ mol L ⁻¹) e para a (B) hidrólise espontânea do DEDNPTP (3,3x10 ⁻⁵ mol L ⁻¹ , pH 7,14; tampão fosfato 0,01 mol L ⁻¹) à 25 °C.....	101
Figura 83 - Proposta de caminhos reacionais para a hidrólise alcalina do DEDNPTP	101
Figura 84 - Perfil de constante de velocidade (k ₂) versus concentração de NaOH (0,01 a 0,05 mol L ⁻¹) para a hidrólise alcalina do DEDNPTP (3,3x10 ⁻⁵ mol L ⁻¹) em 400nm e 25 °C, ajustado com a Equação 7.....	102
Figura 85 - <i>Thio effect</i> nas reações de hidrólise alcalina de organofosforados.....	104
Figura 86 - Relação de Brønsted composta para hidrólise alcalina de organofosforados (P=O) em água a 25 °C para os fosfatos estudados nesse trabalho combinados com dados da literatura. ^{16,42,111} Algumas estruturas estão representadas para facilitar compreensão.	106
Figura 87 - Relação de Brønsted composta para hidrólise alcalina de organofosforados (P=S) em água a 25 °C para os fosfatos estudados nesse trabalho (em vermelho) combinados com dados da literatura (em preto). ^{112,113}	107
Figura 88 - Efeitos do substituinte alifático do organofosforado e do heteroátomo em reações com o IMZ avaliadas nesse trabalho.....	108
Figura 89 - Possíveis reações entre o IMZ e os organofosforados	109
Figura 90 - Espectros sucessivos da reação IMZ 1 mol L ⁻¹ com MPT (2,0x10 ⁻⁵ mol L ⁻¹), pH 8,97 e 60°C conjuntamente com os perfis cinéticos em 264 e 311 nm ajustados com as equações 3 e 4	111

Figura 91 - Esquema cinético para a reação do EPT com o IMZ, considerando as reações paralelas.....	111
Figura 92 - Sequência de espectros UV-Vis para a reação do IMZ (0,75 mol L ⁻¹) com EPT (6,8x10 ⁻⁵ mol L ⁻¹), pH 8,21 e 70 °C conjuntamente com os perfis cinéticos em 275, 310 e 400 nm, ajustados com as equações 10 e 11.....	112
Figura 93 - Esquema cinético para a reação do MPO considerando as reações paralelas e consecutiva.....	113
Figura 94 - Sequência de espectros UV-Vis para a reação do IMZ (0,75 mol L ⁻¹) com MPO (6,57x10 ⁻⁵ mol L ⁻¹), pH 8,27 e 60 °C conjuntamente com os perfis cinéticos em 275, 310 e 400 nm.....	114
Figura 95 - Perfil de pH para a reação do IMZ 1 mol L ⁻¹ com MPT (2,0x10 ⁻⁵ mol L ⁻¹), à 60 °C ajustado com a equação 13, conjuntamente com a fração molar das espécies do IMZ em relação ao pH.....	115
Figura 96 - (A) Perfil de pH obtido em 270 nm, ajustado com a equação 13 e (B) porcentagem de ataque ao fósforo para a reação com o EPT calculado a partir da razão $k_p/(k_p+k_c)$ obtidos em 400 nm para a reação do IMZ (0,75 mol L ⁻¹) e EPT (6,8 x10 ⁻⁵ mol L ⁻¹) à 70 °C.....	116
Figura 97 - (A) Perfil de pH para o consumo do reagente MPO, ajustado com a equação 13 e (B) conversão do MPO em 4-nitrofenolato calculado a partir da razão $k_p/(k_p + k_c)$ obtidos em 400 nm para a reação do IMZ (0,75 mol L ⁻¹) e MPO (6,57 x10 ⁻⁵ mol L ⁻¹) à 60 °C.....	117
Figura 98 - Espectros consecutivos de ³¹ P da reação entre o IMZ (8x10 ⁻² mol L ⁻¹) e MPT (8,5 x 10 ⁻³ mol L ⁻¹), D ₂ O (40%), H ₂ O (40%), THF (15%) e ACN (5%), à 60 °C, 80 MHz e referência H ₃ PO ₄	121
Figura 99 - Espectro de ³¹ P RMN ao final da reação entre o IMZ 8x10 ⁻² mol L ⁻¹ e MPT 8,5x10 ⁻³ mol L ⁻¹ , D ₂ O (40%), H ₂ O (40%), THF (15%) e ACN (5%).....	122
Figura 100 - Espectros ³¹ P RMN do IMZPS (4,5x10 ⁻³ mol L ⁻¹), em D ₂ O, pD 7,31 e 25 °C.....	123
Figura 101 - Sequência de espectros de ³¹ P RMN para a reação entre o IMZ (0,17 mol L ⁻¹) e EPT (8,50x10 ⁻³ mol L ⁻¹), (D ₂ O/CD ₃ CN 60/40%) pD = 8,2 e 80 °C.....	124
Figura 102 - Espectro de ³¹ P para a reação entre o IMZ (0,17 mol L ⁻¹) e EPT (8,50 x10 ⁻³ mol L ⁻¹), pD = 8,2 e 80 °C ao final da reação.....	125

Figura 103 - Sequência de espectros de ^1H RMN para a reação entre o IMZ ($0,1 \text{ mol L}^{-1}$) e EPT ($8,50 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$), ($\text{D}_2\text{O}/\text{CD}_3\text{CN}$ 60/40%) pD = 8,2 e 80°C , (A) região dos hidrogênios alifáticos e (B) região dos hidrogênios aromáticos	126
Figura 104 - Espectros consecutivos de ^{31}P da reação entre o IMZ ($0,2 \text{ mol L}^{-1}$) e MPO ($2,2 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$), D_2O , pD: 8,53, Á 60°C , 80 MHz e referência H_3PO_4	127
Figura 105 - Espectros consecutivos de ^1H da reação entre o IMZ ($0,2 \text{ mol L}^{-1}$) e MPO ($2,2 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$), D_2O , pD: 8,53, á 60°C e 200 MHz	128
Figura 106 - ESI MS(+) (A) e ESI MS(-) (B) da reação do MPT ($4 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$) com o IMZ (1 mol L^{-1}) em pH 8, 60°C após 150 minutos de reação	130
Figura 107 - (A) ESI MS(-) e (B) ESI MS(+) da reação do EPT ($7,5 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$) com o IMZ (1 mol L^{-1}) em pH 8, 60°C após 60 minutos de reação	131
Figura 108 - ESI MS/MS (-) para o ion 262 Da e CID 30 eV da reação do EPT ($7,5 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$) com o IMZ (1 mol L^{-1}) em pH 8, 60°C após 60 minutos de reação.....	131
Figura 109 - ESI MS/MS (+) para o ion 97da e CID 35 eV da reação do EPT ($7,5 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$) com o IMZ (1 mol L^{-1}) em pH 8, 60°C após 60 minutos de reação.....	132
Figura 110 - ESI MS/MS (-) para o ion 138 Da e CID 35 eV da reação do EPT ($7,5 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$) com o IMZ (1 mol L^{-1}) em pH 8, 60°C após 60 minutos de reação.....	132
Figura 111 - (A) ESI MS(-) e (B) ESI MS(+) da reação do MPO ($9,2 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$) com o IMZ ($0,73 \text{ mol L}^{-1}$) em pH 8,28, 60°C após 24h de reação.....	133
Figura 112 - ESI MS/MS (-) para o íon 232 Da e CID 20 eV da reação do do MPO ($9,2 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$) com o IMZ ($0,73 \text{ mol L}^{-1}$) em pH 8,28, 60°C após 24h de reação	134
Figura 113 - Sequência de espectros UV-vis para a reação do 4-AEZ ($0,5 \text{ mol L}^{-1}$; pH 7,35), 4-APZ ($0,1 \text{ mol L}^{-1}$; pH 7,68) e 4 ACZ ($0,096$ mol L^{-1} ; pH 7,77) com o DEDNPP ($3,3 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$) à 25°C	135
Figura 114 - Perfis cinéticos (em 400 nm) para as reações do DEDNPP ($3,3 \times 10^{-5}$ mol L^{-1}) com o 4(5)APZ ($0,1 \text{ mol L}^{-1}$; pH 8,05), 4(5)AEZ ($0,5 \text{ mol L}^{-1}$; pH 8,04) e 4(5)ACZ ($0,096 \text{ mol L}^{-1}$; pH 8,09) ajustadas com a equação 3, à 25°C	135

Figura 115 - Perfil de pH para as reações do 4(5)AEZ (0,5 mol L ⁻¹), 4(5)ACZ (0,096 mol L ⁻¹), e 4(5)APZ (0,1 mol L ⁻¹) com o DEDNPP (3,3x10 ⁻⁵ mol L ⁻¹), à 25 °C, ajustados com a equação 13	137
Figura 116 - Reação intra versus intermolecular para a reação com do DEDNPP com o 4(5)APZ.....	138
Figura 117 - Perfil de constante de velocidade obtidos para a reação do DEDNPP (3,3x10 ⁻⁵ mol L ⁻¹) com o IMZ (0,1 mol L ⁻¹) e ácido propanoico (0,1 mol L ⁻¹) à 25 °C.....	139
Figura 118 - <i>Plot</i> de Brønsted para a reação dos derivados de IMZ com o DEDNPP em solução aquosa a 25°C, ajustado com a equação 1.	140
Figura 119 - Catálise básica intramolecular que não ocorre na reação dos derivados de IMZ com o DEDNPP	141
Figura 120 - Relação de Brønsted composta para hidrólise catalisada de organofosforados (P=O), catalisadas por derivados de IMZ, em água a 25 °C para os fosfatos estudados nesse trabalho combinados com dados da literatura (Equação 17), em vermelho foram destacadas algumas das reações para facilitar a compreensão. ⁴²	141
Figura 121 - Mecanismo de reação proposto para a reação dos derivados de IMZ 4(5)-ACZ, 4(5)-AEZ e 4(5)-APZ com o DEDNPP	142
Figura 122 - Caminhos reacionais para reações nucleofílicas do 4(5)APZ com os fosfatos EPO e MPO.....	144
Figura 123 - Equilíbrio tautomérico para o 4(5)APZ e possível ligação de hidrogênio do tautômero da posição 5.....	144
Figura 124 - Espectros sucessivos da reação 4(5)APZ 0,16 mol L ⁻¹ com EPO (6,62x10 ⁻⁵ mol L ⁻¹), em pH 8,64, à 60°C, e os ajustes das curvas em 275 nm 400 nm com as equações 10 e 11.	145
Figura 125 - Esquema reacional utilizado para a escolha das equações cinéticas da reação do EPO com o 4(5) APZ.....	146
Figura 126 - (A) Perfil de pH para o consumo do reagente EPO, ajustado com a equação 13 e (B) porcentagem de ataque ao fósforo do EPO, calculado a partir da razão k_p/k_{p+c} obtidos em 400 nm para a reação do 4(5)APZ 0,15 mol L ⁻¹ com EPO (6,62x10 ⁻⁵ mol L ⁻¹), 60 °C.....	147
Figura 127 - Espectros sucessivos da reação 4(5)APZ 0,16 mol L ⁻¹ com MPO (6,57x10 ⁻⁵ mol L ⁻¹), em pH 8,31 à 60°C.....	147

Figura 128 - (A) Perfil de pH para o consumo do reagente MPO, ajustado com a equação 13 e (B) porcentagem de ataque ao fósforo do MPO, calculado a partir da razão k_2/k_t obtidos em 400 nm para a reação do 4(5)APZ mol L ⁻¹ com MPO (6,57x10 ⁻⁵ mol L ⁻¹), 60 °C.....	148
Figura 129 - Espectros consecutivos de ³¹ P da reação entre o 4(5)APZ (0,19 mol L ⁻¹) e MPO (2,2x 10 ⁻³ mol L ⁻¹), D ₂ O, pD: 8,1, 80 MHz à 60°C e referência H ₃ PO ₄	150
Figura 130 – <i>Zoom</i> dos espectros consecutivos de ¹ H da reação entre o 4(5)APZ (0,19 mol L ⁻¹) e MPO (2,2 x10 ⁻³ mol L ⁻¹), D ₂ O, pD: 8,1, à 60°C e 200 MHz.....	151
Figura 131 - <i>Zoom</i> da região alifática dos espectros consecutivos de ¹ H da reação entre o 4(5)APZ (0,19 mol L ⁻¹) e MPO (2,2 x10 ⁻³ mol L ⁻¹), D ₂ O, pD: 8,1, à 60°C e 200 MHz.....	152
Figura 132 - Espectros consecutivos de ³¹ P da reação entre o 4(5)APZ (0,19 mol L ⁻¹) e EPO (2,2 x 10 ⁻³ mol L ⁻¹), D ₂ O, pD: 8,1, 80 MHz à 60°C e referência H ₃ PO ₄	153
Figura 133 - <i>Zoom</i> da região aromática dos espectros consecutivos de ¹ H da reação entre o 4(5)APZ (0,19 mol L ⁻¹) e MPO (2,2 x10 ⁻³ mol L ⁻¹), D ₂ O, pD: 8,1, à 60°C e 200 MHz.....	154
Figura 134 - <i>Zoom</i> da região alifática dos espectros consecutivos de ¹ H da reação entre o 4(5)APZ (0,19 mol L ⁻¹) e EPO (2,2 x10 ⁻³ mol L ⁻¹), D ₂ O, pD: 8,1, à 60°C e 200 MHz.....	155
Figura 135 - ESI MS(+) (A) e ESI MS(-) (B) da reação do MPO (9,4x10 ⁻⁴ mol L ⁻¹) com o 4(5)APZ (0,35 mol L ⁻¹) em pH 8,35, 60°C após 24h de reação.....	156
Figura 136 - ESI MS(+) (A) e ESI MS(-) (B) da reação do EPO (7,6x10 ⁻⁴ mol L ⁻¹) com o 4(5)APZ (0,35 mol L ⁻¹) em pH 8,35 60°C após 24h de reação.....	157
Figura 137 - ESI MS/MS (-) para o íon 138 Da da reação do (A) MPO (9,4x10 ⁻⁴ mol L ⁻¹), CID 30 eV e (B) (A) EPO (7,4x10 ⁻⁴ mol L ⁻¹) CID 35 eV, com o 4(5)APZ (0,35 mol L ⁻¹) em pH 8,35, 60°C após 24h de reação.....	157
Figura 138 - ESI MS/MS (-) para o (A) íon 232 Da da reação do MPO (9,4x10 ⁻⁴ mol L ⁻¹), CID 20 eV e (B) íon 232 Da da reação do EPO (7,4x10 ⁻⁴ mol L ⁻¹) CID 20eV, com o 4(5)APZ (0,35 mol L ⁻¹) em pH 8,35, 60°C após 24h de reação	158

Figura 139 - ESI MS/MS (-) para o íon 169 Da e CID 20 eV da reação do EPO ($7,4 \times 10^{-4}$ mol L ⁻¹) com o 4(5)APZ (0,35 mol L ⁻¹) em pH 8,35, 60°C após 24h de reação	158
Figura 140 - Reações do organofosforado DEDNPP sob 12-14 kbar de pressão...	159
Figura 141 - Espectro de ¹ H (CDCl ₃ , 300 MHz, TMS) para os produtos da reação do DEDNPP em etanol hidratado a 12-14 kbar, temperatura ambiente e 24h de reação.	160
Figura 142 - Possibilidade de reações nucleofílicas do IMZ com organofosforados	163
Figura 143 - Espectro de ³¹ P{ ¹ H} (D ₂ O;120 MHz) para os produtos da reação do IMZ com o EPO em acetonitrila/água, a 12-14 kbar, temperatura ambiente e 24h de reação.	164
Figura 144 - Caminhos reacionais para a reação do IMZ com EPO, a 12-14 kbar, temperatura ambiente e 24h de reação.	164
Figura 145 - Espectro de ³¹ P (D ₂ O, 300 MHz) para os produtos da reação do IMZ com o MPO em acetonitrila/água, a 12-14 kbar, temperatura ambiente e 24h de reação.	165
Figura 146 - Espectro de ¹ H (D ₂ O, 300 MHz) para os produtos da reação do IMZ com o MPO em acetonitrila/água, a 12-14 kbar, temperatura ambiente e 24h de reação.	166
Figura 147 - Comparação do espectro de ¹ H (300 MHz; D ₂ O) pós reação para as reações do IMZ com o (A) MPO, (B) ADMP e (C) DMPO em acetonitrila/água, a 12-14 kbar, temperatura ambiente e 24h de reação.	167
Figura 148 - Comparação do espectro de ¹ H (300 MHz; D ₂ O) pós reação para as reações do (A) IMZ com o MPO e (B) 1-MEI com o MPO em acetonitrila/água, a 12-14 kbar, temperatura ambiente e 24h de reação.	168
Figura 149 - Produtos da reação entre o IMZ e o MPO quando realizadas em acetonitrila/água, temperatura ambiente e 12-14 kbar.....	169
Figura 150 - Espectro de ¹ H (D ₂ O, 300 MHz) para os produtos da reação do IMZ com o MPO em acetonitrila/água, a 16 kbar, temperatura ambiente e 24h de reação.	170

Figura 151 - Espectro de ^1H (D_2O , 300 MHz) para os produtos da reação do IMZ com o MPO em acetonitrila/água, a 16 kbar, temperatura ambiente e 24h de reação.	171
Figura 152 - Resumo das conclusões obtidas nesse trabalho	176
Figura 153 - Espectros ^{31}P RMN do IMZPS, em D_2O , pD 7,31 e 25 °C após 5 dias.	205

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Rendimentos obtidos nas sínteses dos compostos utilizados nesse trabalho	68
Tabela 2 - Pontos de fusão para os compostos sintetizados nesse trabalho	70
Tabela 3 – Deslocamentos químicos para os compostos organofosforados e derivados de IMZ obtidos por RMN.....	85
Tabela 4 - Valores de pK_{a1} e pK_{a2} para os derivados de IMZ determinados por titulação potenciométrica e comparação com a literatura	88
Tabela 5 – Constantes de segunda ordem k_{OH} ($L \text{ mol}^{-1} \text{ min}^{-1}$) para hidrólise alcalina dos organofosforados e comprimentos de onda de absorção máxima para reagentes e produtos na espectroscopia de UV-Vis	103
Tabela 6 - Constantes de velocidade, máximos de absorbância e porcentagens de ataque para as reações do IMZ com os OPs MPT, EPT e MPO	118
Tabela 7 - Resumo dos deslocamentos químicos para os compostos analisados ^a	129
Tabela 8 - Parâmetros cinéticos obtidos para as reações do 4(5)ACZ, 4(5)AEZ, 4(5)APZ e IMZ com o DEDNPP	137
Tabela 9 - Constantes de velocidade para as reações do 4(5)APZ com o MPO e EPO, IMZ com MPO e EPO, e porcentagens de ataque para o fósforo e o carbono alifático	149
Tabela 10 - Resumo dos deslocamentos químicos para os compostos analisados	155
Tabela 11 - Resumo dos resultados das reações de solvólise dos organofosforados sob alta pressão.....	162
Tabela 12 - Resumo dos resultados das reações dos organofosforados com o IMZ	172

LISTA DE ABREVIATURAS OU SIGLAS

1-ETI	1-Etilimidazol
4(5)ACZ	Ácido (imidazo-4(5)-il) fórmico
4(5)AEZ	Ácido (imidazo-4(5)-il) acético
4(5)APZ	Ácido (imidazo-4(5)-il) propanóico
Abs	Absorbância
ADEP	Ácido dietil fosfórico
ADMP	Ácido dimetilfosfórico
CCD	Cromatografia em camada delgada
CID	<i>Collision Induced Dissociation</i>
Da	Dalton
DEDNPP	Fosfato de dietila e 2,4-dinitrofenila
DEDNPTP	Tiofosfato de dietila e 2,4-dinitrofenila
DEPO	Ácido etil 4-nitrofenil fosfórico
DEPT	Ácido etil 4-nitrofenil tiofosfórico
DMAP	<i>4-(Dimethylamino)pyridine</i>
DMPO	Ácido metil 4-nitrofenil fosfórico
DMPT	Ácido metil 4-nitrofenil tiofosfórico
DNA	Ácido desoxirribonucleico
DQ	Departamento de química
EPO	Fosfato de dietila e 4-nitrofenila - Paraoxon
EPT	Tiofosfato de dietila e 4-nitrofenila; Paration
ESI-MS	<i>Electrospray Ionization – Mass Spectrometry</i>
Hz	Hertz
IMZ	Imidazol
IMZPS	1-(Dietoxi tiofosfinil) imidazol
IpPT	Tiofosfato de diisopropila e 4-nitrofenila
Ircof	<i>Institut de Recherche In Chimie Organique Fine</i>
J	Constante de acoplamento
k_{obs}	Constante de velocidade observada
MEI	Metilimidazol
MPO	Fosfato de dimetila e 4-nitrofenila – Metil paroxon
MPT	Tiofosfato de dimetila e 4-nitrofenila; Metil paration
Nu	Nucleófilo
OP	Composto organofosforado

PE	Ponto de ebulição
PF	Ponto de fusão
pH	Potencial hidrogeniônico
pK_{aH}	Negativo do logaritmo da constante de acidez do ácido conjugado.
ppm	Partes por milhão
RLEL	Relações Lineares de Energia Livre
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
RNA	Ácido oxirribonucleico
S_N1	Reação unimolecular
S_N2	Reação bimolecular
TMS	Tetrametilsilano
TMSP	Ácido trimetilsilil propanóico deuterado
UFPR	Universidade Federal do Paraná
UV-vis	Ultravioleta visível

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	23
1.1 COMPOSTOS ORGANOFOSFORADOS	23
1.2 REATIVIDADE DE COMPOSTOS ORGANOFOSFORADOS	24
1.3 RELAÇÕES LINEARES DE ENERGIA LIVRE: EQUAÇÃO DE BRØNSTED	31
1.4 IMIDAZOL E SEUS DERIVADOS	34
1.5 REAÇÕES EM SOLUÇÃO SOB ALTA PRESSÃO	41
1.6 JUSTIFICATIVA	44
2 OBJETIVO GERAL	46
2.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	46
3 MATERIAIS E MÉTODOS	47
3.1 MATERIAIS	47
3.2 OBTENÇÃO DOS COMPOSTOS ORGANOFOSFORADOS	48
3.2.1 Purificação da MPT	48
3.2.2 Síntese do MPT	48
3.2.3 Síntese do EPT	49
3.2.4 Síntese do DEDNPTP	51
3.2.5 Síntese o IpPT	51
3.2.6 Síntese do IMZPS	52
3.2.7 Síntese do MPO	53
3.2.8 Síntese do DEDNPP	54
3.2.9 Síntese do EPO	55
3.2.10 Síntese do DMDNPP	56
3.2.11 Síntese do DMPO	56
3.2.12 Síntese do ADMP	57
3.3 SÍNTESE DOS DERIVADOS DE IMIDAZOL	58
3.3.1 Síntese do 4(5) AEZ	58
3.3.2 Síntese do 4(5) ACZ	60
3.3.3 Síntese do 4(5)APZ	61
3.4 CARACTERIZAÇÕES DOS COMPOSTOS	62
3.5 ACOMPANHAMENTO CINÉTICO	63
3.6 REAÇÕES SOB ALTA PRESSÃO	64
3.7 ANÁLISES POR ESPECTROMETRIA DE MASSAS	65
3.8 ANÁLISES POR RMN	65
3.9 NOTA DE SEGURANÇA	65

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO	66
4.1 CARACTERIZAÇÃO DOS COMPOSTOS	67
4.1.1 Rendimentos das sínteses	67
4.1.2 Pontos de fusão	70
4.1.3 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN)	70
4.1.4 Titulação potenciométrica.....	87
4.1.5 Espectroscopia na região do Infravermelho	88
4.1.6 Espectroscopia de massas.....	91
4.2 ESTUDO CINÉTICO	93
4.2.1 Hidrólise alcalina dos organofosforados.....	94
4.2.2 Reação entre o IMZ e os organofosforados MPT, EPT e MPO.....	108
4.2.2.1 Estudo cinético por espectroscopia de UV-Vis.....	109
4.2.2.2 Estudo mecanístico por RMN.....	120
4.2.2.3 Estudo mecanístico por espectrometria de massas	129
4.2.3 Reação entre os derivados de IMZ e o DEDNPP.....	134
4.2.4 Reações com os organofosforados P=O com o 4(5)APZ.....	143
4.2.4.1 Estudo mecanístico por RMN.....	149
4.2.4.2 Estudo mecanístico por espectrometria de massas	156
4.3 REAÇÕES DE ORGANOFOSFORADOS SOB CONDIÇÕES DE ALTA PRESSÃO	159
4.3.1 Hidrólise espontânea.....	159
4.3.2 Reações mediadas pelo IMZ sob alta pressão.....	162
5 CONSIDERAÇÕES FINAIS	174
REFERÊNCIAS.....	177
1A. CARACTERIZAÇÃO DOS COMPOSTOS	188
2A DADOS CINÉTICOS E DE MECANISMOS	197
3A. DEDUÇÃO DAS EQUAÇÕES	209
3A.1 DEDUÇÃO DA EQUAÇÃO DE PRIMEIRA-ORDEM PARA O REAGENTE. ..	209
3A.2 DEDUÇÃO DA EQUAÇÃO DE REAÇÕES PARALELAS	210
3A.3 DEDUÇÃO DA EQUAÇÃO CONSIDERANDO UM PRÉ EQUILÍBRIO RÁPIDO	
213	
4A.1 ESTÁGIO REALIZADO NO LABOR SPIEZ – SUÍÇA.....	215
ANEXO 1 – PRODUÇÃO BIBLIOGRÁFICA DURANTE O PERÍODO DE DOUTORADO.....	220

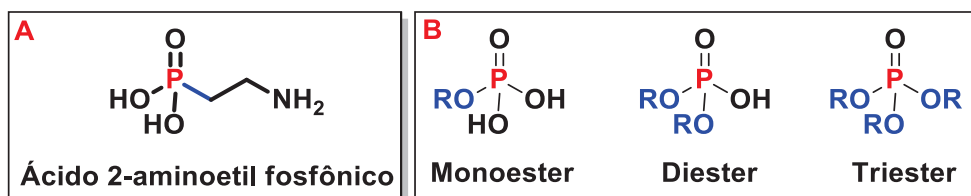
1 INTRODUÇÃO

1.1 COMPOSTOS ORGANOFOSFORADOS

Os compostos organofosforados são classificados como compostos orgânicos onde há a presença de, pelo menos, um átomo de fósforo em sua estrutura. Nos seres vivos, os organofosforados são encontrados em várias formas, tal como os derivados do ácido fosfônico (Figura 1A; ácido 2-aminoetil fosfônico, primeiro fosfonato encontrado em seres vivos).¹ Todavia, os organofosforados são majoritariamente encontrados na forma de ésteres de fosfato, estruturas que tem 4 átomos de oxigênio ligados diretamente ao fósforo, três são unidos por ligações simples e um deles por uma ligação dupla. Uma variação dos fosfatos são os tiofosfatos, onde o oxigênio ligado pela ligação dupla é substituído por um átomo de enxofre. Ambas as classes, fosfatos e tiofosfatos podem ser classificadas como mono, di e triésteres, de acordo com os substituintes (Figura 1B). Na natureza são encontrados apenas os monoésteres e diésteres de fosfato, sendo as estruturas mais conhecidas o RNA e o DNA. A natureza as escolheu devido às suas características químicas, como a habilidade de conectar duas cadeias carbônicas, a estabilidade das ligações fósforo oxigênio e a capacidade de manter uma carga negativa em pH fisiológico, que ajuda a reter a estrutura dentro da camada lipídica das células e ao mesmo tempo diminui a taxa de hidrólise.² Por outro lado, os triésteres não são encontrados na natureza, sendo apenas sintetizados em laboratório para diversas aplicações desde aditivos em lubrificantes, retardantes de chama, agroquímicos e até armas químicas.^{3,4,5}

Nos sistemas biológicos é comum que a clivagem da ligação fósforo-oxigênio seja mediada por enzimas, devido à alta estabilidade dos organofosforados. No caso dos triésteres a resistência à clivagem também é uma característica desses compostos. A hidrólise espontânea do pesticida paraoxon (EPO), tem um tempo de meia vida estimado em mais de 20 anos.⁶ Comparado ao éster carboxílico acetato de 4-nitrofenila que tem tempo de meia vida de 17,5 horas,⁷ para a mesma reação, observamos a diferença de reatividade entre ésteres carboxílicos e fosfóricos análogos.

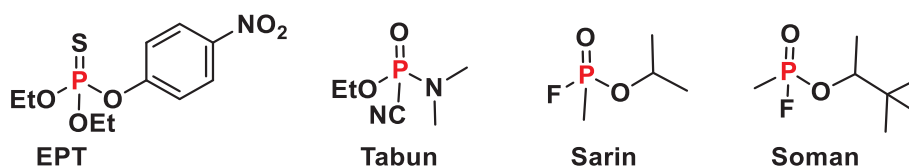
Figura 1 - (A) ácido 2-aminoetil fosfônico e (B) Variações estruturais dos ésteres de fosfato



Fonte: O autor (2021)

Relacionado ao seu uso como pesticidas, os organofosforados começaram a se destacar em meados dos anos 30 quando foi sintetizado o tiofosfato Paration (EPT), sendo que ao longo das décadas subsequentes muitos outros tiofosfatos foram sintetizados para esse fim.⁸ Posteriormente, devido à toxicidade observada em alguns organofosforados, e estimulados pela Segunda Guerra Mundial, armas químicas como o Tabun, Sarin e o Soman foram desenvolvidas (Figura 2).^{5,8}

Figura 2 - Estrutura dos organofosforados EPT, Tabun, Sarin e Soman



Fonte: O autor (2021)

O uso desses compostos como armas químicas e agrotóxicos está relacionado à sua toxicidade, conhecidos como “agentes nervosos”, que são de forma geral, inibidores da enzima acetilcolinesterase. O sítio ativo da acetilcolinesterase tem em sua tríade catalítica os resíduos de aminoácido glutamato, histidina e serina. Quando um organofosforado reage com o sítio ativo, forma-se uma ligação fósforo-oxigênio com o resíduo de serina, impedindo que a tríade catalítica se regenere, desativando a enzima.^{9,10} Com a enzima desativada, ocorre a acumulação de acetilcolina no sistema nervoso, levando o indivíduo a apresentar diversos sintomas tais como tremores, convulsões, coriza, fraqueza, entre outros e em alguns casos, de intoxicação aguda, a morte.¹¹

1.2 REATIVIDADE DE COMPOSTOS ORGANOFOSFORADOS

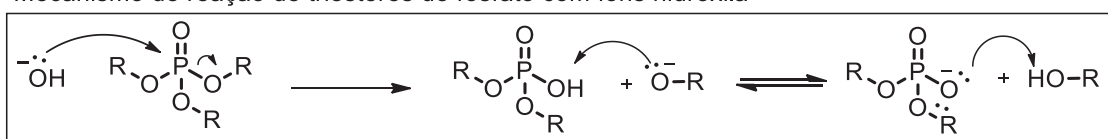
A reatividade dos organofosforados relacionados às armas químicas e aos pesticidas é de grande interesse para o desenvolvimento de métodos de detecção, destruição e o desenvolvimento de medidas profiláticas. Com relação aos fosfatos, que são objeto de estudo nesse trabalho, eles já vêm sendo explorados na literatura

há mais tempo, sendo uma química mais bem compreendida, sobretudo devido à sua importância biológica. Os tiofosfatos, entretanto, foram menos explorados (devido a importância dessa classe ocorrer apenas a partir dos anos 1940 com o seu emprego como pesticidas). Os estudos mostram que a reatividade desses compostos é complexa, apresentando forte dependência do meio reacional, nucleófilos e efeitos estéricos e eletrônicos.

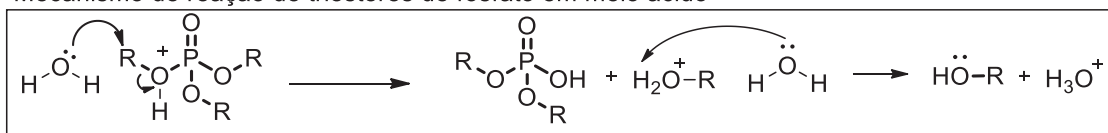
Com relação aos mecanismos de reação, em meio aquoso, os produtos de hidrólise dos organofosforados são dependentes das condições de pH (meio ácido, neutro ou básico), tipo de organofosforado e seus substituintes.¹² Os triésteres de fosfato são conhecidos por hidrolisarem em meio básico, de forma geral, por um único caminho reacional: o ataque da hidroxila ao fósforo, formando um diéster de fosfato, por um mecanismo concertado. Por outro lado, o ataque ao carbono alifático é favorecido em meio ácido com a protonação do oxigênio do grupamento fosfato (Figura 3).^{12,13}

Figura 3 - Mecanismos de reação de triésteres de fosfato moduladas pelo pH

Mecanismo de reação de triésteres de fosfato com íons hidroxila



Mecanismo de reação de triésteres de fosfato em meio ácido

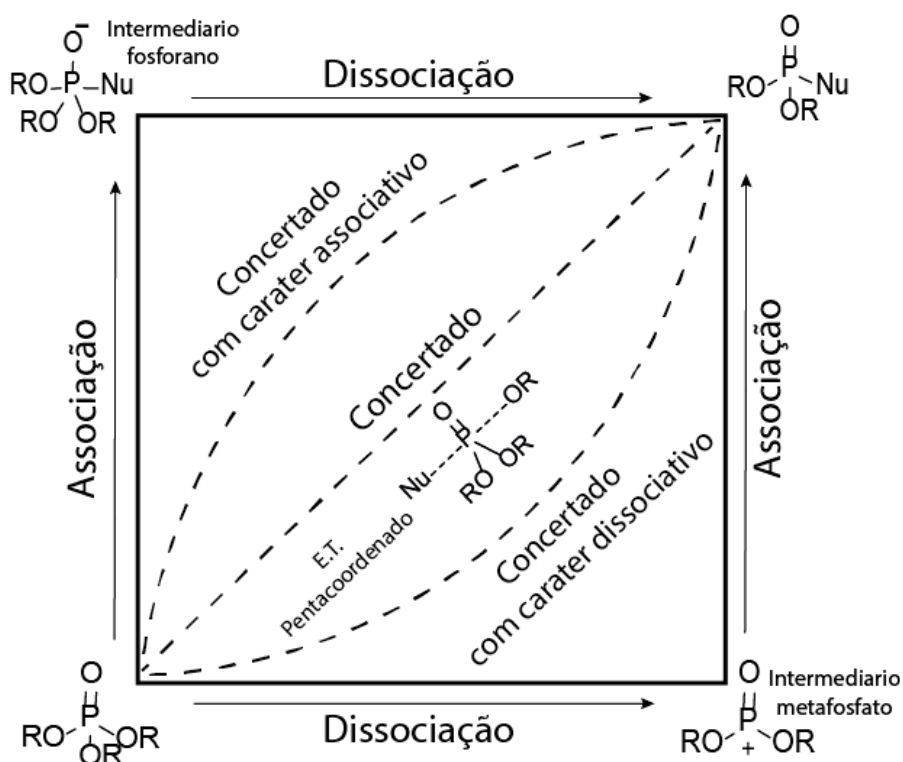


Fonte: O autor (2021)

Ambos os mecanismos apresentados acima são do tipo S_N2, os mais comuns na química dos triésteres e diésteres de fosfato. Neles a etapa determinante de velocidade é o ataque do nucleófilo ao organofosforado, onde há a formação de um estado de transição pentacoordenado. Abaixo está apresentado o diagrama de More O'Ferral Jencks (Figura 4) que apresenta as coordenadas de reação para os possíveis caminhos reacionais com triésteres de fosfato. Iniciando do canto esquerdo baixo e seguindo aresta da esquerda está o mecanismo de adição-eliminação, e seguindo a aresta inferior está o caminho dissociativo. É interessante observar que o caminho reacional concertado, apresenta duas variações além do caminho reacional sincrônico, o concertado com caráter dissociativo onde a clivagem do grupo de saída está mais adiantada que a formação da ligação fósforo-nucleófilo. Ainda há o

concertado com caráter associativo, onde a formação da ligação nucleófilo-fósforo está mais adiantada que a quebra da ligação fósforo-grupo de saída. Essas variações do mecanismo concertado levam a novas denominações dos estados de transição para solto e apertado, respectivamente. Caldwell e colaboradores concluíram que para o caso da hidrólise alcalina de fosfatos de dialquila e arila as reações tendem para mecanismos concertados sincrônicos quando há bons grupos de saída e concertados associativos, com estados de transição apertados, para o caso de maus grupos de saída.

Figura 4 - Diagrama de More O'Ferrall Jencks para coordenadas de reação



Fonte: O autor (2021)

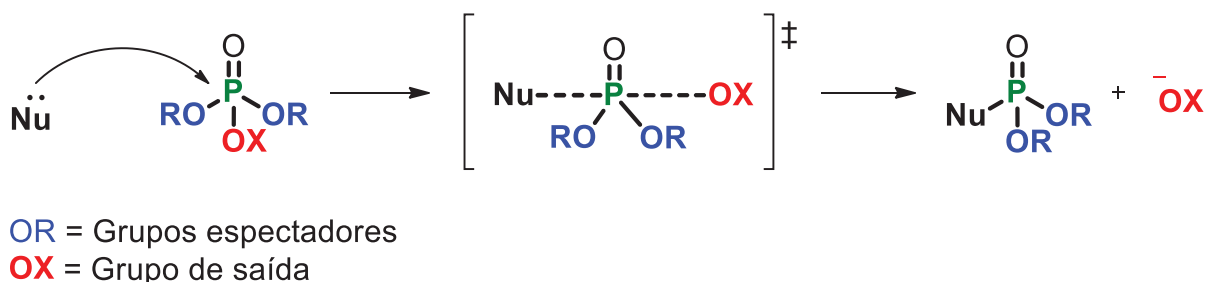
Por outro lado também é possível observar variações para um mecanismo de adição-eliminação quando a reação ocorre no átomo de fósforo, a depender da natureza do nucleófilo e da estrutura do organofosforado.^{14,15} Mecanismos dissociativos são, normalmente, observados em monoésteres de fosfato, onde a etapa determinante de velocidade é a saída do grupo abandonador e há a formação do íon metafosfato, que pode ser, em seguida, atacado por um nucleófilo.¹² Entretanto há algumas controvérsias relacionadas a existência do intermediário metafosfato, onde há a argumentação de que, na verdade, as reações com os monoésteres de fosfato

reagem por um mecanismo S_N2 com um estado de transição solto, sem a existência, de fato, de um intermediário.¹⁴

De forma geral, a reatividade, nos organofosforados, é influenciada pelo nucleófilo e grupo de saída ligada ao fósforo. Essas características vem sendo exploradas a partir das relações de Brønsted onde, quanto melhor os grupos de saída (*i.e.* menor pK_{aH} , Figura 5), mais rápida a reação (*i.e.* mais reativo é o éster), como observado na hidrólise alcalina de uma série de triésteres de fosfato.¹⁶ Para o EPO, quando reagido com uma série de nucleófilos (piridinas, aminas secundárias e fenóis), quanto maior o pK_a^{Nu} do nucleofilo, mais rápida foi a reação.¹⁷

A reatividade dos organofosforados também é influenciada pelos grupos ligados ao fósforo: os chamados “grupos espectadores” (Figura 5).¹⁸ Esses substituintes podem modificar a densidade eletrônica do átomo de fósforo central, o que altera sua eletrofilicidade. Kirby e colaboradores quantificaram o efeito dos grupos espectadores na reatividade de uma série triésteres de fosfato, mostrando que existe uma relação linear entre o valor das constantes de velocidade de hidrólise em relação a soma dos valores de pK_a do ácido conjugado dos grupos espectadores (pK_{aH}^{nonLG}), para um mesmo grupo de saída.^{18,19}

Figura 5 - Grupos espectadores, abandonadores e nucleófilo em reação em triésteres de fosfato, em mecanismo de reação concertado.

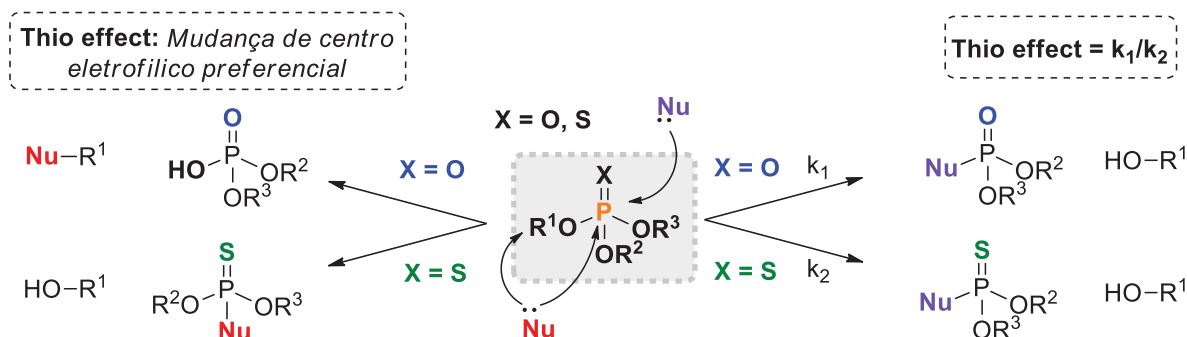


Fonte: O autor (2021)

Com relação aos tiofosfatos, a troca do átomo de oxigênio da ligação dupla do grupamento fosfato por um átomo enxofre afeta as constantes de velocidade e a reatividade (em relação aos análogos de oxigênio), conhecido como “*thio effect*” (efeito enxofre) (Figura 6). De forma geral, a inserção do enxofre diminui a reatividade dos organofosforados, devido ao maior raio do enxofre, sua menor eletronegatividade e sua maior polarizabilidade, que tornam o átomo de fósforo menos eletrofilico. O *thio effect* pode ser entendido também como a mudança de seletividade da reação, isto é,

quando variado o heteroatomo pode ocorrer a mudança do centro eletrofilico preferencial.

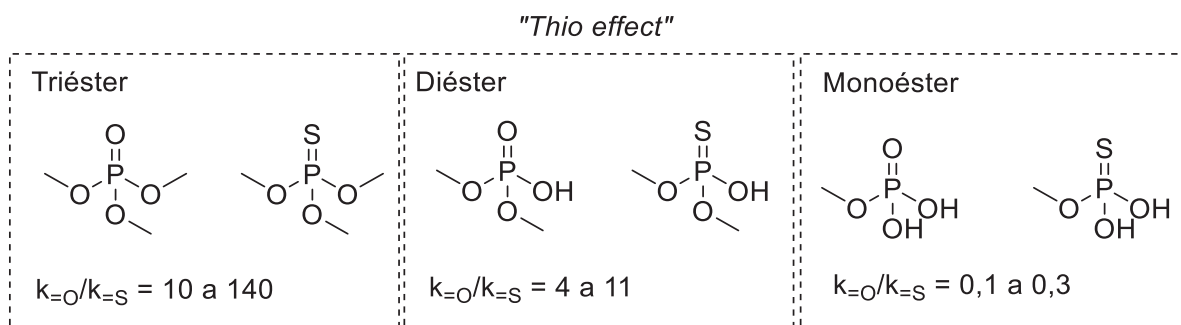
Figura 6 - Thio effect em reações com organofosforados



Fonte: O autor (2021)

Hengge e Purcel fizeram uma elegante análise da reatividade de fosfatos com 1, 2 e 3 substituintes orgânicos (*i.e.* mono, di e triésteres) e seus respectivos tiofosfatos utilizando os parâmetros termodinâmicos de ativação e efeito isotópico.²⁰ Os resultados obtidos mostraram que no caso dos triésteres, as reações são entre 10 e 160 vezes mais rápidas para os fosfatos em relação aos tiofosfatos. No caso dos diésteres de 4 a 11 vezes mais rápidas para os fosfatos e, de forma interessante, no caso dos monoésteres houve a inversão de reatividade, sendo a hidrólise dos tiofosfatos, nesse caso, de 3 a 10 vezes maiores em relação aos fosfatos, Figura 7. No caso dos tiofosfatos, a entalpia de ativação era mais alta para os três casos (reações com mono, di e triésteres), entretanto para o caso dos monoésteres a entropia de ativação para os fosforotioatos era dramaticamente maior, justificando a inversão de reatividade. Dessa forma, foi sugerida a mudança de mecanismo de reação, sendo no caso dos fosforotioatos mono substituídos, seguindo um mecanismo dissociativo (condizente com os valores de entropia altamente positivos) e os monoésteres de fosfato um mecanismo associativo/dissociativo (condizente com os valores de entropia mais baixos).

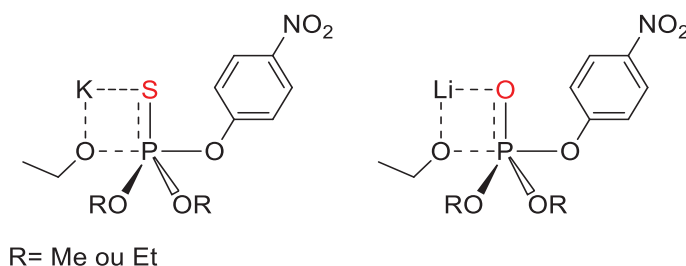
Figura 7 - *Thio effect* observados para os mono, di e triésteres de fosfato.¹⁸



Fonte: O autor (2021)

Um e colaboradores estudaram os triésteres EPO e Metil paraoxon (MPO) organofosforados e EPT e Metil paration (MPT) organotiofosforados, em reações de etanólise, utilizando etanoato de lítio, sódio e potássio em etanol anidro.²¹ Quando comparado a reatividade do íon etanoato, desconsiderando a participação do íon na reação, o *thio effect* ficou dentro do esperado, com os triésteres P=O sendo entre 50 e 60 vezes mais reativos que os P=S. Entretanto, esse estudo revelou que a presença dos íons metálicos foi capaz de alterar a reatividades dos organofosforados em ordem inversa. Para os organofosforados P=O a reação foi mais rápida conforme a seguinte ordem $\text{Li}^+ > \text{Na}^+ > \text{K}^+$ e para os organofosforados P=S a ordem foi exatamente a inversa $\text{K}^+ > \text{Na}^+ > \text{Li}^+$. Uma das formas de explicar esse resultado é baseado na formação de intermediários de reação (Figura 8), onde, com base na teoria de acidez e basicidade de Pearson, o oxigênio, base mais dura, tem maior afinidade pelos íons lítio e o enxofre, mais macio, tem maior afinidade com os íons potássio. Dessa forma, a formação de intermediários de 4 membros aumentaria a eletrofilicidade do átomo de fósforo.

Figura 8 - Intermediários de reação para a etanólise de organofosforados catalisadas por íons de metais alcalinos

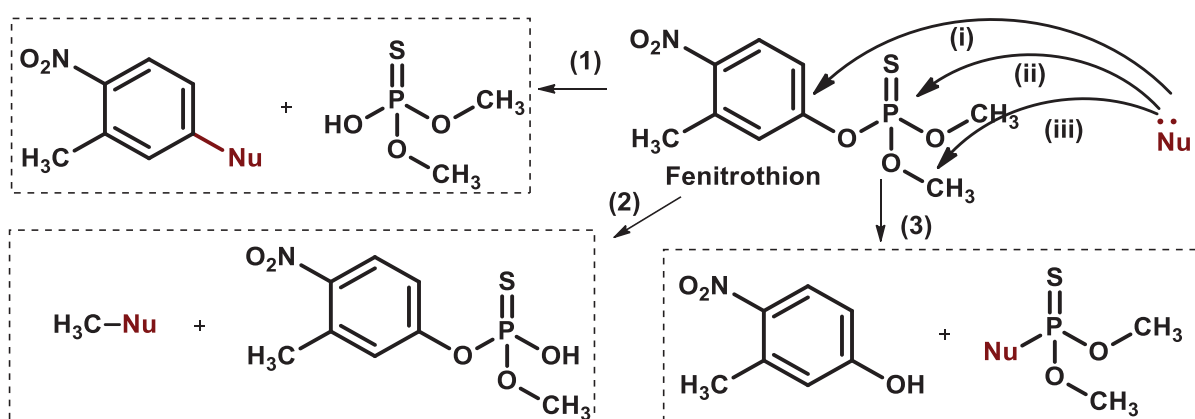


Fonte: O autor (2021)

A reatividade dos organofosforados frente a outras classes de nucleófilos também é comumente investigada. Na literatura estão descritos estudos cinéticos e mecanísticos utilizando tiofosforados e nucleófilos de diversas naturezas, Figura 10.

Dentre os caminhos reacionais observados, o mais desejável do ponto de vista de detoxificação química, é o ataque ao fósforo, que normalmente leva a um produto menos tóxico (ácido dialquil (tio)fosfórico), e permite a recuperação do nucleófilo. Por outro lado, o ataque ao carbono alifático e aromático leva a produtos estáveis, impossibilitando a recuperação do nucleófilo. Enquanto, classicamente, as reações de fosfatos e vários nucleófilos, procedem via ataque ao átomo de fósforo, no caso dos tiofosfatos, é comum ocorrer ataques em outros centros eletrofílicos como o carbono aromático e carbono alifático. Para a reação do Fenitrothion com alfa nucleófilos nitrogenados (hidrazina, butilamina, hidroxilamina) e oxigenados (OH⁻ e OOH⁻), observou-se que os nucleófilos oxigenados atacam preferencialmente o átomo de fósforo e os nitrogenados se dividem em ataques aos carbonos alifáticos e ao fósforo (Figura 9).²²

Figura 9 - Caminhos reacionais para a degradação do Fenitrothion.²²

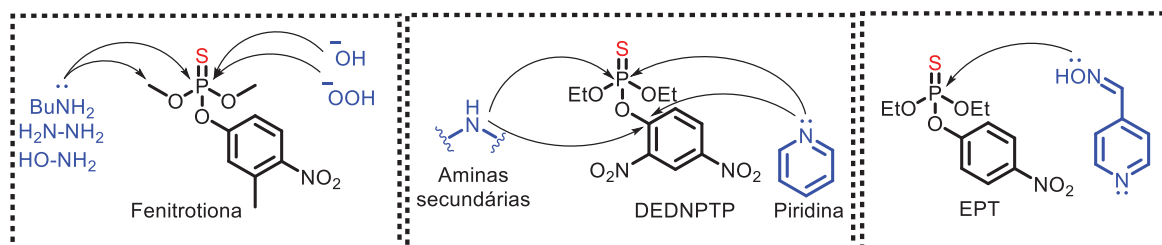


Fonte: O autor (2021)

Por outro lado, nos estudos com o substrato tiofosfato de dietila e 2,4-dinitrofenila (DEDNPTP, Figura 8), um análogo mais reativo do EPT, observou-se que uma série de derivados de piridinas atacam os átomos de fósforo e carbonos aromáticos em diferentes proporções, ao passo que fenóis e aminas secundárias atacam somente os carbonos aromáticos.²³ Ghosh e Dewagan estudaram a reatividade do EPT (Figura 8), EPO e fenitrothion com íons *N*-hidroxiamidas e oximatos em meio micelar, onde foram observados apenas ataques nos átomos de fósforo e uma reatividade um pouco abaixo do esperado para o *thio effect*, onde as razões entre as constantes de velocidade para as reações do EPO/EPT foram de 1,05 a 10.^{24,25} O MPT quando reagido em soluções aquosas com o amino álcool etanolamina levou apenas aos produtos típicos de ataques ao fósforo (ácido dimetil tiofosfórico e 4-nitrofenol).²⁶ Observamos que os organofosforados discutidos tem estruturas

análogas (tiofosfatos de dialquila e arila) e são susceptíveis a variados caminhos reacionais, sendo esse fato não relacionado exclusivamente a presença do átomo de enxofre.

Figura 10 - Reações de tiofosfatos com nucleófilos: dependência entre a estrutura do organofosforado e do nucleófilo.¹⁹⁻²²



Fonte: O autor (2021)

Dessa forma a busca por catalisadores ideais, que ataquem exclusivamente o átomo de fósforo, caminho que leva a produtos menos tóxicos e a regeneração do catalisador se mostra um grande desafio. A compreensão da reatividade dos organotiofosfatos apresenta ainda muitas lacunas no sentido de entender como os mesmos são suscetíveis a força e a natureza estrutural dos nucleófilos, dos grupos abandonadores e grupos espectadores, bem como pH e solventes.

1.3 RELAÇÕES LINEARES DE ENERGIA LIVRE: EQUAÇÃO DE BRØNSTED

A hidrólise alcalina de organofosforados é uma das classes de reação que nos mostra informações importantes sobre a reatividade dos organofosforados. Nela algumas relações lineares de energia livre (RLEL) já foram aplicadas de forma a pôr luz na elucidação da reatividade. A relação de Brønsted (equação 1), uma das mais conhecidas RLEL, correlaciona a constante de velocidade da reação com o pK_a de um dos grupos envolvidos na reação, normalmente o nucleófilo (pK_{aNu}) ou grupo abandonador (pK_{aLG}). A constante de proporcionalidade é o parâmetro beta (β), que nos diz sobre o quanto uma reação é sensível à variação do grupo analisado (quando comparada a respectiva reação ácido-base). O coeficiente linear C, de forma geral, não é atribuído nenhum sentido físico.²⁷ Além disso, recentemente, foi determinado que essa relação também é válida para o pK_a do grupo espectador, no caso da hidrólise espontânea de alguns triésteres de fosfato,¹⁹ evidenciando que na verdade eles não são “espectadores” como se imaginava, com eles apresentando influência significativa na reatividade. O gráfico de Brønsted, baseado na equação 1, nos traz

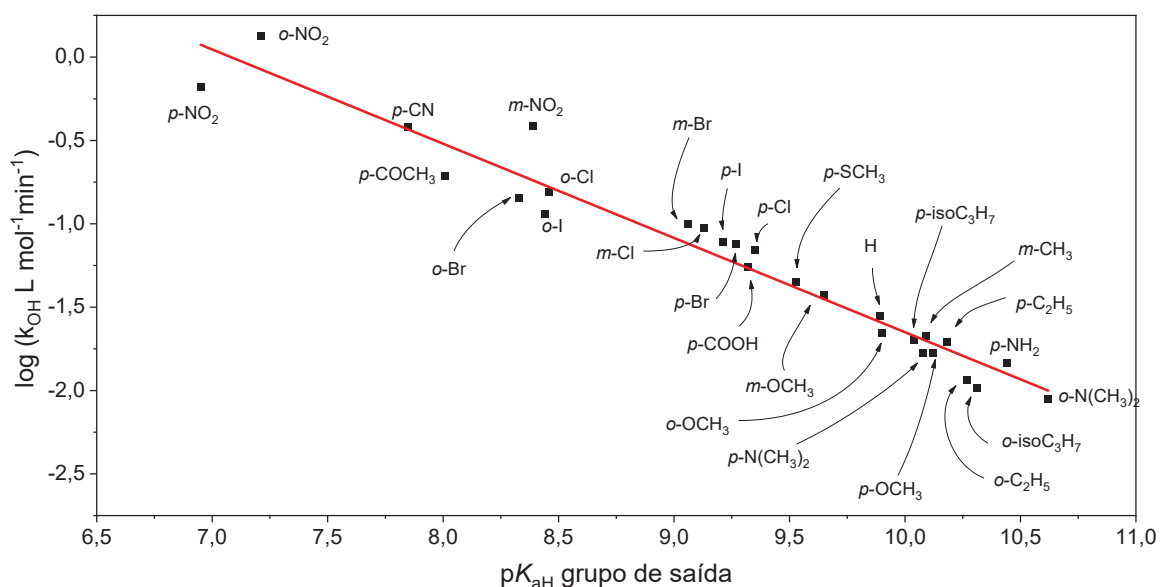
muita informação a respeito de uma classe de reações. Por exemplo, espera-se que uma reação em que o ataque do nucleófilo ($\log k$ versus pK_a^{Nu}) faz parte da etapa determinante de velocidade (e.g. S_N2) o valor de beta seja positivo e alto. Já para o caso de uma reação em que a etapa determinante de velocidade é a clivagem da ligação do grupo de saída (e.g. S_N1) esse valor com relação ao nucleófilo é próximo de 0 ($\log k$ versus pK_a^{Nu}), uma vez que o ataque nucleofílico tem pouca importância na cinética da reação. Esses são dois casos em que a relação de Brønsted nos traz informações determinantes sobre os mecanismos de reação a partir, apenas, de experimentos cinéticos.

$$\log k = \beta pK_a + C$$

Equação 1

De maneira geral, a reatividade dos íons hidroxila com organofosforados é comportada, onde o eletrófilo usual é o átomo de fósforo, diferente dos exemplos apresentados acima, onde os nucleófilos atacam diferentes centros eletrofílicos na mesma molécula. Ginjaar e colaboradores buscaram encontrar relações de estrutura-atividade para a hidrólise de uma série de fosfatos de dialquila e arila, variando os grupos alquila e arila, estabelecendo relações RLEL.^{16,28,29} Variando amplamente o grupo arila, foram utilizados 27 compostos com valores de pK_{aH} entre 7 e 10,7 para o grupo de saída, então foi construído um gráfico de Brønsted (Figura 11)

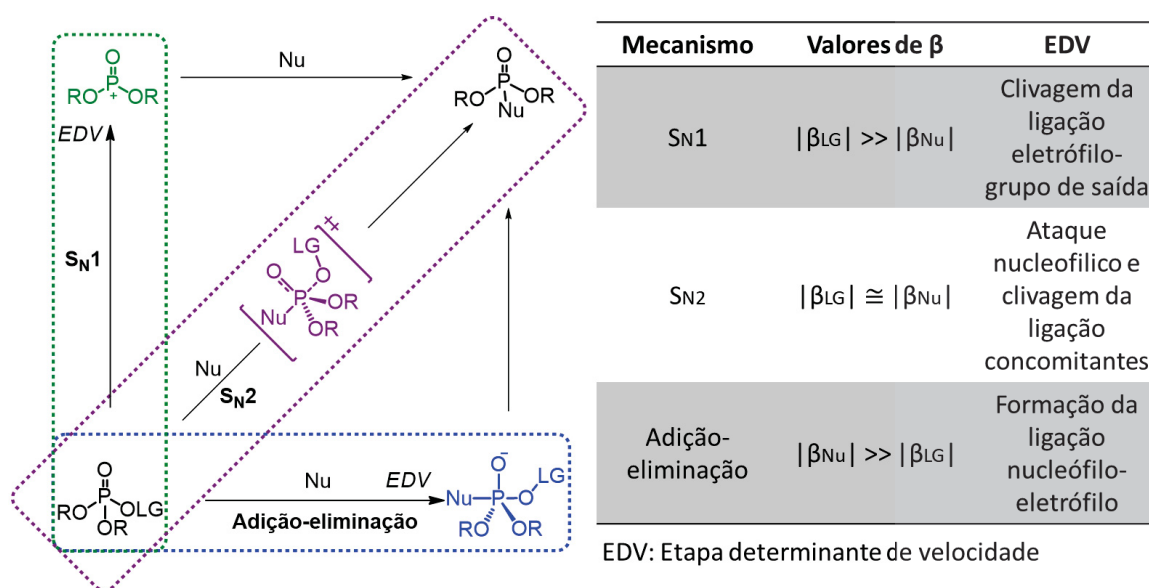
Figura 11 - Plot de Brønsted para a hidrólise alcalina de fosfatos de dietila e arila



Fonte: O autor, adaptado^{6,16} (2021)

Podemos observar que a linearidade curva é respeitada mesmo para o caso em que os grupos de saída têm o substituinte localizado na posição orto do anel, evidenciando que não há grande efeito estérico envolvido para a hidrólise alcalina. O valor da constante beta é de -0,54, sugerindo que a reação apresenta considerável dependência à basicidade do grupo de saída. A maior utilidade dos valores obtidos para os betas de Brønsted é inferir detalhes sobre o mecanismo pelo qual uma reação ocorre. Em uma reação de um nucleófilo com um éster de fosfato podemos observar a importância relativa da formação da ligação nucleófilo-eletrófilo (*i.e.* ataque nucleofílico) e da quebra da ligação eletrófilo-grupo de saída. A Figura 12 apresenta um resumo da relação entre os valores de beta, típicos para os três mecanismos de reação clássicos, adição-eliminação, S_N1 e S_N2.

Figura 12 - Relação entre o β_{LG} e β_{Nu} para compreensão de mecanismos de reação em ésteres de fosfato



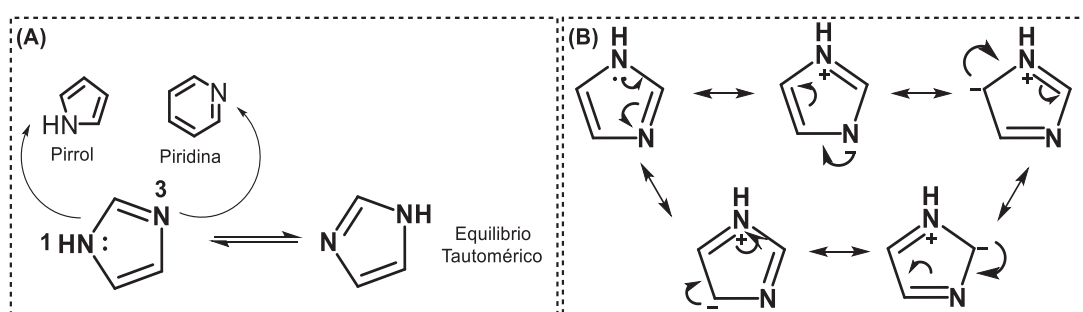
Fonte: O autor (2021)

Ainda, além do uso das RLEL para a investigação dos mecanismos de reação, o emprego dessas relações é útil para a previsão de reatividade. Por exemplo, podemos prever a constante de velocidade para a hidrólise de um fosfato de dietila e arila unicamente sabendo o valor de pK_{aH} do grupo de saída desse éster, utilizando a equação da reta obtida com os dados da Figura 11. Essa abordagem permite que estimemos a reatividade de organofosforados evitando a necessidade da avaliação experimental da reação. Isso é particularmente útil quando não se tem acesso com facilidade aos reagentes necessários, ou o organofosforado de interesse apresenta alta toxicidade.

1.4 IMIDAZOL E SEUS DERIVADOS

O imidazol (IMZ) é uma amina heterocíclica aromática, possuindo dois nitrogênios com características químicas distintas. O nitrogênio 1, do tipo pirrol, tem seu par de elétrons comprometidos com a ressonância do anel, *i.e* o pK_{aH} é estimado para valores abaixo de zero.³⁰ O nitrogênio 3, do tipo piridina, se apresenta em forma de imina e tem seu par de elétrons livre, assim tendo basicidade característica das iminas ($pK_{aH} = 7,1$).³¹ O IMZ ainda apresenta outras características, como um equilíbrio tautomérico relacionado à migração do hidrogênio entre os nitrogênios, alto momento de dipolo (3,61 D), ponto de fusão de e ebulição de 96 °C e 294°C, respectivamente, alta solubilidade em água e solventes orgânicos como éter dietílico, clorofórmio e acetona.^{32,33,34,35} A Figura 13 apresenta (A) o equilíbrio tautomérico, os respectivos nitrogênios postulados como do tipo pirrol e piridina e (B) as estruturas de ressonância para o IMZ.

Figura 13 - Equilíbrio tautomérico e estruturas de delocalização eletrônica do IMZ

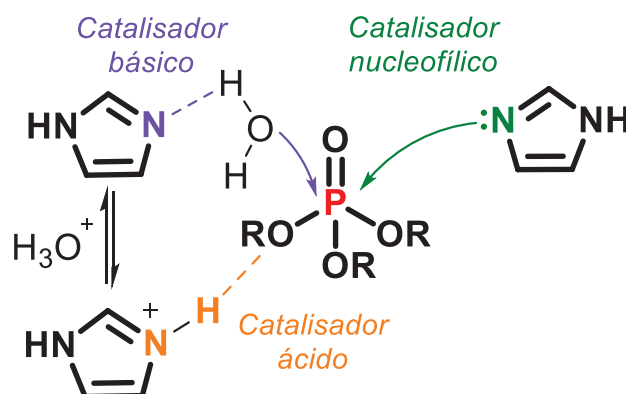


Fonte: O autor (2021)

Além das características citadas, o IMZ chama a atenção devido a sua reatividade.³⁶ Através do aminoácido histidina, ele está presente em diversos sítios ativos enzimáticos, como das serino proteases, RNases e cisteino proteases.^{37,38} No sítio ativo dessas enzimas o IMZ atua de forma bastante versátil, podendo fazer o papel de catalisador ácido, básico, coordenar metais e etc. Ainda, ele pode atuar como catalisador nucleofílico, Figura 14. Como catalisador básico o IMZ abstrai um próton da espécie que atua como nucleófilo (aumentando a nucleofilicidade dessa espécie), representado por uma molécula de água na Figura 14, mas podendo ser outras espécies como álcoois ou mesmo outra molécula de IMZ. Como catalisador ácido o IMZ protonado transfere um próton para o grupo de saída, facilitando a saída desse grupo. Por fim, como catalisador nucleofílico, o IMZ ataca diretamente o centro

eletrofílico, removendo o grupo de saída e, na sequência, sendo removido por uma outra molécula, como a água, regenerando o IMZ ao meio reacional.

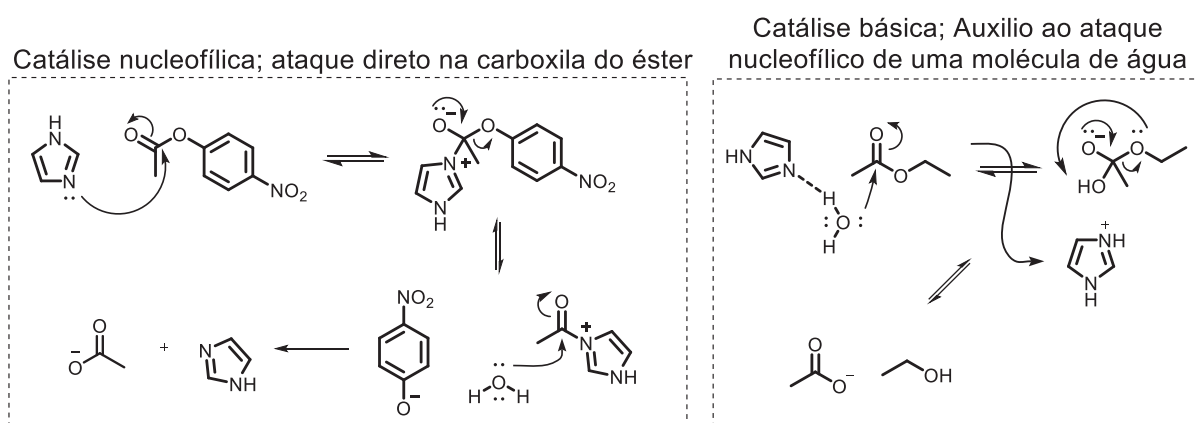
Figura 14 - Formas de atuação do IMZ na catálise ácida, básica e nucleofílica frente a reações com ésteres de fosfato.



Fonte: O autor (2021)

Dessa forma, a reatividade do IMZ já foi avaliada em diversos tipos de reações, com destaque para as de transferência do grupo acila e do grupo fosforila.^{39,40,41,42} Podemos observar que o tipo de reatividade apresentada pelo IMZ está ligada diretamente ao tipo de substrato e aos grupamentos ligados diretamente ao centro eletrofílico. Em estudos anteriores, o IMZ foi avaliado em reações com ésteres carboxílicos e foi observada a mudança do tipo de catálise relacionado aos grupos abandonadores. No caso em que o éster era “ativado”, isto é, apresentava um “bom” grupo de saída ($pK_{aLG} \sim 7$), o IMZ atuava como catalisador nucleofílico. Já quando o éster apresentava um “mau” grupo de saída ($pK_{aLG} \sim 16$), o IMZ atuava como catalisador básico, Figura 15. Isso porque caso ele ataque diretamente a carboxila, o colapso do intermediário tetraédrico regenerará os materiais de partida uma vez que o próprio IMZ será a base mais fraca. Por outro lado, quando a reação se procede por um mecanismo de catálise básica, o intermediário tetraédrico tem um grupamento -OH e um grupamento alcoólico que apresentam valores de pK_{aH} semelhantes, tornando a saída do grupamento alcoólico mais favorecida quando comparada ao mecanismo de catálise nucleofílica.

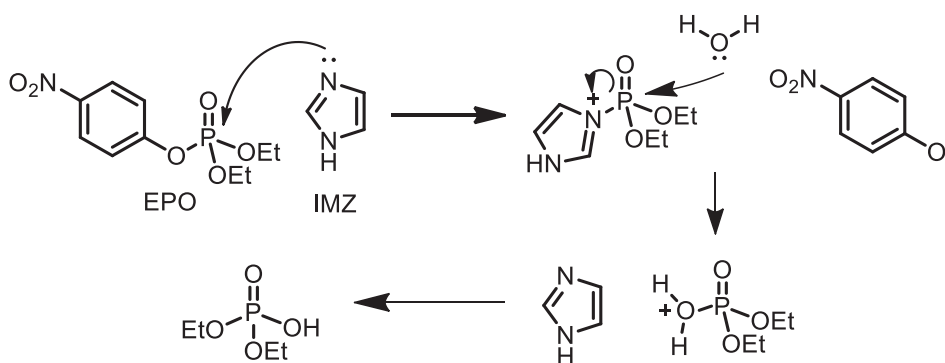
Figura 15 - Catálise básica e nucleofílica promovidas pelo IMZ em reações de desacilação



Fonte: O autor (2021)

Quando a reatividade do IMZ foi estudada utilizando ésteres de fosfato ativados, o mesmo apresentou-se como catalisador nucleofílico, assim como com ésteres carboxílicos ativados. Entretanto, em contraste aos ésteres carboxílicos em que a reação ocorre por um mecanismo de adição seguida de eliminação, nos ésteres fosfóricos a reação ocorre mecanismo concertado. A Figura 15 apresenta o mecanismo para a reação do IMZ com o pesticida EPO, onde o IMZ atua como nucleófilo atacando o átomo de fósforo, promovendo a clivagem da ligação P-O_{Ar}, levando a formação de um intermediário fosforilado, seguido da sua hidrólise e regeneração do IMZ.⁴³

Figura 16 - Mecanismo para reação do IMZ com o triéster EPO em meio aquoso.⁴³



Fonte: O autor (2021)

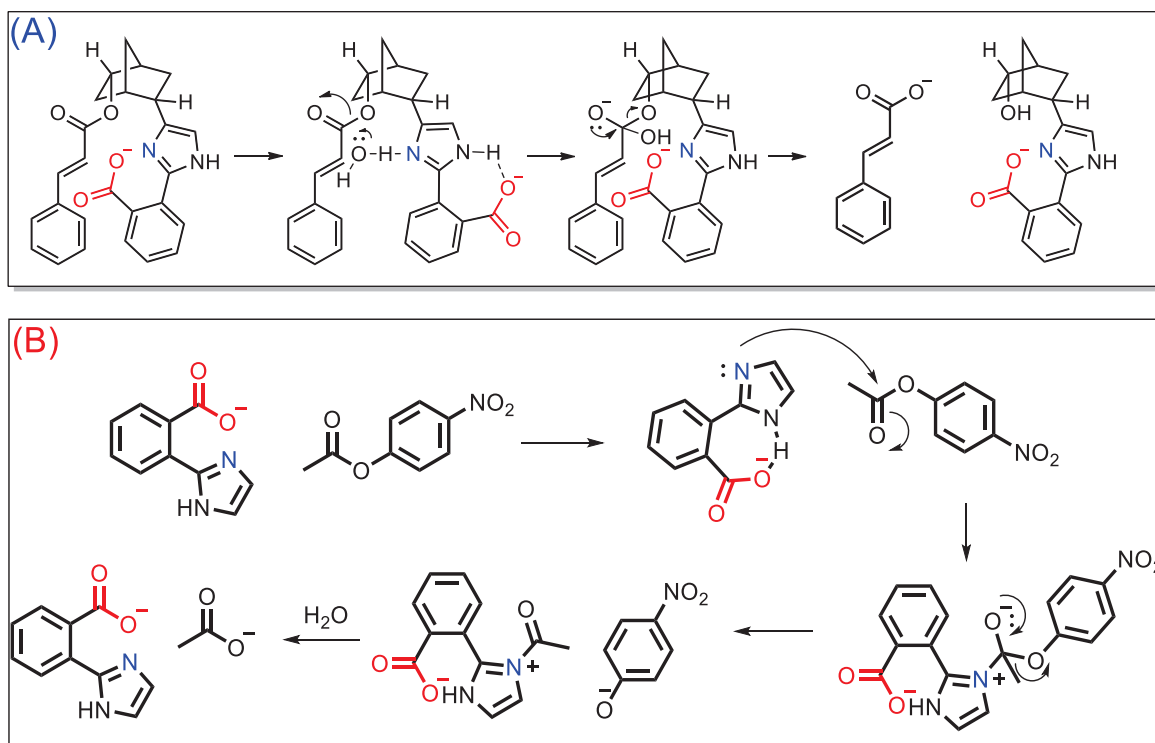
Para o caso de ésteres de fosfato desativados, já foram descritas reações e propostos mecanismos de catálise ácido-básica. Em 1986, Breslow e colaboradores descreveram a reação de hidrólise do ácido de poliuracila catalisada por IMZ.⁴⁴ Nesse caso, a atividade catalítica máxima observada ocorria em pH próximo de 7, meio onde a fração molar de IMZ em sua forma neutra e forma catiônica são praticamente iguais.

Esse comportamento é característico de um mecanismo onde há etapas de catálise ácida e básica, uma vez que a presença da espécie neutra e catiônica aceleram a reação em etapas diferentes.

O efeito do substituinte na reatividade do IMZ também é bastante estudado, onde em nosso grupo de pesquisa (Grupo de Catálise e Cinética-GCC-UFPR) já foram avaliados a influência dos substituintes metila na reatividade com triésteres fosfato, evidenciando o seu caráter antagônico, onde os efeitos estéricos e eletrônicos influenciam na reatividade.^{40,45} Em outro estudo do GCC avaliou-se a reatividade de derivados de IMZ contendo o grupamentos hidroxila,⁴⁶ evidenciando que ligações de hidrogênio intermoleculares pelo grupo vizinho do IMZ podem aumentar a atividade catalítica do IMZ quando reagidos com ésteres menos reativos *i.e.* diésteres de fosfato.

Além disso, é conhecido que as interações entre grupamentos carboxila e o IMZ podem aumentar a sua reatividade. Nesse sentido, várias moléculas já foram sintetizadas com objetivo de compreender essa interação,^{47,48} uma vez que ela é recorrente nos sítios enzimáticos.^{37,38} A Figura 17 apresenta dois casos conhecidos da literatura onde a potencialidade dessa interação foi avaliada, no primeiro (Figura 17A) um modelo intramolecular da quimotripsina e no segundo (Figura 17B) um modelo intermolecular. Esses estudos focam em moléculas onde as interações intramoleculares podem ser favorecidas. Nesses casos a ligação de hidrogênio intramolecular entre a carboxila e o IMZ fez com que a nucleofilicidade do nitrogênio imínico aumentasse. A ligação de hidrogênio facilita a transferência do próton, deixando o par de elétrons da imina mais reativo. O mecanismo de reação é semelhante aos já descritos para a química do IMZ (catálise básica e nucleofílica), entretanto a colaboração do grupo ácido, de fato, é uma potencialidade a ser explorada, principalmente com organofosforados, que ainda tem poucos estudos.

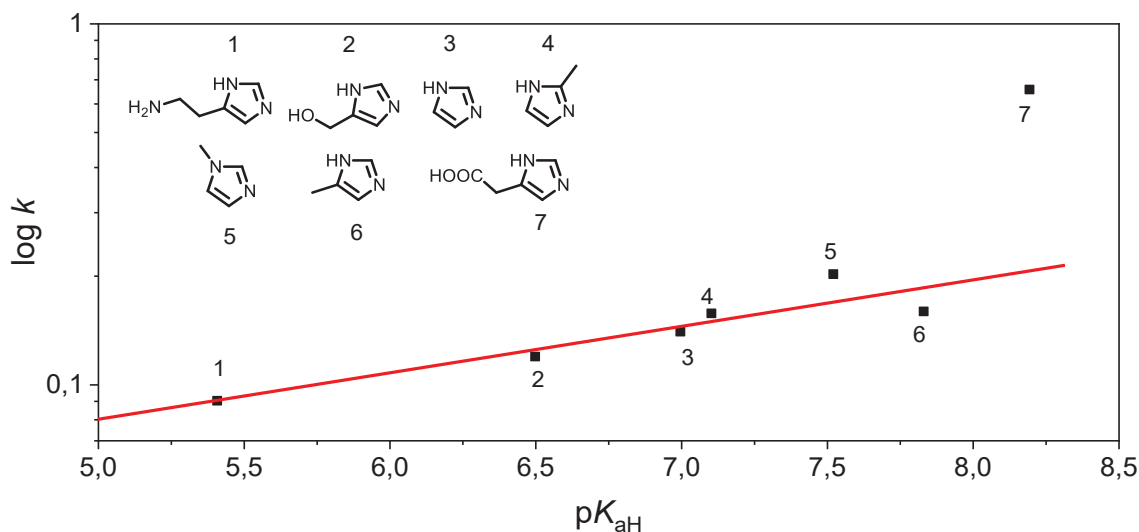
Figura 17 - Modelos enzimáticos baseados em IMZ que apresentam interações entre o grupamento carboxilato e o IMZ, (A) intramolecular e (B) intermolecular.^{47,48}



Fonte: O autor, adaptado (2021).^{47,48}

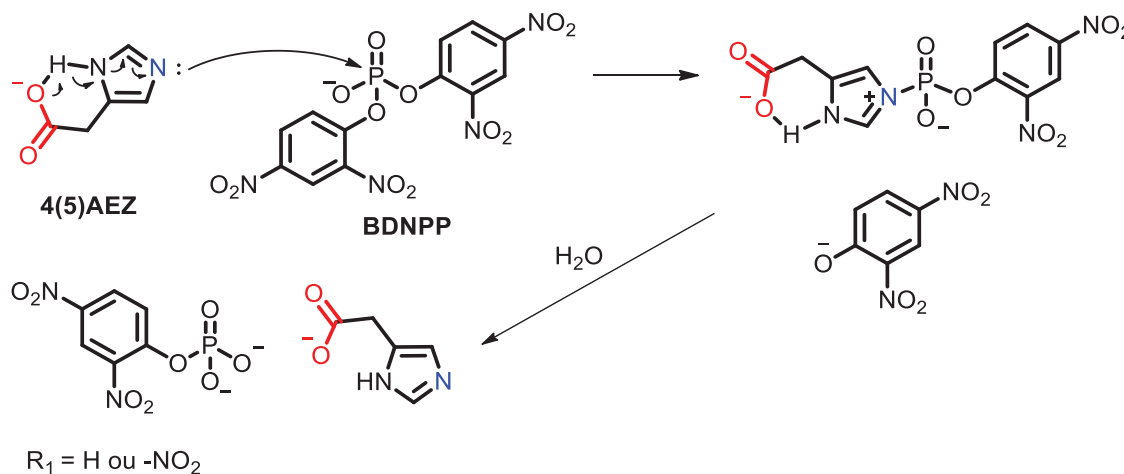
Em 1990 Komiyama estudou a clivagem do hidrogenofosfato de bis(2,4-dinitrofenila) (BDNPP) com uma série de derivados de IMZ substituídos,⁴⁹ sendo um deles com uma porção ácido carboxílico (ácido (4(5) imidazolil) acético) (4(5)AEZ). O *plot* de Brønsted para a reação estudada evidenciou que para 6 dos 7 derivados de IMZ estudados, a basicidade (*i.e.* pK_{aH}) é proporcional ao logaritmo da constante velocidade (k). Para o caso do 4(5)AEZ, o valor obtido para a constante de velocidade foi 3,2 vezes maior que o previsto pelo *plot* de Brønsted (Figura 18), justificado pela ligação de hidrogênio intramolecular. A Figura 19 apresenta a proposta de mecanismo. Além do *plot* de Brønsted, o autor observou um valor de efeito isotópico cinético maior que 2, indicando que a etapa determinante de velocidade ocorre de fato com uma transferência de próton, como proposto.

Figura 18 - Plot de Brønsted obtido para a reação entre uma série de derivados de IMZ e o organofosforado BDNPP.⁴²



Fonte: O autor (2021).

Figura 19 - Reação entre o BDNPP com o ácido 4(5)(imidazoil) acético

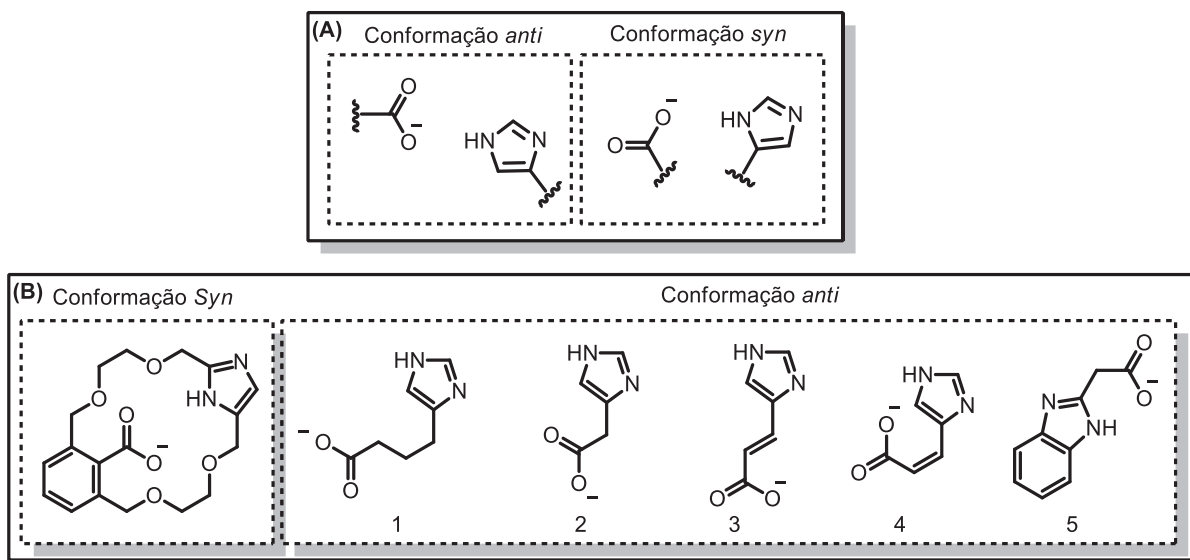


Fonte: O autor (2021).

Por outro lado, o mesmo derivado 4(5)AEZ em reações com acetato de *p*-toluila apresentou menor reatividade que o próprio IMZ, fato descrito como inesperado para os autores do estudo uma vez que o pK_{aH} do 4(5)AEZ é 7,42, ou seja, mais básico que o IMZ ($pK_{aH} = 6,99$). Isso evidencia que, para esse caso, a catálise intramolecular não estaria ocorrendo.⁵⁰ De fato, a presença do IMZ e de um carboxilato não garantem a melhora da atividade catalítica. Zimmerman e Cramer buscaram investigar a posição do grupo carboxilato em relação ao IMZ,^{51,52} uma vez que as enzimas apresentam conformação *syn* e o grupo carboxilato e os modelos intramoleculares normalmente apresentam conformação *anti*. Os autores estudaram uma série de derivados de IMZ

com e sem os grupos carboxilato e avaliaram as duas conformações, *syn* e *anti*. Foram estudadas reações de desacetilação do acetato de 4-nitrofenila e de desfosforilação do fosfinato de dibenzila e 4-fenoxila. Os resultados, avaliados a partir de *plots* de Brønsted, não evidenciaram nenhum efeito de catálise cooperativa nucleofílica e básica-intramolecular para nenhuma das moléculas avaliadas, fato que é bastante curioso e controverso uma vez que para outros estudos as moléculas 2 e 5, descritos acima, há evidências desse tipo de cooperação.

Figura 20 – (A) Conformações *syn* e *anti* para os grupos IMZ e carboxilato e (B) Derivados de IMZ com o grupo carboxílico avaliados em reações de desacetilação e desfosforilação por Cramer e Zimmerman^{51,52}



Fonte: O autor (2021).

Dessa forma podemos observar que a inserção de substituintes no anel de IMZ tem grande potencialidade na busca por melhores catalisadores, modular mecanismos e encontrar condições catalíticas otimizadas. Entretanto, podemos observar que para o caso da cooperação de grupos ácidos conjuntamente com o anel de IMZ essa interação não é totalmente compreendida, necessitando de mais estudos.

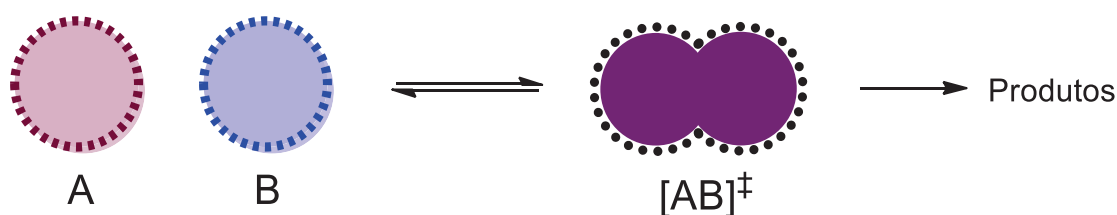
Ainda para o caso do IMZ e seus análogos as reações com organofosfatos são mais conhecidas. Mas, por outro lado, o mesmo não ocorre para as reações do IMZ e seus derivados com tiosfosfatos, onde foi encontrado apenas um trabalho na literatura que descreveu uma reação dessa classe. Nesse caso, a reação do 1-metilimidazol (1-MEI) com o MPT, todavia o estudo dessa reação não era o foco principal do trabalho.⁸⁶

1.5 REAÇÕES EM SOLUÇÃO SOB ALTA PRESSÃO

Uma das abordagens mais utilizadas para favorecer reações de neutralização de organofosforados é o uso de nucleófilos mais potentes, como os alfa-nucleófilos mostrados em alguns exemplos no início da introdução. Uma outra forma de se aumentar a efetividade de uma reação é aumentar a temperatura na qual o sistema reacional está submetido. Esse efeito é normalmente atribuído aumento da frequência de colisões entre as moléculas dos reagentes e o aumento da concentração de moléculas com energia mínima para promover a reação. Outro parâmetro físico que pode alterar a taxa de uma reação química é a variação de pressão ao qual o meio reacional está submetido.

Para o caso de reações em solução, onde normalmente o solvente não apresenta alta compressibilidade, o efeito da pressão é baixo, sendo necessário grandes variações na pressão do meio reacional, na ordem de 1000 atmosferas. Considerando uma reação entre um reagente A e B, sabemos que há um volume associado a essas espécies. Sendo elas os reagentes separados e quando eles estão associados em um estado de transição (Figura 21). Para o caso em que o estado de transição apresenta um volume menor que o dos reagentes separados o emprego de altas pressões seria capaz de deslocar esse equilíbrio em direção ao estado de transição e, conseqüentemente, aos produtos, assim favorecendo a conversão dos reagentes em produtos.

Figura 21 – Reação hipotética entre A e B onde o estado de transição ocupa menor volume em relação aos reagentes separados.



Fonte: O autor (2021)

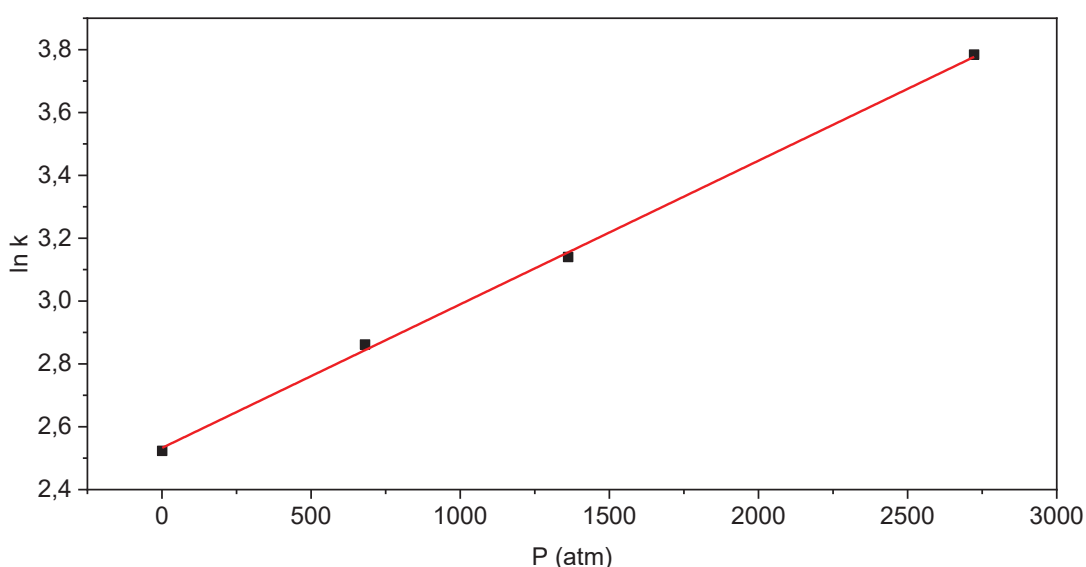
A equação que descreve a relação entre a constante de velocidade e a pressão na qual um sistema está submetido está apresentada a seguir (Equação 2).³⁵

$$\ln k = -\frac{\Delta V^{\ddagger}}{RT}P + C \quad \text{Equação 2}$$

Onde: k = constante de velocidade, ΔV^{\ddagger} = variação de volume no estado de transição, R = constante dos gases ideais, T = temperatura, P = pressão e C = constante de integração.

Analisando a equação 2 observamos que para os casos em que a variação de volume é positiva, isto é, o estado de transição tem maior volume quando comparados aos reagentes, a pressão desfavorece que a reação ocorra. Por outro lado, quando a variação é negativa, ocorre o inverso, a reação é favorecida. Os fatores que contribuem para o volume de ativação são duas, a solvatação dos reagentes e do estado de transição e a variação nos comprimentos das ligações químicas que estão sendo formadas e quebradas. O fator relacionado ao solvente é mais sensível em condições mais baixas de pressão, pois a compressibilidade do solvente ocorre até um determinado valor de pressão. Ou seja, após determinado valor de pressão (específico para cada solvente) o solvente não comprime mais e a variação do volume de ativação pode ser atribuído apenas a variação dos comprimentos das ligações químicas, sendo o mecanismo de reação determinante para esse parâmetro. Por exemplo, Golinkin e colaboradores relataram que o volume de ativação para a hidrólise do cloreto de benzila em metanol aquoso, sob pressão de 2,8 kbar e 50,3 °C é de $-12,13 \text{ cm}^3 \text{ mol}^{-1}$, considerando que o volume de ativação é constante entre 1 e 2700 atm, observamos que a equação 2 descreve bem o conjunto de dados obtido.⁵³

Figura 22 - Gráfico do $\ln(k)$ versus pressão aplicada para a hidrólise do cloreto de benzila.⁵³



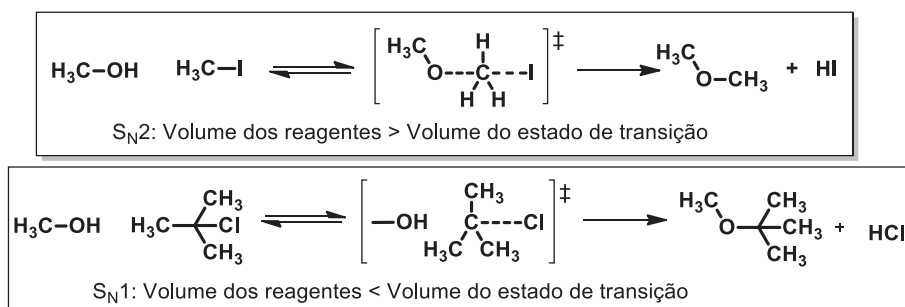
Fonte: O autor (2021)

As reações sob altas pressões, muitas vezes, apresentam grandes vantagens do ponto de vista da seletividade. Por exemplo, as reações de cicloadição 2+2 apresentam volumes de ativação de até $-50 \text{ cm}^3 \text{ mol}^{-1}$ fazem com que elas possam ser muito favorecidas sob altas pressões,⁵⁴ evitando que outras reações paralelas ocorram simultaneamente. Outro exemplo interessante é a hidrólise de ésteres

carboxílicos que tem cadeias insaturadas, amino ésteres e beta-hidroxiésteres, compostos importantes biologicamente. Sob condições de pressão ambiente, a hidrólise desses ésteres normalmente sofre reações de retroadição aldólica e isomerização da ligação dupla, respectivamente. Dessa forma foram conduzidas reações de hidrólise em acetonitrila/água utilizando *N*-metilmofonila ou isopropilamina, como base, sob condições de alta pressão. Os resultados mostram que para todos os casos os produtos foram isolados com mais de 90% de rendimento, evitando a ocorrência de reações paralelas.⁵⁵

A variação das condições de pressão também pode ser usada como ferramenta de investigação mecanística.³⁵ Cameron e colaboradores demonstraram que é possível diferenciar a reações ocorrendo por mecanismos bimoleculares S_N2 e unimoleculares S_N1 através de variações de pressão. Os autores investigaram a cinética da alcóolise do iodeto de metila, do cloreto de *terc*-butila e brometo de isopropila. Foi possível observar que, sob altas pressões, o volume de ativação para a reação com o iodeto de metila é negativo em toda a faixa de pressão estudada, de acordo com reações do tipo S_N2, onde é esperado que o volume do estado de transição seja menor que o dos reagentes, separadamente. Para o cloreto de *terc*-butila e brometo de isopropila a partir de, aproximadamente, 16 e 35 kbar, respectivamente, os volumes de ativação são positivos, condizentes com reações do tipo S_N1 onde é esperado que o volume de ativação seja maior que o volume dos reagentes separadamente (Figura 23).⁵⁶

Figura 23 - Metanólise do iodeto de metila e do brometo de isopropila

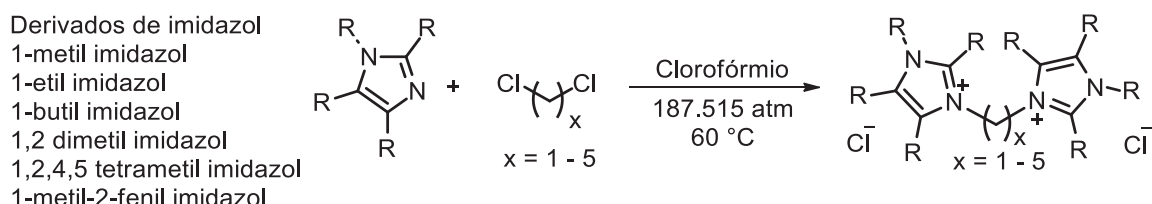


Fonte: O autor (2021).

Para o caso de reações com organofosforados, não foram encontrados relatos na literatura de detoxificação desses compostos sob altas pressões, evidenciando que essa é uma lacuna a ser explorada. Entretanto para reações com derivados de IMZ há relatos onde altas pressões foram capazes de acelerar reações as quais ele atua como nucleófilo. Harwood e colaboradores evidenciaram que a síntese de dicloreto

de bis-(1-imidazol-3-il)alcanos (Figura 24) é dramaticamente acelerada sob a pressão de 18000 atm. Sobretudo para o caso onde eletrófilo utilizado foi o diclorometano, que para a respectiva reação a pressão ambiente não foi detectado nenhum produto de reação.⁵⁷

Figura 24 - Síntese de bis-imidazois sob alta pressão.



Fonte: O autor (2021)

Em reações de abertura de epóxido em condições de alta pressão (9869 atm) o IMZ também se mostrou mais eficiente, quando comparadas as reações catalisadas com sílica gel, a pressão ambiente. Inclusive, é interessante observar, que quando a reação de abertura de epóxido (2-fenoxirano) foi conduzida com o 2-MEI e com o IMZ, sob alta pressão, os rendimentos foram similares (IMZ 59% e 2-MEI 53%) evidenciando que o impedimento estérico não foi tão pronunciado, nessas condições.⁵⁸ Esses resultados evidenciam alguns dos promissores efeitos que podem ser observados sob altas pressões, assim sugerindo que tais benefícios possam obtidos em reações com organofosforados, em busca de condições mais efetivas de neutralização desses compostos.

1.6 JUSTIFICATIVA

Organofosforados são a base de uma grande quantidade de pesticidas utilizados no Brasil e no mundo. Esses compostos têm alta resistência a degradação e variam seus graus de toxicidade, sendo de forma geral tóxicos ao ser humano mesmo em baixas quantidades. Desde o ano de 2006, 6 organofosforados foram banidos do Brasil, que possuem P=O e P=S. O relatório PARA da Anvisa (2017-2018), mostra que os organofosforados são a 4ª classe de agrotóxicos onde mais regularidades são encontradas. Esses dados combinados com o fato de que já somos o maior consumidor de agrotóxicos do planeta⁵⁹ nos alerta que o uso e o consumo dessa classe de compostos continuará em curto e médio prazo. Nesse contexto, compreender como reagem os agrotóxicos é fundamental para o desenvolvimento de reações e métodos que possam ser utilizadas em sensores e ajudem a monitorar o

seu uso, no caso do permitidos, e destruir estoques de substâncias análogas que são proibidas. Assim, a compreensão dos mecanismos reacionais o qual esses pesticidas reagem com nucleófilos é uma ferramenta poderosa nessa tarefa. Determinar o papel de cada um dos grupos, espectador, de saída, heteroatomo da ligação dupla e nucleófilo nos permitem projetar os sistemas ideais para detoxificação. Permitindo escolher os nucleófilos mais efetivos para um determinado pesticida e saber quanto tempo é necessário para que um pesticida seja totalmente neutralizado.

Os organofosforados ainda constituem uma série de armas químicas, que tem preocupado quanto a possíveis ataques terroristas ou até mesmo o uso em guerras. Recentemente relatou-se o uso desses compostos na guerra da Síria, bem como em atentados terroristas, evidenciando que os químicos ainda têm muito trabalho a fazer no sentido de combater o uso desses compostos.

Catalisadores derivados de IMZ são promissores, pois possuem alta reatividade em condições amenas (pH próximo a neutralidade) e são multifuncionais pois podem exercer múltiplas catálises, ácida, básica e nucleofílica. Nesse projeto, busca-se compreender a reatividade do IMZ com a mudança dos seus substituintes a fim de otimizar a catálise e permear o desenvolvimento de novos materiais derivados de IMZ com propriedades aprimoradas. Muitos estudos catalíticos estão relatados na literatura envolvem o IMZ e seu derivado histidina, mas ainda há muito espaço para a compreensão de como os substituintes podem afetar a catálise: projetar o catalisador ideal. Ainda, pretendemos estudar organofosforados que apresentam diferenças em sua estrutura verificando os fatores que levam as reações a ocorrerem por múltiplos caminhos reacionais, já visto em estudos anteriores que mostram que os caminhos reacionais variam com P=O ou P=S. Para os compostos tiofosforilados os relatos da literatura demonstram que os mesmos são bastante sensíveis aos nucleófilos, grupos abandonadores e espectadores. Nesse sentido explorar pequenas diferenças estruturais *e.g.* variação do tamanho da cadeia alifática; pode ajudar a elucidar questões de reatividade dessa classe de compostos. Dessa forma sendo capazes de direcionar as reações para o caminho desejado, que levem a produtos não tóxicos, determinando as condições nas quais essa classe de compostos pode ser detoxificada efetivamente.

2 OBJETIVO GERAL

Esse trabalho tem como objetivo geral compreender a reatividade de organofosforados utilizados como agrotóxicos e seus análogos que contém P=O e P=S, bem como avaliar suas reações com IMZ e seus derivados com substituinte carboxilato.

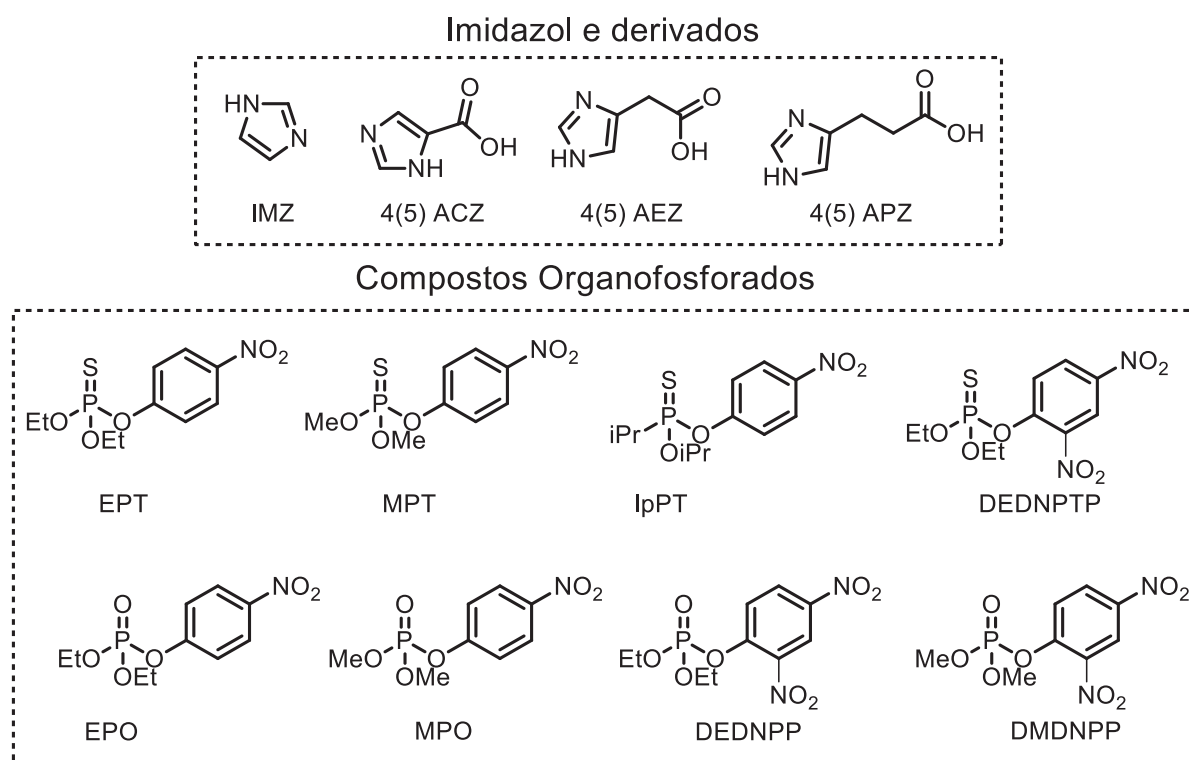
2.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Para que o objetivo geral seja atingido foram determinados os seguintes objetivos específicos:

Para que o objetivo geral seja atingido foram determinados os seguintes objetivos específicos:

- Síntese de derivados de IMZ com grupamentos ácido carboxílico: Ácido (4(5)imidazoil) fórmico (4(5)ACZ), Ácido (4(5)imidazoil) acético (4(5)AEZ) e Ácido (4(5)imidazoil) propanóico (4(5)APZ) (Figura 25).
- Síntese ou purificação a partir de extratos comerciais dos organofosforados MPT, EPT, isopropil paration (IpPT), DEDNPTP, MPO, EPO, fosfato de dietila e 2,4 dinitrofenila (DEDNPP) e fosfato de dimetila e 2,4 dinitrofenila (DMDNPP) (Figura 25).
- Caracterização das amostras por variadas técnicas espectroscópicas: ressonância magnética nuclear (RMN), ultravioleta visível (UV-Vis), infravermelho, espectrometria de massas e ponto de fusão.
- Estudo cinético das reações dos derivados de IMZ, incluindo IMZ com os organofosforados utilizando a técnica de espectroscopia UV-vis.
- Elucidação mecanística das reações utilizando RMN e espectrometria de massas, para detectar e caracterizar intermediários e produtos.
- Análise físico-química orgânica dos resultados, aplicando relações de energia livre, que permite quantificar os efeitos de substituintes das reações.

Figura 25 - Esquema geral dos compostos que serão avaliados



Fonte: O autor (2021).

3 MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 MATERIAIS

Os reagentes utilizados para as sínteses e estudos cinéticos foram: Metil paration (Paracap® 450), enxofre (Carlo Erba), Ácido tricloroisocinurico (Penta® HidroAll do Brasil), 2,4-dinitrofenol (Sigma-Aldrich ou Aldrich), 4-nitrofenol (Sigma-Aldrich ou Acros Organics), piridina (Merck), trietilamina (Sigma-Aldrich ou Merck), 4-dimetilaminopiridina (Merck), peróxido de hidrogênio (Quimidrol), anidrido acético (Dinâmica), clorofosfato de dietila (TCI Chemicals ou Sigma-Aldrich), clorofosfato de dimetila (Sigma-Aldrich), clorotiofosfato de dietila (Sigma-Aldrich), ácido sulfúrico (Quimex), hidróxido de sódio (Vetec ou Sigma-Aldrich), bicarbonato de sódio (Alphatec), benzeno (Sigma-Aldrich), ácido urocânico (Sigma-Aldrich), imidazol (Sigma-Aldrich), L-histidina (Sigma-Aldrich), hipoclorito de sódio (Sigma-Aldrich), deuteróxido de sódio 40% (Aldrich), cloreto de deutério 35% (Sigma-Aldrich), clorofórmio deuterado (Tedia Brasil ou Sigma-Aldrich) e água deuterada (Cambridge Isotopes ou Sigma-Aldrich). Os reagentes, *o*-fenilenodiamina, oxiclreto de fósforo e tricloreto de fósforo foram obtidos no almoxarifado da UFPR e purificados antes do

uso utilizando métodos descritos na literatura.⁶⁰ Os demais solventes como água, etanol, tetraidrofurano (THF), isopropanol, acetato de etila, *n*-hexano e diclorometano foram destilados previamente.

3.2 OBTENÇÃO DOS COMPOSTOS ORGANOFOSFORADOS

Os organofosforados EPT, DEDNPTP, IpPT, IMZPS, MPO, EPO, DEDNPP, DMDNPP, fosfato de 4-nitrofenila e metila (DMPO) e ácido dimetil fosfórico (ADMP) foram sintetizados de acordo com metodologias adaptadas da literatura. O MPT foi obtido por duas formas, a partir da metodologia descrita na literatura e a partir de um extrato comercial e purificado por coluna cromatográfica. O MPO utilizado nos estudos de alta pressão foi adquirido da Sigma-Aldrich.

Ainda, durante o período 3 meses, o presente doutorando fez um curso de síntese orgânica de organofosforados (Labor Spiez, Suíça) relacionada a convenção de armas químicas, sendo as atividades brevemente descritas no Anexo I.

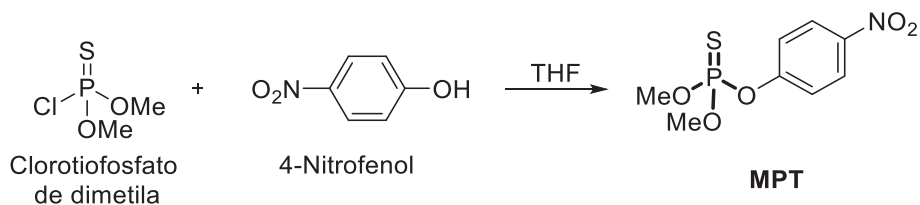
3.2.1 Purificação da MPT

Uma alíquota de 5 mL da emulsão do concentrado comercial Paracap 450® contendo 450 mg mL⁻¹ de MPT e 689 mg mL⁻¹ de compostos inertes foi adicionada em um béquer, seguida da adição de 20 mL de etanol hidratado. A mistura foi mantida sob agitação magnética e, após 30 minutos, o conteúdo do béquer foi filtrado para a remoção de um sólido branco precipitado. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida em evaporador rotativo, sendo obtido um líquido viscoso de cor marrom amarelada intensa. A análise de cromatografia em camada delgada (Fase móvel 9:1 hexano/acetato de etila) apresentou 5 *spots*, com o *spot* referente ao MPT com índice de retenção igual a 0,50. A amostra foi purificada utilizando cromatografia em sílica *flash* e mesma fase móvel em relação a cromatografia de camada delgada. Foram obtidos 1,31 g de um sólido cristalino incolor, com rendimento de 58% em relação a amostra comercial.

3.2.2 Síntese do MPT

A síntese do MPT foi realizada a partir do clorotiofosfato de dimetila e do 4-nitrofenol, utilizando trietilamina como base, baseado em adaptação de metodologia descrita na literatura.⁶¹

Figura 26 – Esquema de síntese do MPT



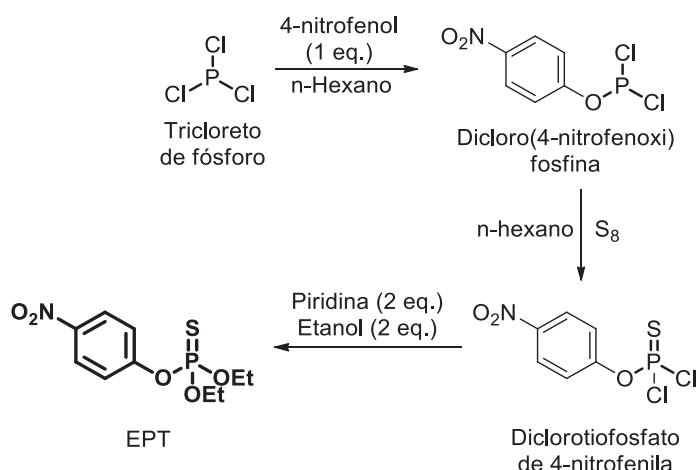
Fonte: o autor (2021)

Em um balão de vidro (25 mL) com junta esmerilhada, munido de agitação magnética e atmosfera de nitrogênio foi adicionado 695 mg (5 mmol) de 4-nitrofenol, 505 μL (5 mmol) de trietilamina e 10 mL de THF. Em seguida foi adicionado, lentamente e sob agitação magnética, 668 μL (5,5 mmol) de clorotiofosfato de dimetila (recém destilado sob alto vácuo). Após a adição do organofosforado foi observado o turvamento da solução. A reação foi mantida sob agitação, a temperatura ambiente, por 24h. Após esse tempo, o meio reacional foi filtrado para a remoção do cloridrato de trietilamina e o solvente foi removido a pressão reduzida. O produto obtido foi dissolvido em acetato de etila (20 mL) e a fase orgânica extraída com água destilada (3x de 20 mL). A fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio, filtrada e o solvente removido sob vácuo. O produto foi então purificado por cromatografia em coluna (9:1 ciclohexano/acetato de etila e 0,5% ácido acético), sendo obtidos 200 mg de MPT com 15% de rendimento.

3.2.3 Síntese do EPT

A síntese do EPT foi realizada a partir do tricloreto de fósforo, utilizando metodologia *onepot*, descrita na literatura.⁸ A Figura 27 apresenta o esquema de reação.

Figura 27 - Esquema de síntese do EPT



Fonte: o autor (2021).

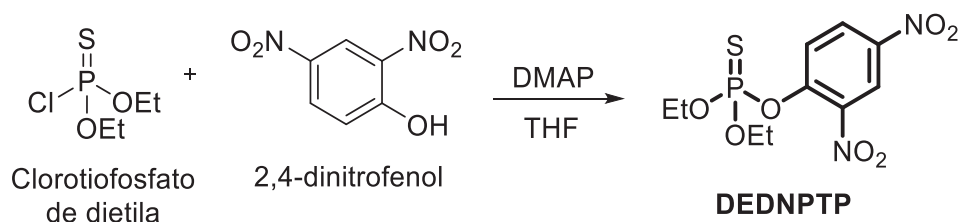
Em um balão de vidro (25 mL) com junta esmerilhada munido de agitação magnética e condensador de refluxo foi adicionado 0,875 mL (10 mmol) de tricloreto de fósforo recém destilado (PE 73 °C; lit. 75 °C).⁶² Em seguida, foi adicionado 1,53 g (11 mmol) de *p*-nitrofenol solubilizados em 10 mL de tetracloreto de carbono. Durante a adição, o meio reacional gradativamente tornou-se violeta e o mesmo foi mantido por 30 minutos a 60 °C. O balão foi removido do aquecimento, adicionado 340 mg de enxofre (S₈) e novamente aquecido, sendo mantido sob refluxo a 100 °C por 12h. Após o referido tempo de refluxo ainda era possível observar enxofre não solubilizado no meio reacional. A solução foi deixada esfriar até a temperatura ambiente (20 °C) e filtrada em algodão para a remoção do enxofre não reagido. O filtrado foi novamente adicionado ao balão e, sob agitação, foi adicionado gota a gota uma mistura equimolar de etanol anidro (seco de acordo com a literatura)⁶⁰ e piridina (10 mmol cada). O meio reacional permaneceu sob agitação e aquecimento (60 °C) por 30 minutos, deixado esfriar a temperatura ambiente e em seguida lavado com água destilada. A fase aquosa foi descartada e a fase orgânica foi concentrada em evaporador rotativo à pressão reduzida. O produto obtido foi analisado por CDD (fase móvel 9:1 hexano/acetato de etila) com o EPT apresentando R_f 0,57. O produto foi purificado por cromatografia *flash* utilizando a mesma mistura de solventes em relação a CDD. Foram obtidos 580 mg (rendimento de 20%) de EPT, como um líquido viscoso de

coloração amarela. O produto, quando armazenado em freezer (-20°C), torna-se um sólido de coloração amarela.

3.2.4 Síntese do DEDNPTP

O DEDNPTP foi sintetizado de acordo com metodologia adaptada da literatura (aplicada para outros organofosforados) descrita abaixo (Figura 28).⁶³

Figura 28 - Esquema de síntese do DEDNPTP



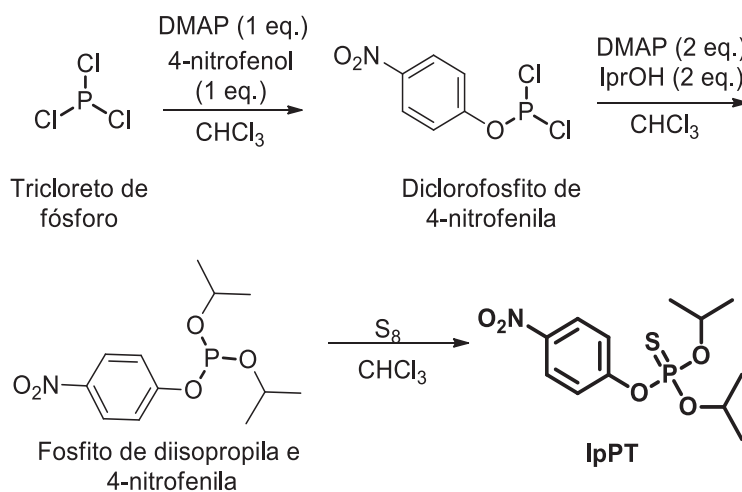
Fonte: O autor (2021)

Em um balão de vidro (25 mL) com junta esmerilhada, munido de agitação magnética, fluxo de nitrogênio e acoplado a um condensador de refluxo foi adicionado 244 mg (2 mmol) de dimetilaminopiridina (DMAP), 10 mL de THF e 314 μL (2 mmol) de clorotiofosfato de dietila. Após a adição do organofosforado houve o turvamento da solução e a precipitação de um sólido branco. Em seguida 368 mg (2 mmol) de 2,4-dinitrofenol foi adicionado e o meio reacional foi mantido sob refluxo durante 1,33 hora e a reação foi acompanhada por CDD (9:1 n-hexano/acetato de etila). O meio reacional foi então concentrado em evaporador rotativo a pressão reduzida, solubilizados em diclorometano e lavado com água destilada (3 x 15 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO₄ anidro, filtrado e seco em evaporador rotativo a pressão reduzida. O produto foi purificado por cromatografia *flash* (9:1 hexano/acetato de etila), sendo obtidos 364 mg de produto como um sólido amarelo e 54% de rendimento.

3.2.5 Síntese o IpPT

O IpPT foi sintetizado em reação *onepot* a partir de metodologia adaptada (Figura 29), descrita na literatura para a síntese do EPT.⁸

Figura 29 - Esquema de síntese do IpPT



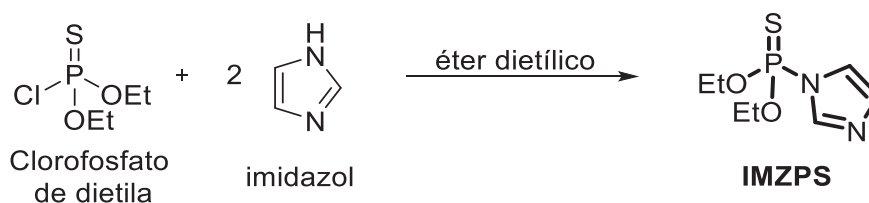
Fonte: O autor (2021)

Em um balão de vidro com duas bocas, sob agitação magnética e atmosfera inerte foram dissolvidos 662 mg (4,82 mmol) de tricloreto de fósforo em 10 mL de clorofórmio. Em seguida foram adicionados 558 mg (4,82 mmol) de DMAP, sendo observado um leve amarelamento da solução, a formação de um precipitado e um aumento de 3 graus na temperatura do meio reacional. Em seguida foi adicionado 670 mg (4,82 mmol) de 4-nitrofenol, com a solução tornando-se translúcida. O meio reacional foi mantido sob agitação por duas horas sendo, em seguida, adicionado 1,176 g de DMAP (9,64 mmol) e 0,735 mL de isopropanol (9,64 mmol) observando-se um aumento de 12 °C no meio reacional. Assim, esperou-se a temperatura diminuir até 28 °C e foram adicionados 154 mg (4,82 mmol) de enxofre molecular. O meio reacional foi mantido sob refluxo *overnight* (12 horas), em seguida o aquecimento foi desligado e a temperatura diminuiu até a temperatura ambiente. Em seguida o meio reacional foi lavado com água destilada (2x de 15 mL) e solução de HCl (5%) (2x de 15 mL), seco com sulfato de magnésio anidro e concentrado sob vácuo. O produto de reação foi purificado por coluna *flash* com fase móvel 9:1 hexano/acetato de etila. Foram obtidos 500 mg de um sólido branco caracterizado como IpPT com 32 % de rendimento.

3.2.6 Síntese do IMZPS

O IMZPS foi sintetizado a partir de uma reação de substituição onde o IMZ atua como base e como nucleófilo (Figura 30).

Figura 30 - Esquema de síntese do IMZPS



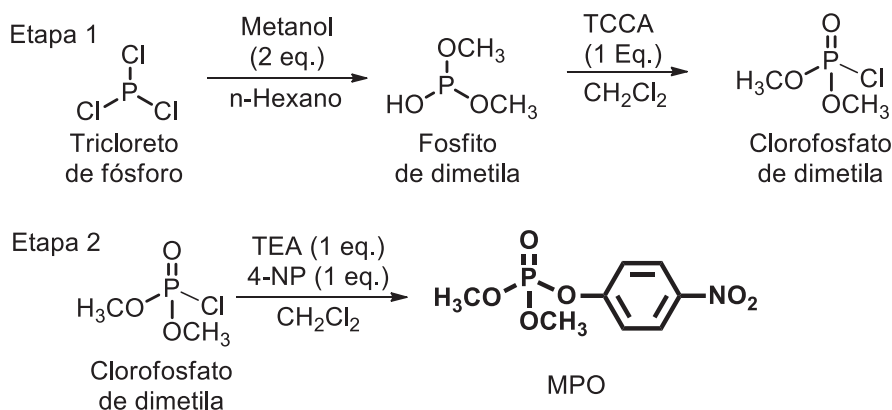
Fonte: O autor (2021)

Em um balão de vidro (25 mL) com junta esmerilhada, sob agitação magnética, fluxo de nitrogênio e acoplado a um condensador de refluxo foi adicionado 272 mg (4 mmol) de IMZ, 10 mL de éter dietílico e 314 μ L (2 mmol) de clorotiofosfato de dietila, sob banho de gelo. Após a adição dos reagentes o banho de gelo foi removido e a temperatura elevada até a temperatura ambiente. Durante o aumento da temperatura houve o turvamento do meio reacional. A reação foi acompanhada por CCD (9:1 hexano/acetato de etila) e revelada em radiação UV (254 nm) e iodo. Após 1h de reação o meio reacional foi lavado rapidamente com água destilada (2 x 10 mL), seca com MgSO_4 , filtrada e o solvente removido em evaporador rotativo à pressão reduzida. O produto foi então purificado por cromatografia *flash* (4:1 hexano/acetato de etila), sendo obtidos 70 mg (16 % de rendimento) de produto como um viscoso líquido incolor.

3.2.7 Síntese do MPO

A síntese do MPO foi realizada em duas etapas (Figura 31). Inicialmente foi obtido o fosfito de dimetila (etapa 1) e em seguida o fosfito de dimetila oxidado para o clorofosfato de dimetila *in situ*, e então o clorofosfato de dimetila foi submetido a uma reação de substituição (etapa 2). A metodologia utilizada foi adaptada da literatura.^{64,65,66}

Figura 31 - Esquema de síntese do MPO



Fonte: O autor (2021)

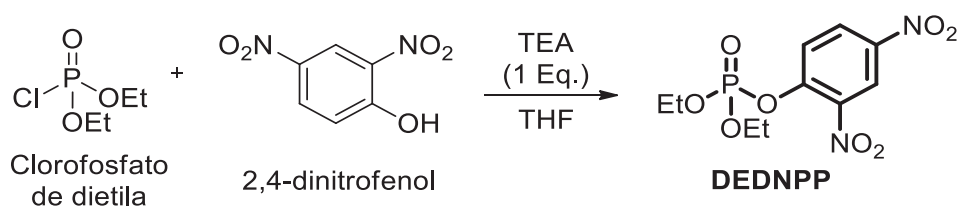
Etapa 1: síntese do fosfito de dimetila.⁶⁴ Em um balão de vidro (100 mL) com junta esmerilhada, sob agitação magnética, foi adicionado 20,3 mL (502 mmol) de metanol em 33 mL de *n*-hexano. O sistema foi mantido a 5 °C utilizando um banho de gelo e água. Em seguida, com o auxílio de um funil de adição, foi adicionado, gota a gota, 14,6 mL (167 mmol) de tricloreto de fósforo, solubilizados em 17 mL de *n*-hexano. Ao término da adição o banho de gelo foi retirado e o meio reacional foi elevado a 60 °C, sendo aplicado um fluxo de gás inerte (N₂) para a expulsão do HCl gasoso gerado na reação. Após 1 hora e 30 minutos, o produto de reação foi destilado sob vácuo, sendo obtidos 5 gramas de fosfito de dimetila com rendimento de 27 % (³¹P: 10,35 ppm, d_{hept} 11,86 Hz, 699,07 Hz, lit: 11,2 ppm, d_{hept} 12 Hz, 695 Hz, Apendice I (Figura A 1)).⁶⁷

Etapa 2: síntese do MPO.^{65,66} Em um balão de vidro (50 mL) com junta esmerilhada, munido de agitação magnética e banho de gelo (5 °C), foi adicionado 835 mg (3,6 mmol) de ácido tricloroisocianúrico (recristalizado em 1,2 dicloroetano) solubilizados em 20 mL de diclorometano. Em seguida foi adicionado, gota a gota, 1 mL de fosfito de dimetila (11 mmol) solubilizado em 20 mL de diclorometano. Após o término da adição o balão foi retirado do banho de gelo e deixado sob agitação a temperatura ambiente por 4 horas. Durante o referido período foi observado a precipitação do ácido isocianúrico. O meio reacional foi filtrado para a retirada do precipitado e o filtrado colocado em balão de 100 mL, seguido da adição de 1,39 g (10 mmol) de 4-nitrofenol, solubilizados em 20 mL de diclorometano. Após o término da adição da solução de 4-nitrofenol foi adicionado 1,39 mL (10 mmol) de trietilamina, gota a gota, e o meio reacional foi deixado sob agitação por 12 horas. Após esse tempo o meio reacional foi lavado com solução de 1% de bicarbonato de sódio (3 x 15 mL). A fase orgânica foi tratada com sulfato de magnésio anidro, filtrada e o solvente removido em evaporador rotativo a pressão reduzida. Foram obtidos 741 mg de MPO (33% de rendimento) como um viscoso líquido amarelo.

3.2.8 Síntese do DEDNPP

O DEDNPP foi sintetizado a partir do clorofosfato de dietila e o 2,4-dinitrofenol, a partir de metodologia adaptada da literatura (Figura 32).⁶⁶

Figura 32 - Esquema de síntese do DEDNPP



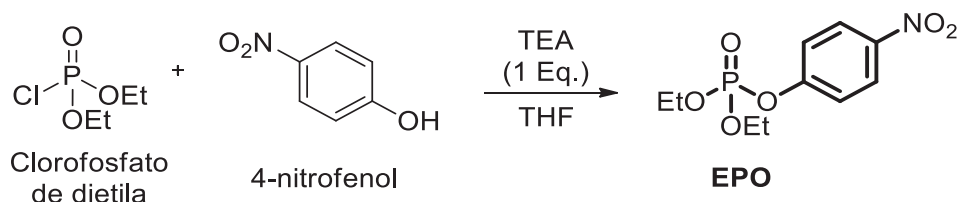
Fonte: O autor (2021)

Em um balão de vidro (50 mL) com junta esmerilhada, munido de agitação magnética, fluxo de nitrogênio e acoplado a um condensador de refluxo foi adicionado 20 mL de THF, 564 mg (3 mmol) de 2,4-dinitrofenol, 557 μL de (4 mmol) de trietilamina e 635 μL (4,4 mmol) de clorofosfato de dietila. Após a adição do organofosforado foi percebida a precipitação de um sólido branco. O meio reacional foi mantido sob agitação e a reação foi acompanhada por CDD (4:1 ciclohexano/acetato de etila e 2 gotas de ácido acético). Após 24h de reação o meio reacional foi então concentrado em evaporador rotativo a pressão reduzida, solubilizados em água destilada (20 mL) e extraído com acetato de etila (3 x 10 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO_4 anidro, filtrado e seco em evaporador rotativo a pressão reduzida. O produto foi purificado por cromatografia *flash* (4:1 ciclohexano/acetato de etila e 0,2% de ácido acético), sendo obtidos 536 mg (56% de rendimento) de produto como um sólido amarelo pálido.

3.2.9 Síntese do EPO

O EPO foi sintetizado utilizando a mesma metodologia utilizada para a síntese do DEDNPP, descrita acima, utilizando 4-nitrofenol no lugar do 2,4-dinitrofenol. Sendo na purificação por cromatografia *flash* utilizado como fase móvel 3:2 ciclohexano/acetato de etila e 0,2% de ácido acético. O rendimento obtido foi de 68%.

Figura 33 - Esquema de síntese do EPO

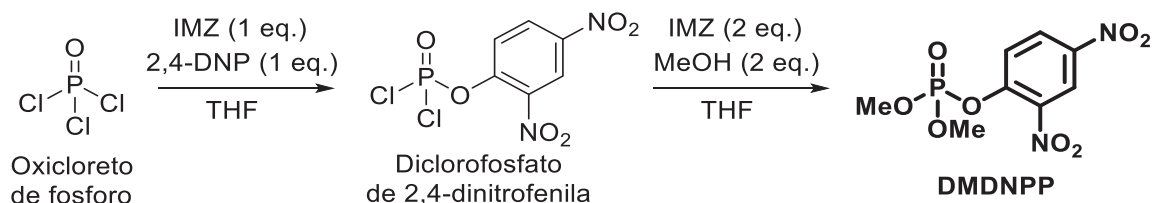


Fonte: O autor (2021)

3.2.10 Síntese do DMDNPP

O DMDNPP foi sintetizado a partir do oxiclureto de fósforo, utilizando o IMZ como base e catalisador nucleofílico (Figura 34).

Figura 34 - Esquema de síntese do DMDNPP



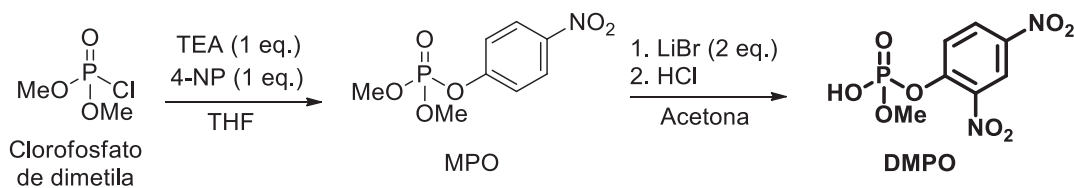
Fonte: O autor (2021)

Em um balão de duas bocas, munido de agitação magnética e atmosfera de N₂ foram adicionados 10 mL de THF anidro e 0,652 mL (7 mmol) de oxiclureto de fósforo seguidos de 0,467 g (7 mmol) de IMZ, sendo observada a solução tornar-se turbida, após 5 minutos foram adicionados 1,29 g (7 mmol) de 2,4-dinitrofenol. Após uma hora foi adicionado 953 mg de IMZ (14 mmol) havendo a formação de um precipitado. Assim, foram adicionados mais 10 mL de THF anidro e em seguida 0,560 mL (7 mmol) de metanol. O meio reacional foi então deixado sob agitação por 12 horas. O meio reacional foi, então, filtrado sob vácuo, o filtrado concentrado em evaporador rotativo à pressão reduzida, o resíduo dissolvido em acetato de etila, sendo a fase orgânica lavada com água (1x de 20 mL). A fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio anidro, concentrado e purificado por cromatografia *flash* com fase móvel 3:2 hexano/acetato de etila e 2% ácido acético sendo obtidos 136 mg de DMDNPP com 7% de rendimento.

3.2.11 Síntese do DMPO

O DMPO foi sintetizado a partir de uma reação de desalquilação do MPO (Figura 35).⁶⁸

Figura 35 - Esquema de síntese do DMPO



Fonte: O autor (2021)

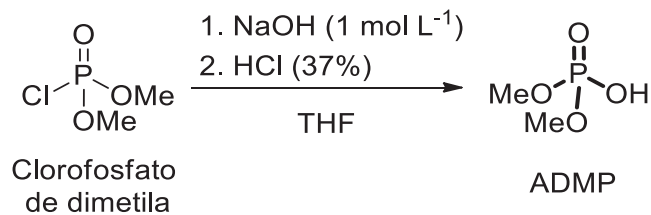
Etapa 1. Em um balão de vidro (50 mL) com junta esmerilhada e munido de agitação magnética e atmosfera de nitrogênio foi adicionado 1,32g (9,5 mmol) de 4-nitrofenol, 1,39 mL de trietilamina em 20 mL de THF. Na sequência, a temperatura ambiente, foi adicionado gota a gota 1,07 mL de clorofosfato de dimetila (10 mmol). O meio reacional foi mantido sob agitação e a reação foi acompanhada por CCD (2:1 ciclohexano/acetato de etila e 2 gotas de ácido acético). Após 24h o meio reacional foi filtrado, concentrado a pressão reduzida e solubilizado em água (20 mL) e extraído com acetato de etila (3x10 mL). A fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio, filtrada e concentrada a pressão reduzida. O produto foi purificado em coluna cromatográfica (1:1 ciclohexano:acetato de etila e 0,5% ácido acético). Foram obtidos 1,26 g de MPO, como um líquido amarelo viscoso, com 53% de rendimento.

Etapa 2. Em um balão de vidro com junta esmerilhada (20 mL) foi adicionado 10 mL de acetona, sob atmosfera de N₂. Então foi adicionado 476 mg (1,9 mmol) de MPO e 169 mg de brometo de lítio. A reação foi acompanhada por CCD (1:1 ciclohexano/acetato de etila e 2 gotas de ácido acético) O meio reacional foi mantido sob refluxo por 24h e, apesar de ainda ser observado material de partida na análise de CCD, devido ao aparecimento de um subproduto, o meio reacional foi removido do aquecimento e o solvente removido sob pressão reduzida. Ao sólido branco obtido foram adicionados 3 mL de água e a fase aquosa foi extraída com éter etílico (3x 10 mL). À fase aquosa foram adicionados 3 mL de HCl (36%) e a fase aquosa acidificada foi extraída com éter etílico (3x 10 mL). A fase orgânica foi concentrada em evaporador rotativo sob pressão reduzida e em seguida seca em bomba de alto vácuo, sendo observada a cristalização de um sólido branco. Foram obtidos 165 mg (37 % de rendimento) de DMPO.

3.2.12 Síntese do ADMP

A síntese do ácido dimetilfosfórico (ADMP) foi realizada a partir da hidrólise alcalina do clorofosfato de dimetila, utilizando metodologia adaptada da literatura (Figura 36).⁶⁹

Figura 36 - Esquema de síntese do ADMP



Fonte: O autor (2021)

Em um balão de vidro (25 mL) com junta esmerilhada, munido de agitação magnética e atmosfera de nitrogênio foi adicionado 1,07 mL (10 mmol) de clorofosfato de dimetila e 10 mL de THF. Na sequência, a temperatura ambiente, foi adicionado 10 mL de uma solução aquosa de NaOH (1 mmol/mL), gota a gota. Após a adição, o meio reacional foi mantido sob agitação por 30 minutos e então concentrado sob pressão reduzida. O produto, obtido como um líquido viscoso, foi então dissolvido em 10 mL de uma solução saturada de NaHCO₃. A solução aquosa foi então extraída com diclorometano (3x 10 mL), e então acidificada com uma solução de HCl concentrado até pH 1. A solução foi então concentrada sob pressão reduzida e ao resíduo obtido foi adicionado acetato de etila (20 mL), filtrado, seco com MgSO₄ anidro e concentrado sob pressão reduzida. Sendo obtido 584 mg de um líquido incolor caracterizado como ácido dimetil fosfórico com 46% de rendimento.

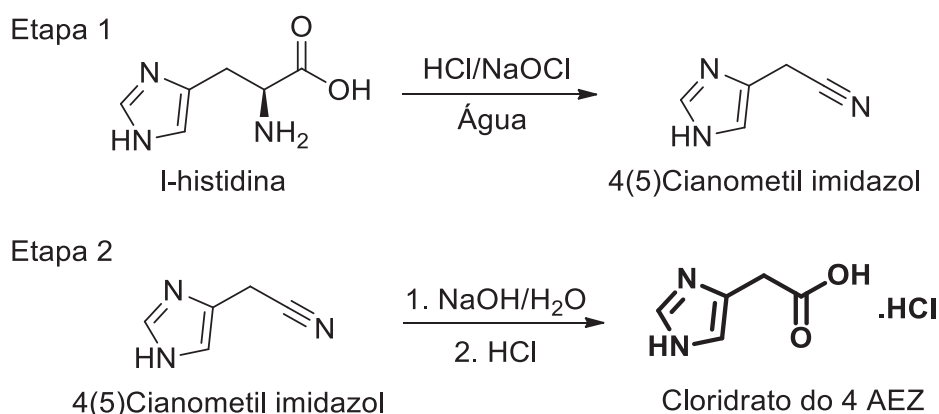
3.3 SÍNTESE DOS DERIVADOS DE IMIDAZOL

Para esse projeto foram sintetizados 3 derivados de IMZ substituídos na posição 4(5) do anel com grupo ácido carboxílico, o ácido 4(5)(imidazoil) fórmico, 4(5)(imidazoil) acético e 4(5)(imidazoil) propanóico, sendo suas sínteses descritas a seguir.

3.3.1 Síntese do 4(5) AEZ

A síntese do 4(5) AEZ consistiu em 2 etapas: oxidação do aminoácido histidina, seguido de uma etapa de hidrólise básica do grupo nitrila. As etapas estão apresentadas na Figura 37.

Figura 37 - Esquema de síntese do 4(5)AEZ



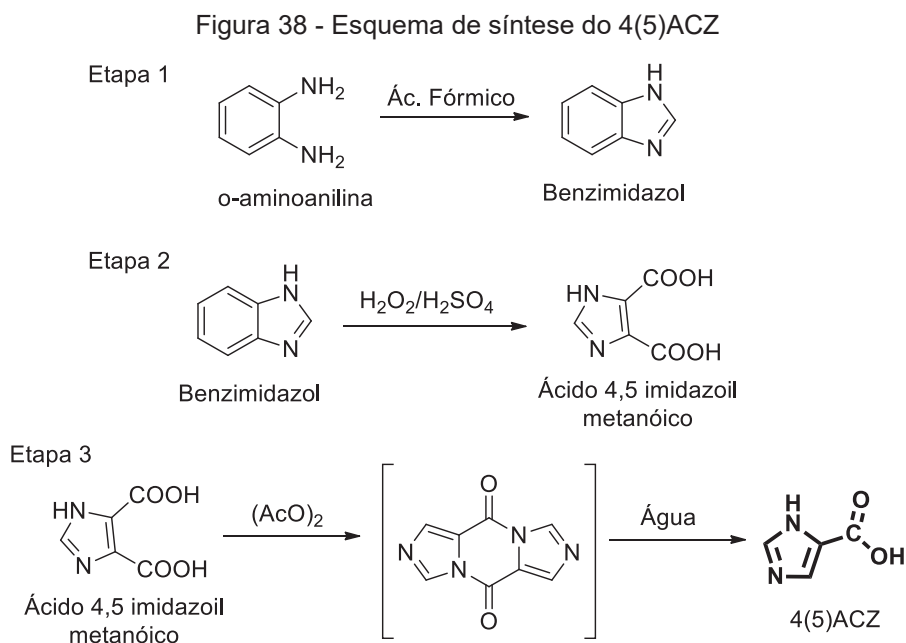
Fonte: O autor (2021).

Etapa 1: Síntese do 4(5) cianometilimidazol.^{70,71} Em um reator de vidro de camisa foi adicionado 1,55 g de L-histidina (10 mmol), 800 μL de HCl (36%) e 10 mL de água destilada. Com auxílio de um banho termostático o meio reacional foi mantido a 0 °C. A seguir, 66,6 mL de uma solução de hipoclorito de sódio (0,3 mol L⁻¹) foi adicionada gota a gota durante 10 minutos. O meio reacional foi mantido sob agitação à 0 °C por 1 hora. Então o meio reacional foi aquecido até 25 °C e mantido sob agitação por 6 horas. A reação foi acompanhada por CCD (acetato de etila, revelador ninhidrina), o meio reacional foi basificado com carbonato de sódio e concentrado em evaporador rotativo à pressão reduzida e 40°C. O sólido obtido foi purificado por cromatografia *flash* (9:1 diclorometano/metanol), sendo obtidos 672 mg de 4(5) cianometilimidazol (62 % de rendimento) como um sólido de cor laranja brilhante (PF: 135; Lit: 135-137 °C).⁷¹

Etapa 2: Síntese do 4(5) AEZ. Em um balão de vidro (25 mL) com junta esmerilhada, sob agitação magnética e acoplado a um condensador de refluxo foi adicionado 0,954 g (8,9 mmol) de 4(5) cianometilimidazol e 636 mg de hidróxido de sódio (15,9 mmol). O meio reacional foi mantido sob refluxo por 1 hora até que a liberação de amônia cessasse. Então o balão foi deixado resfriar até a temperatura ambiente, 2 mL de HCl (36 %) foram adicionados ao meio reacional, agitado por 30 minutos e concentrado em evaporador rotativo a pressão reduzida e temperatura de 60 °C. Ao sólido obtido, foi adicionado ao balão 12 mL de HCl (36 %) e filtrado em funil de vidro sinterizado, o sólido foi lavado com mais 5 mL de HCl e o filtrado obtido foi evaporado a pressão reduzida. Foram obtidos 1,09 g de produto (76% de rendimento) como um sólido cristalino levemente alaranjado (PF: 223 – 225 °C).

3.3.2 Síntese do 4(5) ACZ

A síntese do 4(5) ACZ consistiu em três etapas, a síntese do benzimidazol, seguido de uma etapa de oxidação e descarboxilação. As três etapas estão apresentadas na Figura 38.



Fonte: O autor (2021).

Etapa 1: Síntese do benzimidazol.⁷² Em um balão de vidro (25 mL) com junta esmerilhada, sob agitação magnética, e acoplado a um condensador de refluxo foi adicionado 11,2 g (100 mmol) de *o*-fenilenodiamina, seguido da adição de 10 mL de ácido fórmico recém destilado. A reação foi mantida sob agitação a 100°C utilizando um banho com água fervente, durante 2 horas. Após o tempo descrito o balão foi retirado do aquecimento e deixado resfriar até a temperatura ambiente. Em seguida foi adicionada, gota a gota, uma solução de hidróxido de sódio 50% m/v até a formação de cristais no meio reacional. A adição da solução foi interrompida quando o pH estava próximo de 9 e não havia mais precipitação de sólido. O sólido foi então filtrado, sob vácuo em vidro sinterizado, lavado com água fria e posteriormente seco em bomba de alto vácuo. Foram obtidos 10,02 g de benzimidazol, 85 % de rendimento (PF: 171; lit: 170).⁷³

Etapa 2: Síntese do ácido (4,5 imidazol) dimetanóico. Em um balão de vidro (250 mL) com junta esmerilhada, sob agitação magnética e acoplado a um condensador de refluxo foi adicionado 4,085 g de benzimidazol (34 mmol) solubilizados em 35 mL de ácido sulfúrico concentrado (98%). Em seguida foi

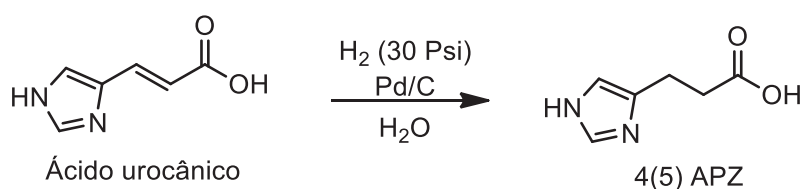
adicionado, gota a gota e sob aquecimento, 35 mL de uma solução 41% de peróxido de hidrogênio. Ao final da adição o meio reacional foi mantido sob agitação e refluxo durante 1 hora. Após esse tempo, o balão foi removido do aquecimento e adicionado 35 mL de água destilada. Durante a adição houve a precipitação de um sólido. O meio reacional foi filtrado a vácuo em funil de vidro sinterizado, sendo obtido um sólido que foi lavado com água destilada e seco sob corrente de ar. Foram obtidos 4,423 g (81% de rendimento) de um sólido de cor amarelo pálido (PF: 273 °C; lit: 278-280 °C) caracterizado como ácido (4,5 imidazoil) dimetanóico.⁷⁴

Etapa 3: Síntese do 4(5) ACZ. Em um balão de vidro (100 mL) com junta esmerilhada, sob agitação magnética e acoplado a um condensador de refluxo foi adicionado 1,58 g (10 mmol) de ácido (4,5 imidazoil) dimetanóico em 50 mL de anidrido acético. O meio reacional foi mantido sob agitação e refluxo por 12 h havendo a formação de um sólido. A seguir, o meio reacional foi filtrado para a remoção do sólido e o filtrado foi concentrado a pressão reduzida, sob aquecimento, sendo obtido um sólido de cor caramelo. Ao sólido obtido foi adicionado 25 mL de água destilada e o mesmo foi deixado sob agitação durante 12 horas, sem aquecimento, seguido de 1 hora sob aquecimento até a dissolução do sólido. Então o meio reacional foi resfriado até a temperatura ambiente, adicionado 25 mL de etanol, duas porções de espátula de carvão ativado, agitado e filtrado em seguida. O filtrado foi resfriado em freezer, havendo a formação de cristais brancos. Os mesmos foram filtrados e secos ao ar e caracterizados como 4(5) ACZ, com 28% de rendimento (313 mg).

3.3.3 Síntese do 4(5)APZ

A síntese do 4(5) APZ foi efetuada a partir da hidrogenação do ácido urocânico como descrito na literatura e apresentado na Figura 39.⁷⁵

Figura 39 - Esquema de síntese do 4(5)APZ



Fonte: O autor (2021).

Em um frasco de vidro cilíndrico (100 mL), próprio para uso sob pressão, foi adicionado 690 mg (5 mmol) de ácido urocânico em 10 mL de água destilada. O frasco foi acondicionado no equipamento para hidrogenação. Em seguida foi procedida a

troca de atmosfera do frasco para hidrogênio gasoso, seguido da adição de uma ponta de espátula (de plástico) do catalisador de páldio/carbono (5%). O frasco de reação foi mantido sob agitação mecânica por 3 horas sob pressão de 30 polegadas quadradas. A solução foi filtrada para a remoção do catalisador e o filtrado concentrado a pressão reduzida, sendo obtido 630 mg de um sólido de coloração branca caracterizado como ácido 4(5) APZ, com 90% de rendimento.

3.4 CARACTERIZAÇÕES DOS COMPOSTOS

Os espectros de RMN foram adquiridos em um espectrômetro Bruker DPX200 (4,7 Tesla) (DQ-UFPR) operando em 200 MHz para ^1H , 50 MHz para ^{13}C e 80 MHz para ^{31}P ou em DPX300 (7,0 Tesla) (IRCOF – Université de Rouen) operando em 300 MHz para ^1H , 75 MHz para ^{13}C e 120 MHz para ^{31}P . Os deslocamentos químicos (δ) de ^{13}C e ^1H apresentados são em partes por milhão (ppm) em relação ao padrão tetrametilsilano (TMS), ácido trimetilsililpropanóico (TMSP) ($\delta = 0$ ppm) ou ao sinal de solvente residual e H_3PO_4 85% (capilar) ($\delta = 0$ ppm) ou fosfato de trifenila (0,05 mol L^{-1} em CDCl_3) ($\delta = 17,25$ ppm) para as análises de ^{31}P . Os sinais para os núcleos de ^1H e ^{31}P foram expressos de acordo com o deslocamento químico, multiplicidade do sinal sendo s = simpleto, d = duplete, dd = duplo duplete, t = tripleto, dt = duplo tripleto, q = quarteto, dq = duplo quarteto, qt = quinteto, sext = sexteto, hept = hepteto ou m = multiplete e constante de acoplamento (Hz). Para os compostos organofosforados as amostras foram preparadas em clorofórmio deuterado (CDCl_3) e os derivados de IMZ foram preparados em água deuterada (D_2O), sendo adicionado NaOD quando eles não solubilizaram diretamente.

As análises de espectroscopia na região do infravermelho médio (400 a 4000 cm^{-1}) foram realizadas em pastilha de KBr em equipamento Vertex 70 (DQ-UFPR) ou Perkin-Elmer 100 FT-IR (IRCOF – Université de Rouen).

As análises de espectroscopia na região do ultravioleta visível (UV-Vis) foram realizadas em um equipamento *Agilent Cary 60* ou *Shimadzu 1900*, com acessório multicubetas, acoplado a banho termostatizado, utilizando cubetas de quartzo.

Os pontos de fusão dos compostos sólidos, foram determinados em um equipamento de ponto de fusão digital (MP90 Mettler Toledo) com rampa de $1\text{ }^\circ\text{C min}^{-1}$ (DQ-UFPR) ou em um aparato de Wagner Munz™ Kofler (IRCOF – Université de Rouen)

A determinação dos pK_{aH} dos derivados de IMZ foram feitas a partir de titulação potenciométrica, solubilizando 1 mmol do composto em 20 mL de água ultrapura ($18 \mu\text{S cm}^{-1}$), sob banho termostatizado ($25 \text{ }^\circ\text{C}$) e KOH padronizado. Os dados de volume de base adicionado versus pH foram ajustados com o software BEST7.⁷⁶

As análises de cromatografia em camada delgada (CCD) foram feitas em placas de alumínio recobertas com sílica e revelador UV 254 nm (Merck) utilizando solventes puros ou misturas de solvente e reveladas com auxílio de radiação UV (254 ou 365 nm), iodo sublimado, ninhidrina e/ou vanilina sulfúrica.

As purificações por cromatografia em coluna utilizaram sílica flash (220 – 440 *mesh*) e procedimento experimental de acordo com a literatura.⁷⁷

As reações de hidrogenação foram realizadas em um equipamento Parr 3910 com agitação mecânica.

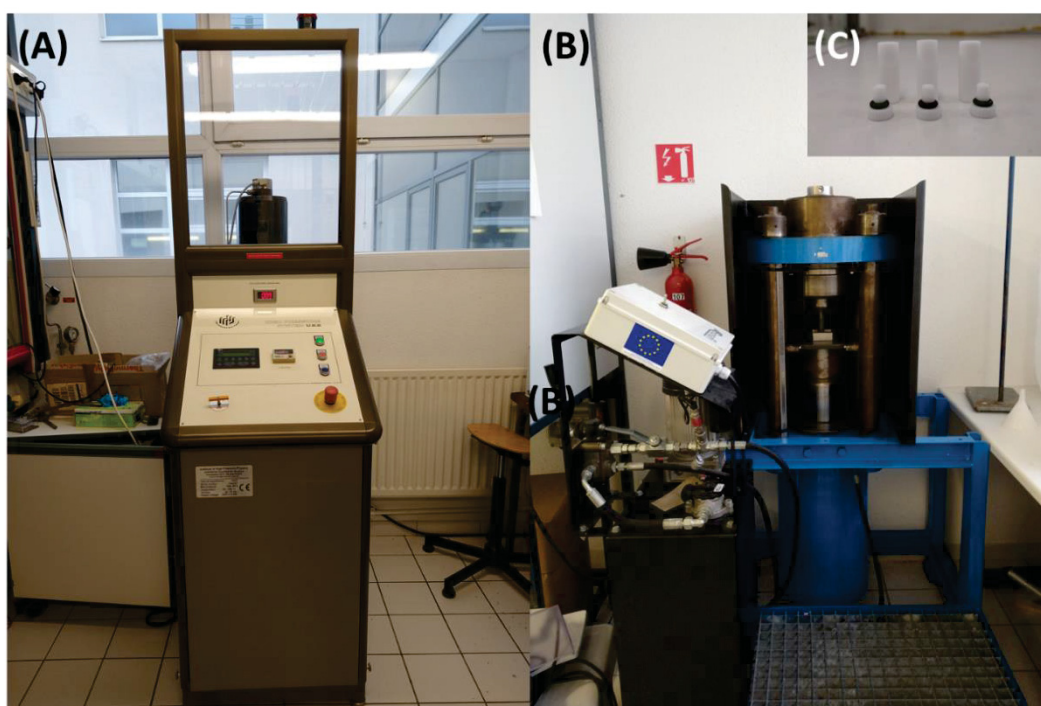
3.5 ACOMPANHAMENTO CINÉTICO

As reações dos organofosforados foram acompanhadas por espectroscopia UV-vis pelo decréscimo da banda dos reagentes e pelo aparecimento da banda dos produtos, sob condições de pseudo primeira ordem (nucleófilo em excesso) e banho termostatizado. As soluções padrão dos organofosforados foram preparadas solubilizando os compostos em acetonitrila em concentração de 0,01 ou $5 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$ e mantidas em freezer. As reações foram iniciadas com a adição de uma alíquota entre 5-30 μL da solução padrão do organofosforado em uma cubeta de quartzo (1 cm de caminho ótico) contendo uma solução (3 mL) com os nucleófilos. As soluções dos ácidos de derivados de IMZ foram preparadas solubilizando o composto em água ultrapura ($18 \mu\text{S cm}^{-1}$) e tendo seu pH ajustado com soluções de hidróxido de sódio (NaOH) e ácido clorídrico (HCl), sem a utilização de tampões externos. As reações de hidrólise alcalina foram realizadas e acompanhadas de forma análoga as reações com os derivados de IMZ, nesse caso, empregando soluções aquosas com excesso de hidróxido de sódio. As curvas cinéticas foram ajustadas com o software Origin 2018 utilizando o algoritmo de *Lavenberg-Maquardt* com coeficientes de correlação (r^2) maiores que 0,99.

3.6 REAÇÕES SOB ALTA PRESSÃO

As reações sob condições de alta pressão foram realizadas durante estágio sanduíche na Université de Rouen sob supervisão do Dr. Julien Legros. As reações foram realizadas em equipamento do tipo pistão-cilindro (Ollivaud/Lebas, França) em pressões entre 12 e 14 kbar, utilizando *n*-heptano como fluido de transmissão, e equipamento do tipo pistão/cilindro (Psika Pressure Systems Ltd.) para as reações à 16 kbar, utilizando sebacato de dioctila como fluido de transmissão (Figura 40).

Figura 40 - Equipamentos do tipo pistão-cilindro para o desenvolvimento de reações (A) 12 14 kbar, (B) 16 kbar e (C) frascos de teflon utilizados para as reações sob alta pressão



Fonte: O autor (2021).

Para as reações de solvólise, sob alta pressão, foram preparadas soluções do organofosforado $4,15 \text{ mmol L}^{-1}$ em uma mistura 1% (v/v) água/solvente orgânico, tal como acetonitrila, metanol, THF etc. A solução era acondicionada em frascos de teflon (um frasco de 2,5 mL cada ou 3 frascos de 0,9 mL cada), próprios para o uso sob altas pressões. Após 24h de reação a pressão era liberada e então o solvente evaporado sob pressão reduzida. Os produtos das reações foram analisados por RMN de ^1H e ^{31}P , sendo as proporções entre os produtos obtidos calculadas a partir da área da comparação entre as áreas dos sinais selecionados nos espectros de RMN de ^1H e ^{31}P . As reações com os nucleófilos nitrogenados (tal como IMZ e 1-MEI foram

realizadas de forma semelhante, com a adição de 6 equivalentes ($24,91 \text{ mmol L}^{-1}$) do nucleófilo à solução de organofosforado.

3.7 ANÁLISES POR ESPECTROMETRIA DE MASSAS

As análises de EM foram realizadas em espectrômetro de captura de íons (LTQ-XL) com ionização por *electrospray* (ESI), sendo realizadas no modo positivo e negativo com as espécies selecionadas sendo dissociadas por colisão induzida (ESI-MS/MS, CID). Uma solução 1 mol L^{-1} de IMZ (pH 8,5) e $4 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$ de organofosforado foi mantida à $60 \text{ }^\circ\text{C}$ e após tempo determinado e $20 \text{ } \mu\text{L}$ da solução foi diluída em 2 ml de uma solução metanólica (1% ácido acético) e em seguida analisada.

3.8 ANÁLISES POR RMN

Para as análises mecanísticas de reação por RMN foram realizadas diretamente no tubo de análise, para o EPT nas seguintes condições: $80 \text{ }^\circ\text{C}$, IMZ $0,3 \text{ mol L}^{-1}$ ($300 \text{ } \mu\text{L}$) em D_2O onde o pD foi ajustado à $80 \text{ }^\circ\text{C}$, EPT $0,15 \text{ mol. L}^{-1}$ em ACN ($30 \text{ } \mu\text{L}$) e ACN-d_3 ($200 \text{ } \mu\text{L}$). Para o MPT as análises foram nas seguintes condições: $60 \text{ }^\circ\text{C}$, IMZ $0,2 \text{ mol L}^{-1}$ ($200 \text{ } \mu\text{L}$) e MPT $7 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$ ($30 \text{ } \mu\text{L}$), D_2O ($250 \text{ } \mu\text{L}$) e THF ($100 \text{ } \mu\text{L}$). Periodicamente foram adquiridos espectros de ^1H e ^{31}P utilizando propionato 3-(trimetilsilil) de sódio (TMSP) e um capilar de H_3PO_4 como referência para ^1H e ^{31}P , respectivamente.

3.9 NOTA DE SEGURANÇA

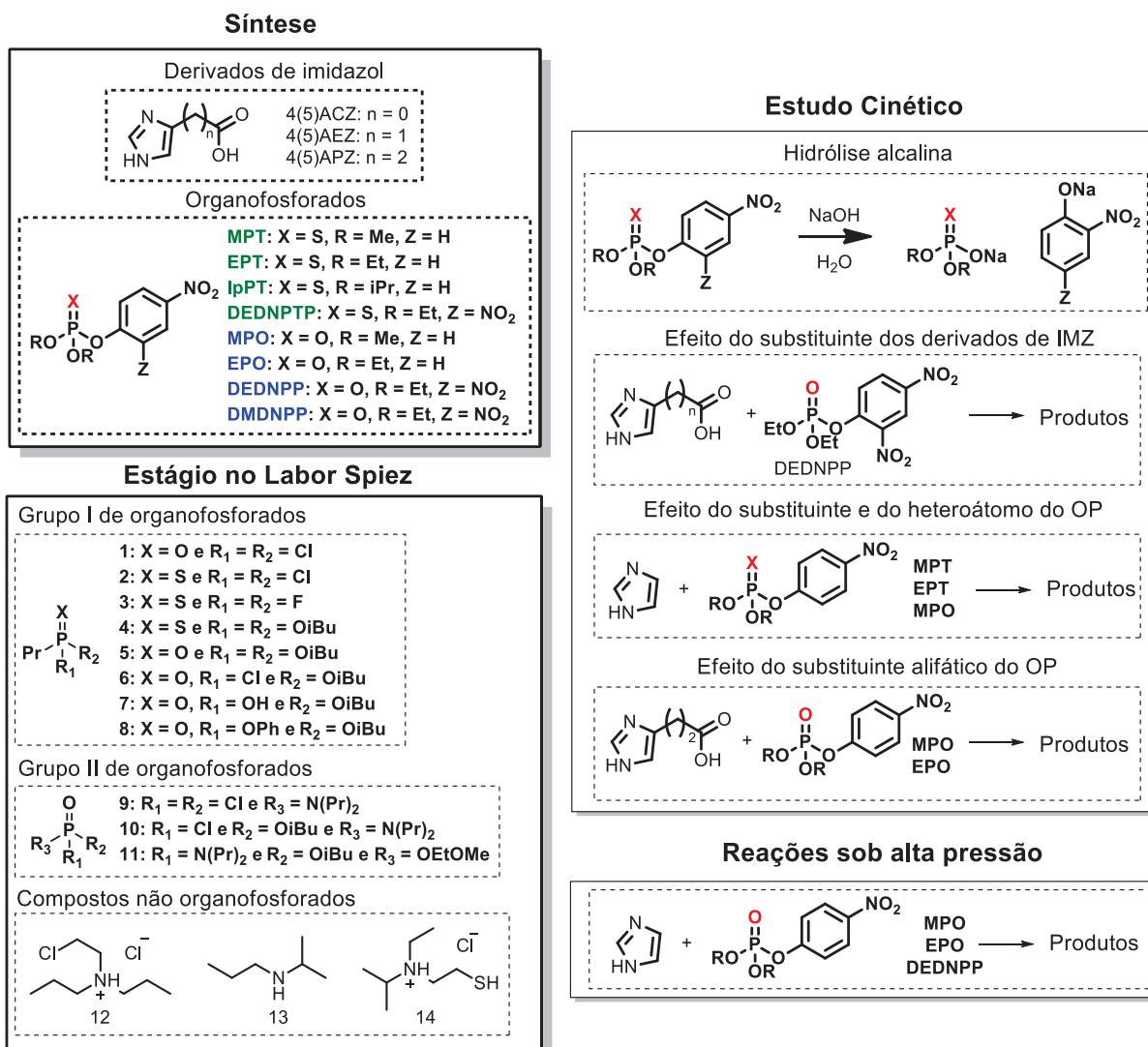
Os organofosforados utilizados nesse trabalho, oxicloreto de fósforo, tricloreto de fósforo, fosfito de dimetila e os pesticidas comerciais apresentam várias restrições de uso e advertências relacionadas à sua toxicidade. Dessa forma, todos os procedimentos sintéticos, aqui descritos, utilizando essas substâncias foram realizados em capela com o uso dos equipamentos de segurança laboratoriais básicos (jalecos, óculos de proteção e luvas nitrílicas). Após o uso todas as vidrarias utilizadas foram higienizadas com soluções $0,1 \text{ mol L}^{-1}$ de hidróxido de sódio e hipoclorito de sódio comercial (5%).

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados obtidos nesse trabalho estão divididos na caracterização dos compostos sintetizados, organofosforados e derivados de IMZ por técnicas como RMN, infravermelho, massas e titulação potenciométrica. Na sequência está apresentado o estudo cinético que foi dividido com as reações de hidrólise alcalina dos 8 (tio)fosfatos de dialquila e arila sintetizados e onde foi proposta uma variação da equação de Brønsted, denominada equação de Brønsted composta. Posteriormente estão apresentadas as reações do IMZ com os organofosforados MPT, MPO e EPT onde foram investigados os efeitos do substituinte alquila e do heteroátomo do organofosforado. Então foram estudadas as reações dos derivados de IMZ com o grupo ácido carboxílico sintetizados 4(5)ACZ, 4(5)AEZ e 4(5)APZ com o DEDNPP, um modelo de pesticida, buscando observar efeitos de catálise cooperativa intramolecular. O derivado mais reativo 4(5)APZ foi então estudado com os ésteres de fosfato EPO e MPO, sendo investigado o efeito do substituinte alquílico. Por fim, estão apresentados os resultados obtidos no estágio de doutorado sanduíche onde as reações do IMZ com os organofosforados DEDNPP, EPO e MPO foram realizadas sob condições de alta pressão (entre 12 e 16 kbar), verificando as diferenças e ganhos da aplicação dessas condições reacionais em relação a pressão ambiente.

Além dos resultados relacionados a caracterização e estudo cinético das reações dos organofosforados também está apresentado no apêndice I um resumo das reações de síntese orgânica realizadas durante um estágio no Labor Spiez. Os compostos sintetizados, no período de estágio, estão relacionados a convenção de armas químicas. Ao todo foram sintetizados 10 compostos organofosforados e 3 compostos não-organofosforados. Todos os compostos estão relacionados a armas químicas reais, sendo análogos, sub-produtos, precursores de organofosforados como VX, Sarin e Tabun. O resumo dos resultados que serão discutidos a seguir está apresentado na Figura 41.

Figura 41 - Resumo dos resultados obtidos que serão discutidos a seguir



Fonte: O autor (2021)

4.1 CARACTERIZAÇÃO DOS COMPOSTOS

Todos os compostos purificados a partir de amostras comerciais e as sintetizadas foram caracterizados e apresentaram dados de acordo com a literatura, quando disponíveis, conforme detalhado a seguir.

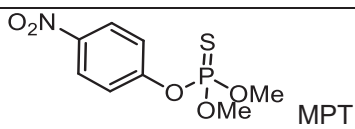
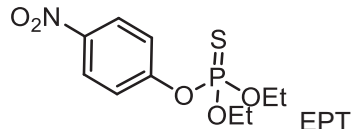
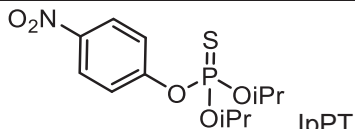
4.1.1 Rendimentos das sínteses

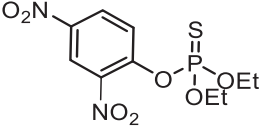
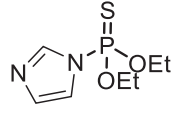
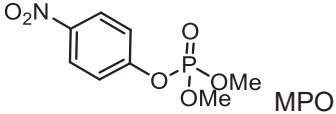
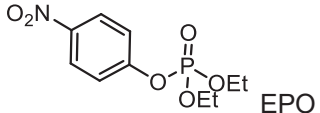
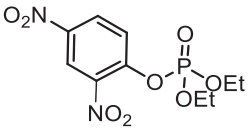
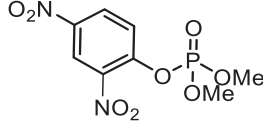
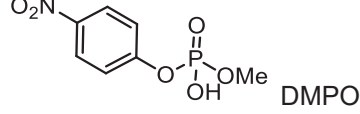
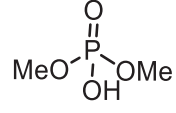
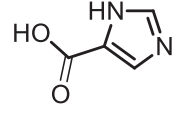
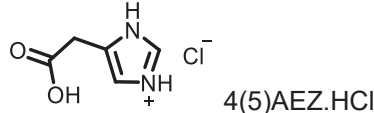
Os rendimentos das sínteses dos organofosforados, foram baixos em alguns casos como a síntese do IpPT (33%), DMDNPP (7%) e EPT (20%), essas reações foram conduzidas em reações multi etapas sem que alguns intermediários reativos (com ligações P-Cl) fossem isolados (devido a dificuldades experimentais). Dessa forma permitindo a ocorrência de reações paralelas que diminuíram os rendimentos.

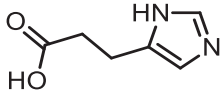
Para o caso de sínteses que foram realizadas em uma etapa como a do DEDNPP, EPO e DEDNPTP foram obtidos rendimentos maiores que 50%, sendo valores próximos aos observados na literatura.^{23,78} Para as síntese do IMZPS e do MPT, apesar de serem realizadas em apenas uma etapa os rendimentos também foram baixos. Para o caso do IMZPS (16%) isso pode ser explicado devido à alta susceptibilidade a hidrólise, como será visto mais adiante. Para o caso do MPT, inesperadamente, observou-se a formação de vários sub-produtos durante a síntese. Ainda, buscou-se obter produtos organofosforados de alta pureza, (*i.e.* produtos não contaminados com outros organofosforados), uma vez que subprodutos dessas reações poderiam atrapalhar a investigação dos mecanismos. Fato que, eventualmente, levou a perda de produtos na purificação, diminuindo os rendimentos.

Para a síntese dos derivados de IMZ, o 4(5)ACZ apresentou baixo rendimento (28 %) para a etapa de descarboxilação quando comparado com a literatura (80%), apesar de várias tentativas em reproduzir o resultado descrito.⁷⁹ Para o 4(5)APZ o resultado obtidos foi dentro do esperado (90%), de acordo com a descrição da literatura. Para o 4(5)AEZ.HCl sendo obtido um rendimento (76%) superior ao o descrito (59%).^{70,75} A Tabela 1 apresenta os rendimentos obtidos para as sínteses descritas nesse trabalho.

Tabela 1 - Rendimentos obtidos nas sínteses dos compostos utilizados nesse trabalho

Composto	Rendimento
 MPT	15 %
 EPT	20 %
 IpPT	32 %

 <p>DEDNPTP</p>	54 %
 <p>IMZPS</p>	16 %
 <p>MPO</p>	33 %
 <p>EPO</p>	68 %
 <p>DEDNPP</p>	56 %
 <p>DMDNPP</p>	7 %
 <p>DMPO</p>	53 %
 <p>ADMP</p>	46 %
 <p>4(5) ACZ</p>	28 %
 <p>4(5)AEZ.HCl</p>	76 %

 4(5)APZ	90%
--	-----

4.1.2 Pontos de fusão

Como forma de caracterização inicial os compostos sólidos tiveram seus pontos de fusão determinados. A Tabela 2 apresenta os resultados obtidos, de acordo com os dados disponíveis na literatura, indicando bons graus de pureza. Os perfis de transmitância versus temperatura estão apresentados no Apêndice I.

Tabela 2 - Pontos de fusão para os compostos sintetizados nesse trabalho

Composto	Ponto de Fusão (°C)	Literatura
DEDNPTP	47 - 49	44-45 ⁸⁰
IpPT	55 - 57	56-57 ⁸¹
MPT	33 - 34	37-38 ⁸²
DMPO ^a	122,3 - 123,2	122-123 ⁸³
4(5)APZ	208 - 210	206-208 ⁸⁴
4(5)AEZ.HCl	223 - 225	223-225 ⁸⁵
4(5)ACZ	282 - 284	281 ⁸⁶

^aO DMPO foi analisado durante o estágio de doutorado sanduíche, por isso não há o perfil de transmitância *versus* temperatura

4.1.3 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN)

A caracterização dos derivados de IMZ e dos organofosforados por RMN de ¹H para os compostos estudados apresentaram deslocamentos químicos dentro das faixas esperadas para hidrogênios alifáticos (0 a 3 ppm), hidrogênios ligados a carbonos vizinhos a oxigênio (3 a 5 ppm) e hidrogênios aromáticos (6,5 a 9 ppm). Em todos os casos é possível observar sinais de clorofórmio e água residuais (1,60 e 7,26 ppm, respectivamente, para os produtos analisados em CDCl₃). Para os casos das amostras analisadas em água deuterada é possível observar o sinal de água residual (4,80 ppm).

Devido à similaridade dos compostos organofosforados sintetizados nesse trabalho a discussão dos espectros de RMN foi feita a partir das semelhanças estruturais entre os compostos. Sendo discutidos os espectros de ¹H dos compostos organofosforados de acordo com as regiões do espectro, começando pelos

hidrogênios aromáticos para os compostos com os mesmos grupos arílicos e, então, foram discutidos os sinais das regiões dos grupos alifáticos. Após a discussão dos espectros de ^1H são discutidos os espectros de ^{31}P . Para os derivados de IMZ, os espectros de ^1H , devido a maior simplicidade, serão discutidos conjuntamente. Todos os espectros estão apresentados após a discussão juntamente com uma tabela detalhando todos os deslocamentos (Tabela 3).

Para os organofosforados, os espectros de ^1H de MPT (Figura 44), MPO (Figura 49), EPT (Figura 45), EPO (Figura 50), DMPO (Figura 53) e IpPT (Figura 46) - todos contendo um substituinte 4-nitrofenila - apresentaram multiplicidade dos sinais na região de hidrogênios aromáticos com um sistema de spin do tipo AA'BB'. Esse tipo de acoplamento de segunda ordem é observado quando os hidrogênios presentes no anel aromático são ligeiramente não magneticamente equivalentes e o espectro é adquirido sob campo magnético de baixa intensidade. Além disso é possível observar que os sinais dos hidrogênios aromáticos apresentam um desdobramento adicional, menor que 0,5 Hz, referentes a um acoplamento entre esses hidrogênios e o átomo de fósforo central. Comparado a literatura, vemos que as multiplicidades dos sinais dos hidrogênios aromáticos do EPT são descritas como dupletos por Mugeshe e Tamiselvi, uma vez que o espectro foi adquirido em equipamento com maior intensidade de campo magnético (400 MHz), assim, eliminando os efeitos de segunda ordem.⁸⁷ De forma semelhante, para o EPO, Campos e colaboradores ao apresentarem o espectro de ^1H adquirido na frequência de 600 MHz vê-se que os efeitos de segunda ordem dos hidrogênios aromáticos foram eliminados, tendo os sinais a forma de duplos dupletos referentes aos acoplamentos hidrogênio-hidrogênio e hidrogênio-fósforo.⁸⁸

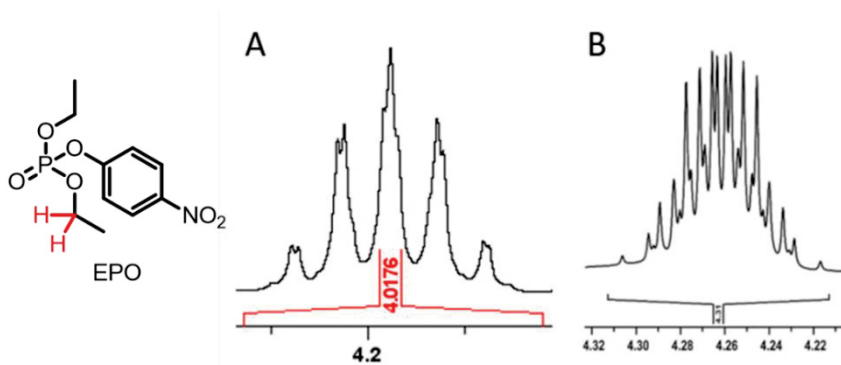
Os organofosforados com o 2,4-dinitrofenol como substituinte arílico (DEDNPP (Figura 51), DEDNPTP (Figura 47) e DMDNPP (Figura 52)), apresentaram 3 sinais distintos, no espectro de ^1H , como esperado. As multiplicidades observadas para todos os sinais foram duplos dupletos, referentes aos acoplamentos entre os hidrogênios aromáticos, não sendo observados desdobramentos adicionais referentes a presença do fósforo nas estruturas.

Referente aos sinais do grupos alifáticos (RMN de ^1H) os organofosforados com os grupamentos metila como substituinte alifático – MPO (Figura 49), MPT (Figura 44), DMDNPP (Figura 52), ADMP (Figura 54) e ADMP (Figura 54) – apresentaram o

sinal dos hidrogênios metílicos como dupletos, com constantes de acoplamento entre 10 e 14 Hz, referentes ao acoplamento com o fósforo central.

Os organofosforados com o grupamento etila como grupamento alifático – IMZPS, DEDNPP, DEDNPTP, EPO e EPT - apresentaram maiores discrepâncias entre as multiplicidades observadas nos espectros referentes ao -CH₂- do grupamento etila (RMN de ¹H). Nos espectros do EPT (Figura 45) e DEDNPTP (Figura 47) é possível observar que os hidrogênios dos grupamentos -CH₂- apresentam o sinal como um duplo quarteto bem definido, referente ao acoplamento desses hidrogênios com o átomo de fósforo central ($J_{HP} > 9$ Hz) e com os hidrogênios terminais -CH₃ ($J_{HH} \sim 7$ Hz). Por outro lado, para os análogos de oxigênio DEDNPP (Figura 51) e EPO (Figura 50) (adquiridos a 300 MHz) o sinal referente ao -CH₂- (RMN de ¹H) apresenta uma multiplicidade mais complexa, onde o sinal esperado seria um duplo quarteto, como descrito para os tiofosforados DEDNPTP e EPT, acima. A multiplicidade observada para o sinal -CH₂- do EPO estaria de acordo com um duplo duplo quarteto, sugerindo que os hidrogênios do -CH₂- poderiam ser não-equivalentes. Entretanto, quando comparado ao espectro do EPO, descrito na literatura, e adquirido na frequência de 600 MHz, observamos que a multiplicidade do sinal é ainda mais complexa, provavelmente apresentando acoplamentos de segunda ordem, dificultando a interpretação do sinal. A Figura 42 apresenta a comparação entre sinal, referente ao -CH₂-, obtido nesse trabalho à 300 MHz para o EPO (P=O) e outro descrito na literatura, obtido a 600 MHz. Dessa forma observamos uma primeira diferença entre os organofosforados com a ligação P=O e P=S, onde os pares de organofosforados análogos, variando o heteroátomo da ligação dupla, apresentam grande diferença nos espectros de RMN de ¹H.

Figura 42 - Sinais referentes ao grupamento -CH₂- do EPO em (A) 300 MHz, CDCl₃ (experimental) e (B) 600 MHz, CDCl₃ (Literatura).⁸⁸

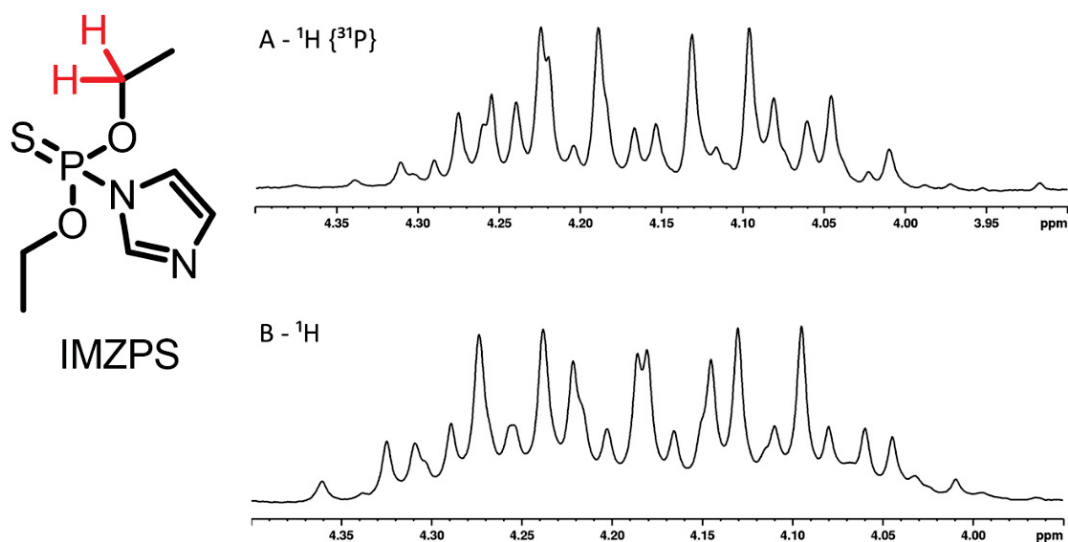


Fonte: O autor, adaptado da literatura (2021).⁸⁹

Ainda relacionado aos organofosforados com os grupamentos alifáticos etila o IMZPS (P=S) foi o composto, dentre os sintetizados, que apresentou o sinal de $-\text{CH}_2-$ (RMN de ^1H) mais complexo (Figura 43).

Em uma tentativa de simplificar a multiplicidade do sinal, foi obtido o espectro de ^1H desacoplado de fósforo. Entretanto, ficou claro que há acoplamentos hidrogênio-hidrogênio de segunda ordem. Para esse caso, a complexidade do sinal também sugere que os hidrogênios geminais do $-\text{CH}_2-$ possam estar acoplando entre si, aumentando a multiplicidade do sinal. A Figura 43 apresenta o sinal do $-\text{CH}_2-$ do IMZPS acoplado (B) e desacoplado (A) ao átomo de fósforo. Um sinal também complexo é descrito na literatura para o análogo de oxigênio do IMZPS.⁴²

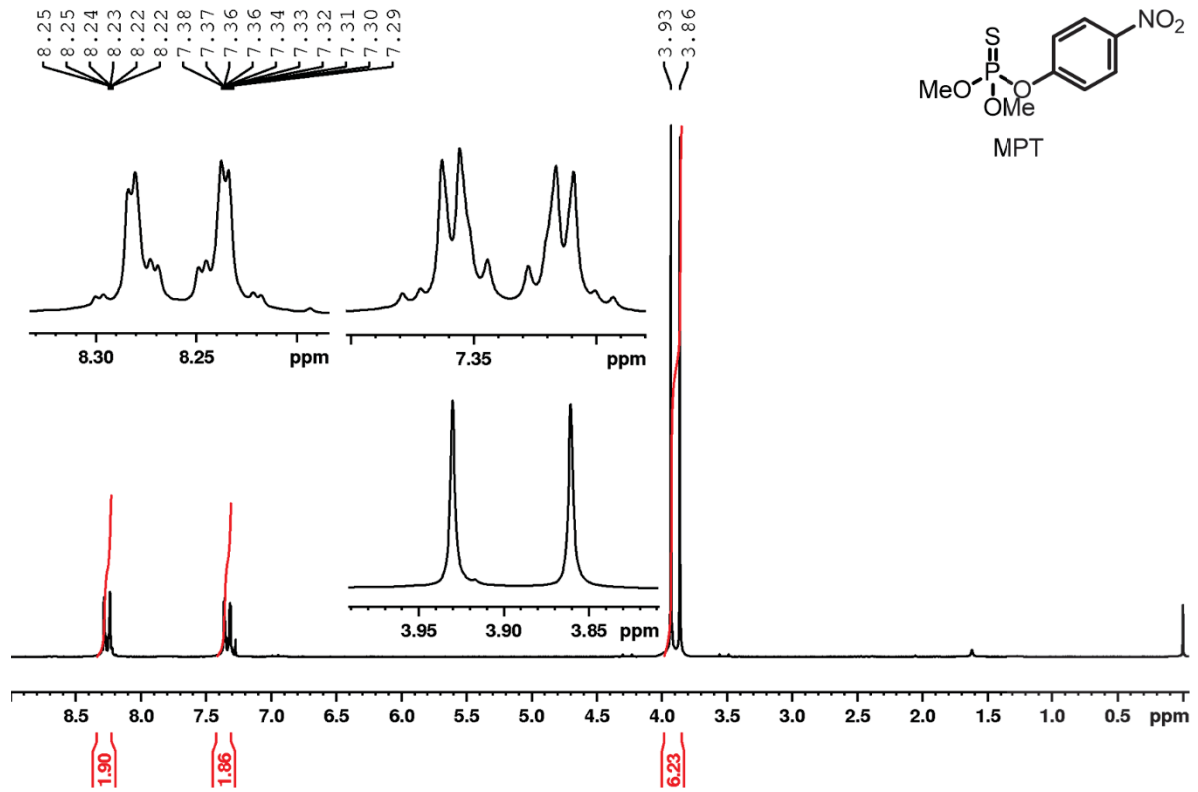
Figura 43 - Recorte do espectro de ^1H RMN para o sinal dos hidrogênios (CH_2) do IMZPS (A) desacoplado de fósforo e (B) acoplado a fósforo



Fonte: O autor (2021).

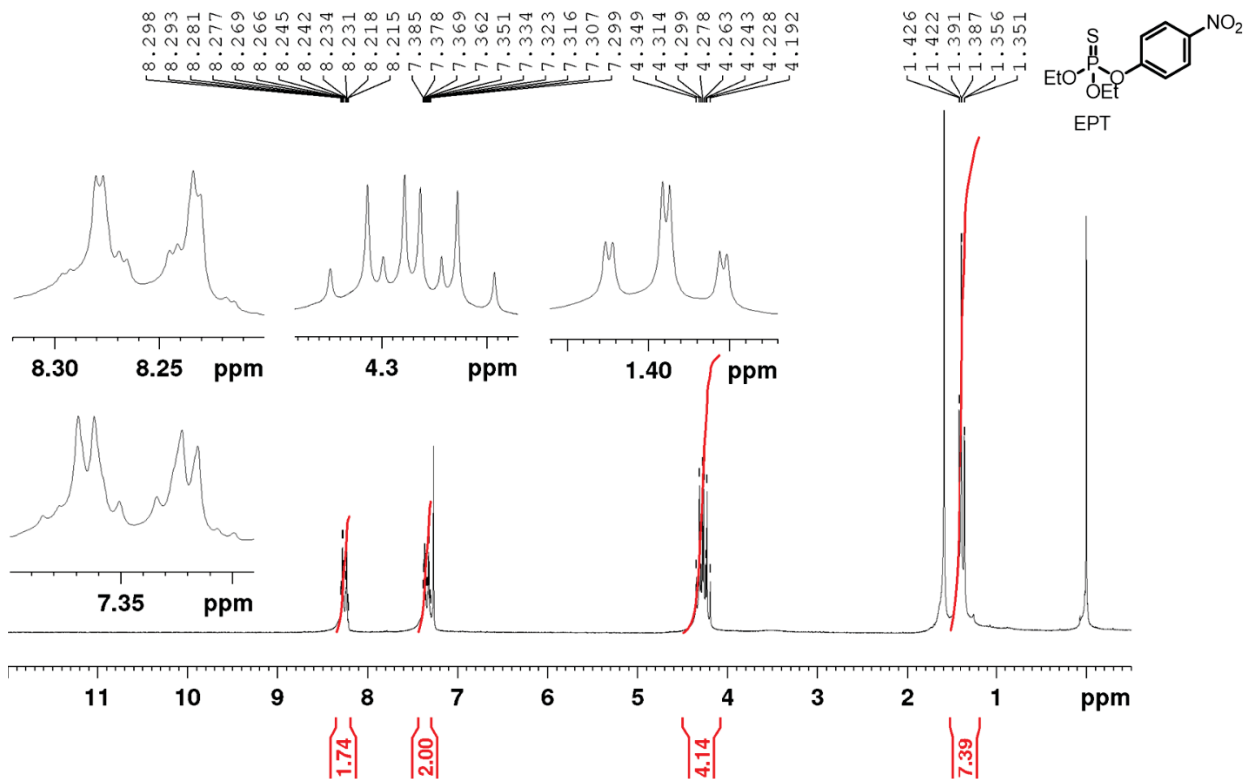
Referente aos grupos $-\text{CH}_3$ da etila para os organofosforados – EPT (Figura 45), EPO (Figura 50), DEDNPP (Figura 51), DEDNPTP (Figura 47), IMZPS (Figura 48) - a multiplicidade observada foi a mesma, um triplo duplete, referente ao acoplamento hidrogênio-hidrogênio e ao acoplamento hidrogênio-fósforo. Para o caso do acoplamento H-P foram determinados pequenos valores de J_{HP} (entre 0,5 e 2 Hz). Nessas moléculas o hidrogênio está localizado a mais que 3 ligações de distância do fósforo, justificando o baixo valor da constante de acoplamento. A Tabela 3 apresenta os deslocamentos químicos obtidos para os compostos sintetizados nesse trabalho.

Figura 44 - Espectro de RMN de ¹H para o MPT, 200MHz, CDCl₃, TMS

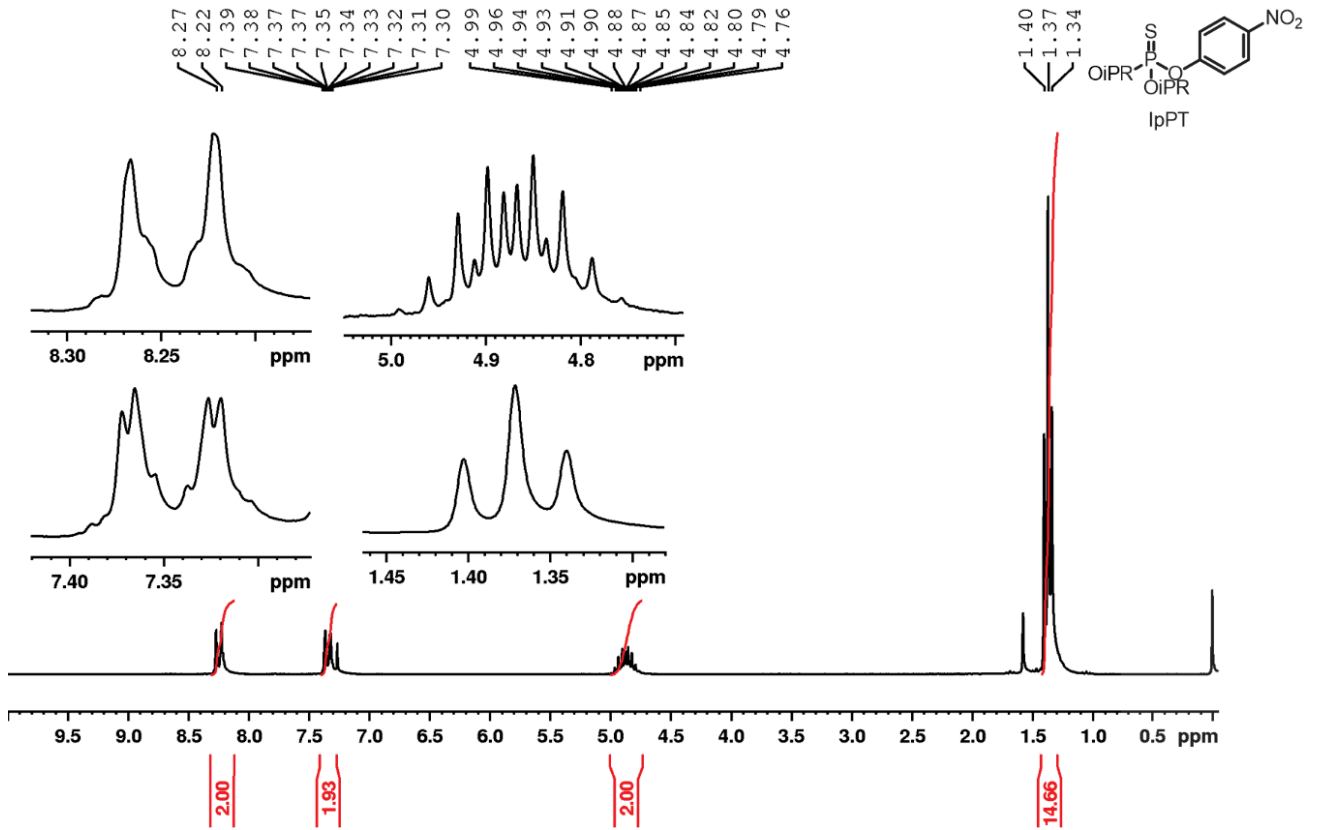


Fonte: O autor (2021)

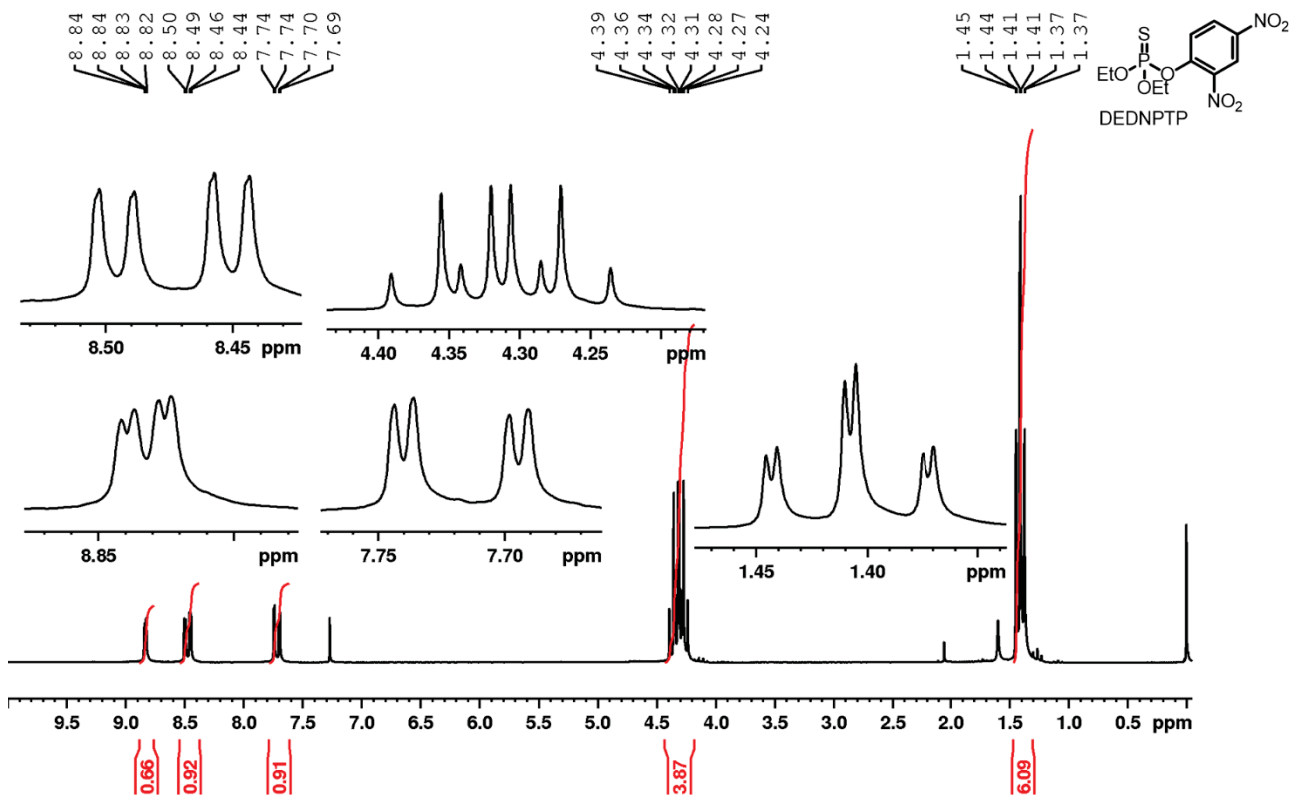
Figura 45 – Espectro de RMN de ¹H para o EPT, CDCl₃, 200 MHz, TMS



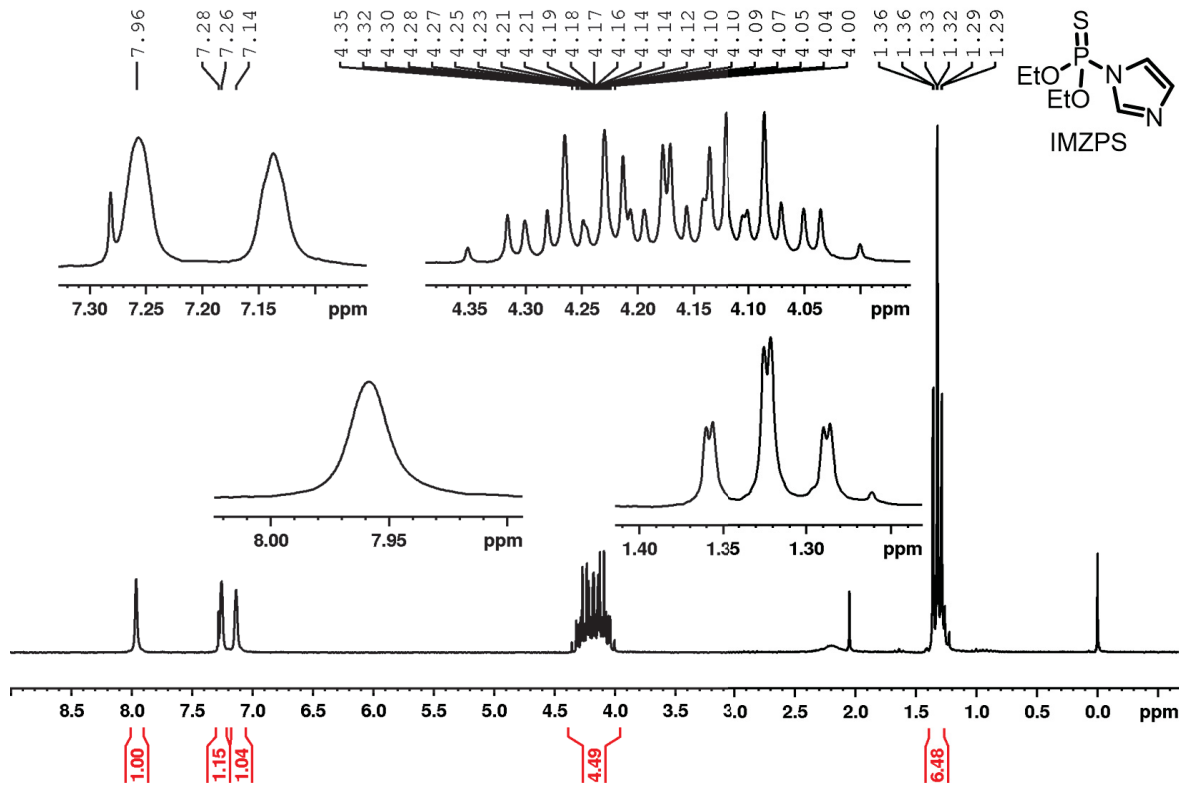
Fonte: O autor (2021).

Figura 46 - Espectro de RMN de ^1H para o IpPT, 200MHz, CDCl_3 , TMS

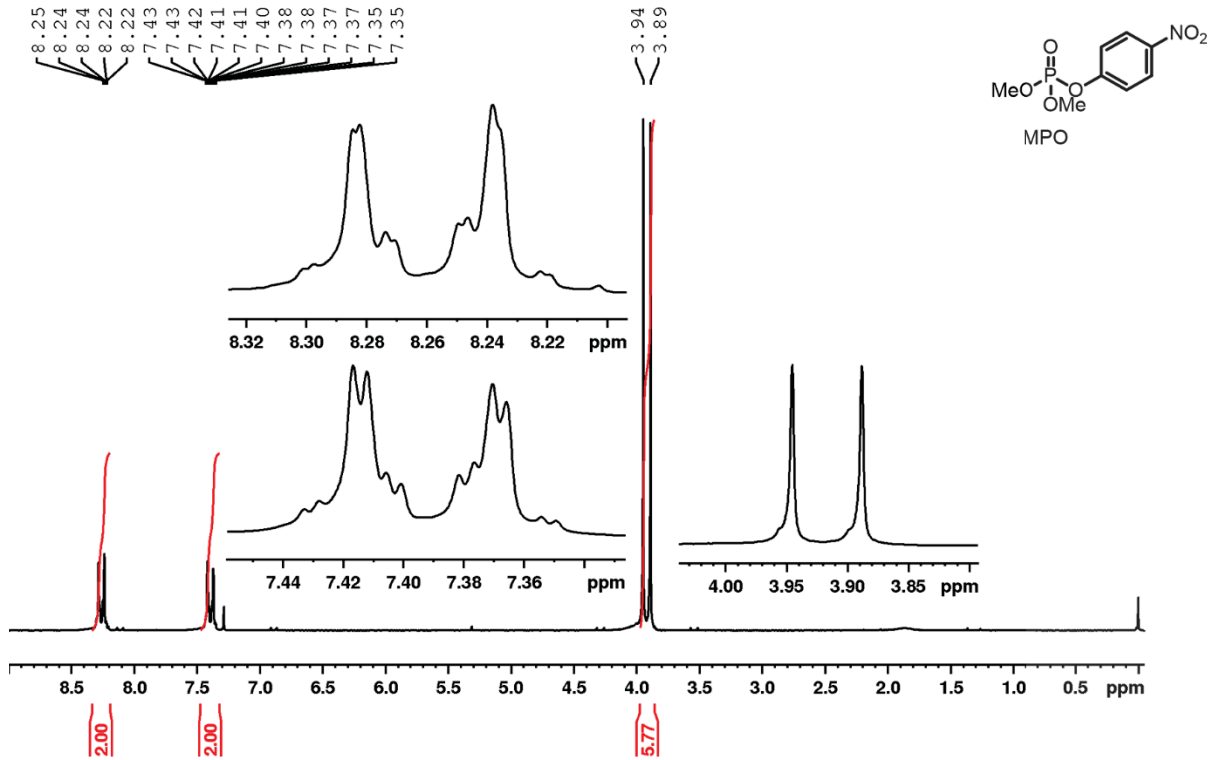
Fonte: O autor (2021).

Figura 47 - Espectro de RMN de ^1H para o DEDNPTP, 200MHz, CDCl_3 , TMS

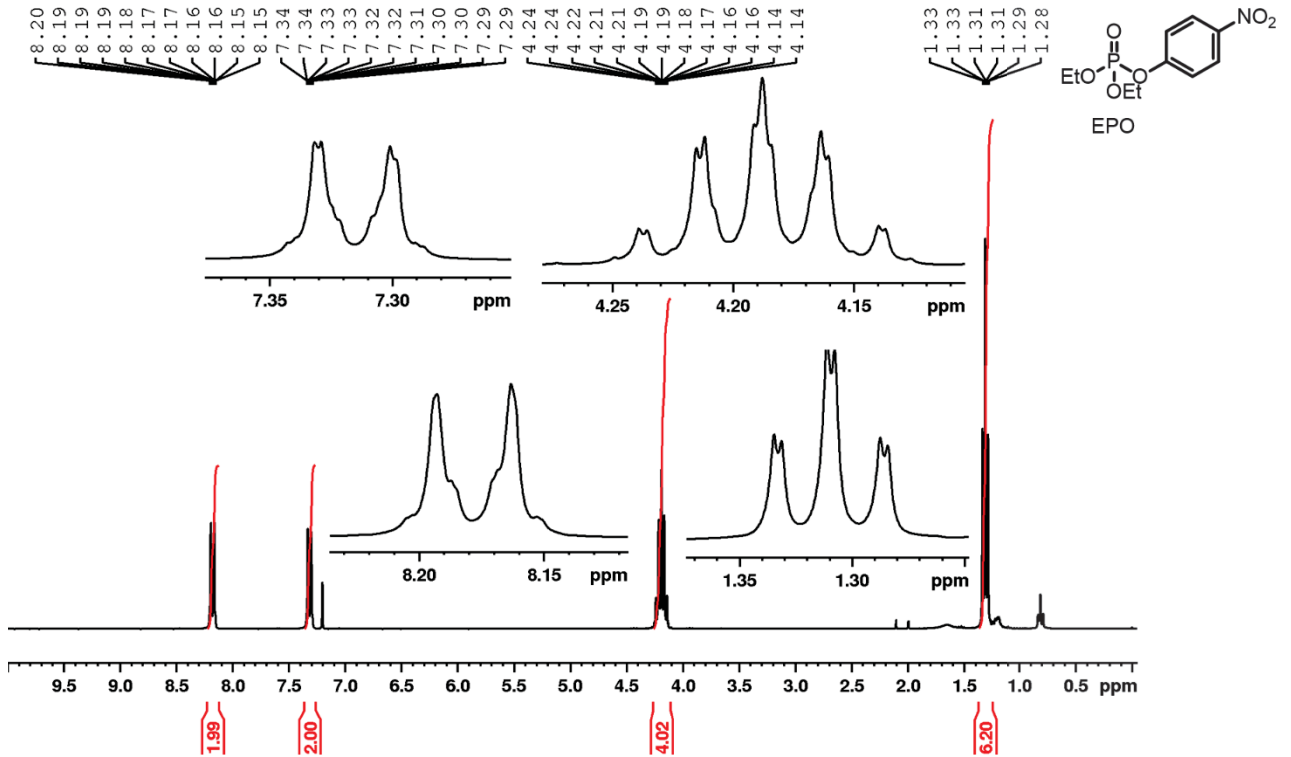
Fonte: O autor (2021)

Figura 48 – Espectro de RMN de ^1H para o IMZPS, CDCl_3 , 200 MHz, TMS

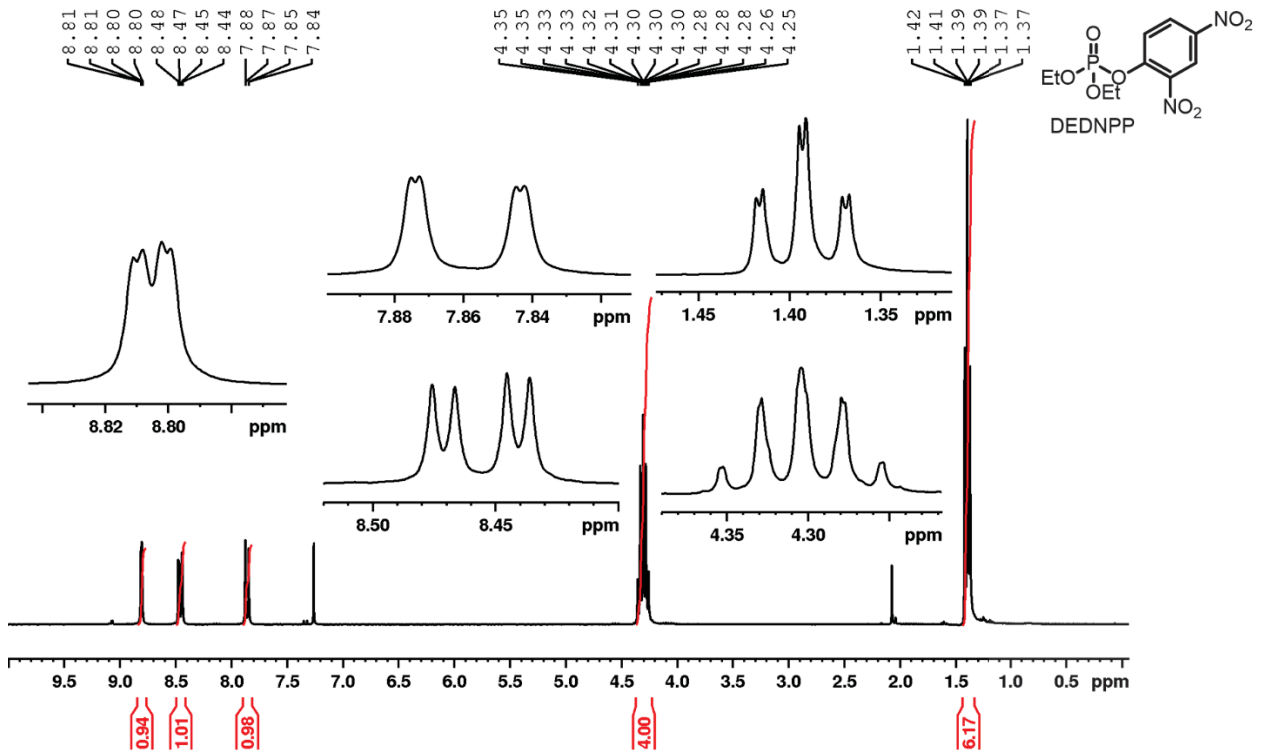
Fonte: O autor (2021)

Figura 49 – Espectro de RMN de ^1H para o MPO, CDCl_3 , 200 MHz, TMS

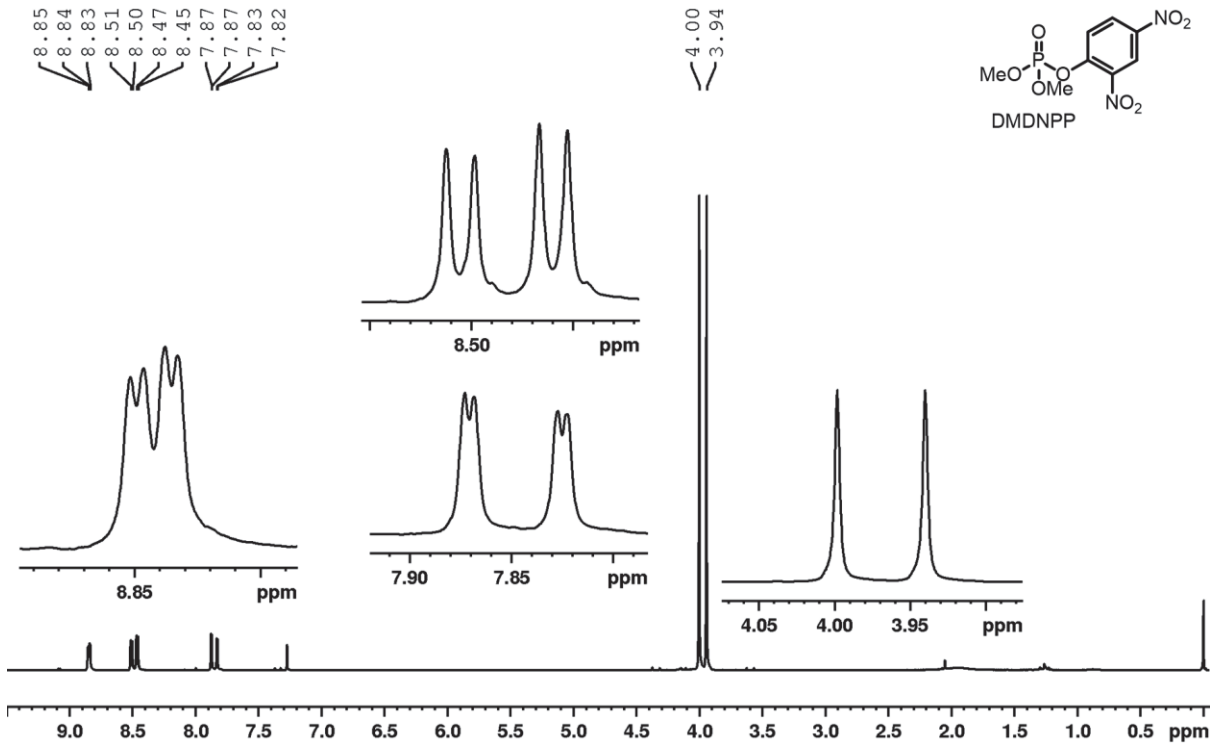
Fonte: O autor (2021)

Figura 50 – Espectro de RMN de ^1H para o EPO, CDCl_3 , 300 MHz

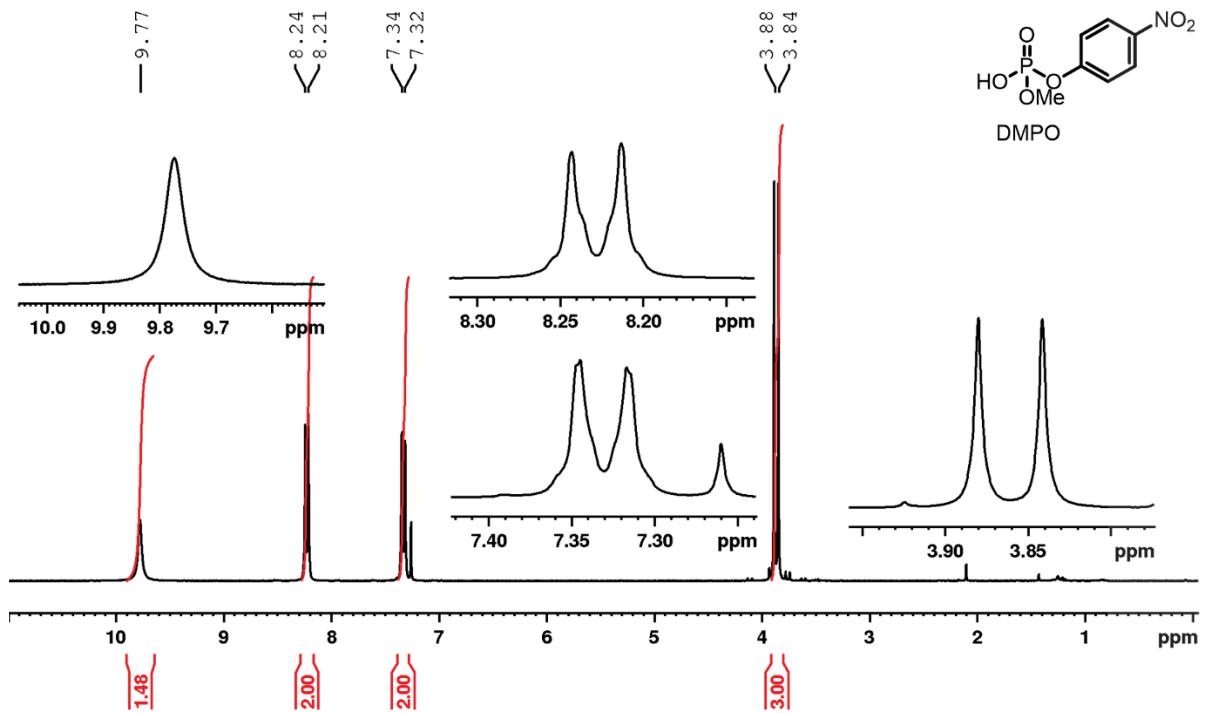
Fonte: O autor (2021).

Figura 51 – Espectro de RMN de ^1H para o DEDNPP, CDCl_3 , 300 MHz

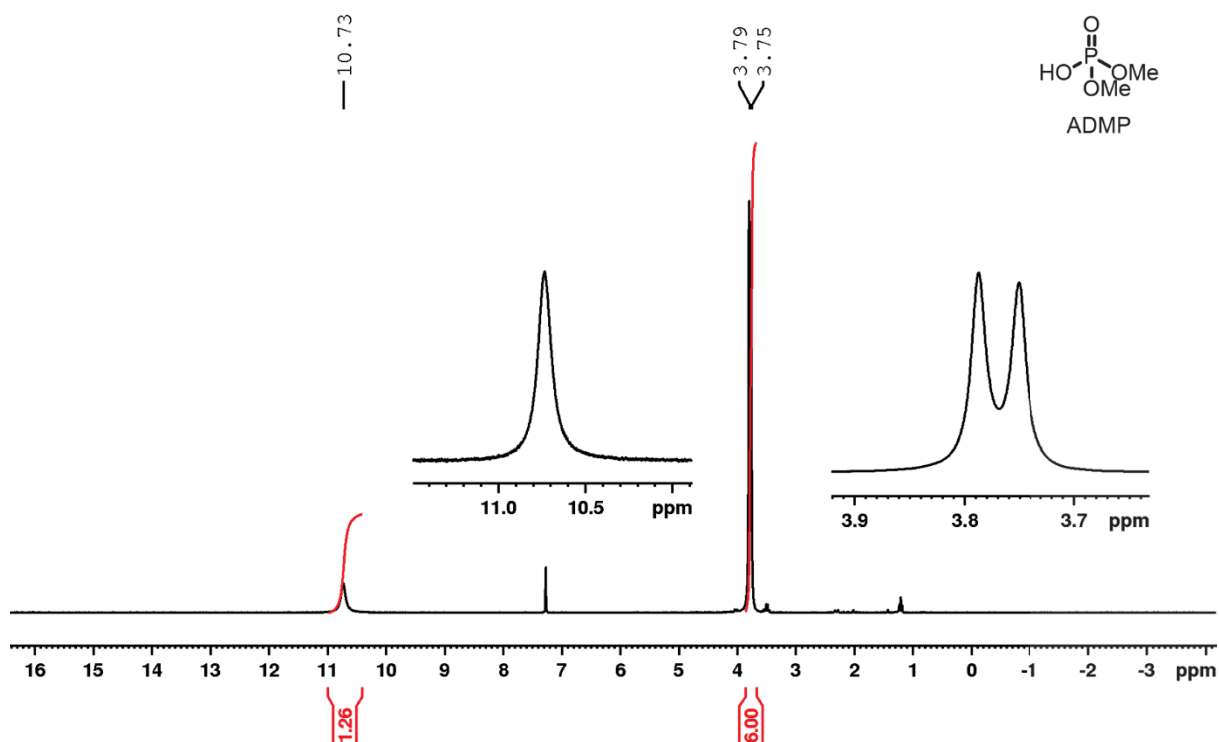
Fonte: O autor (2021).

Figura 52 – Espectro de RMN de ^1H para o DMDNPP, CDCl_3 , 200 MHz

Fonte: O autor (2021).

Figura 53 – Espectro de RMN de ^1H para o DMPO, CDCl_3 , 300 MHz

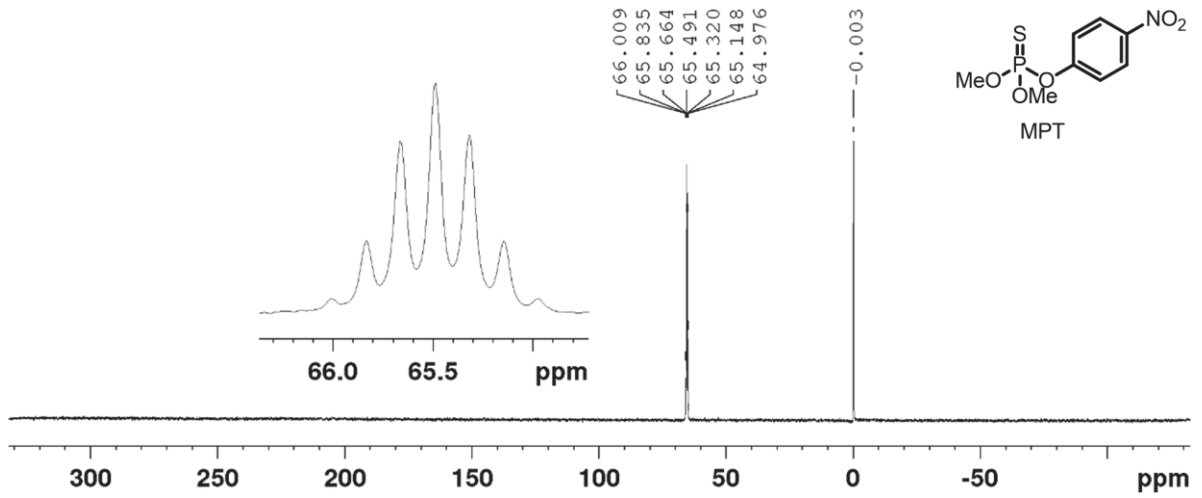
Fonte: O autor (2021).

Figura 54 – Espectro de RMN de ^1H para o ADMP, CDCl_3 , 300 MHz

Fonte: O autor (2021).

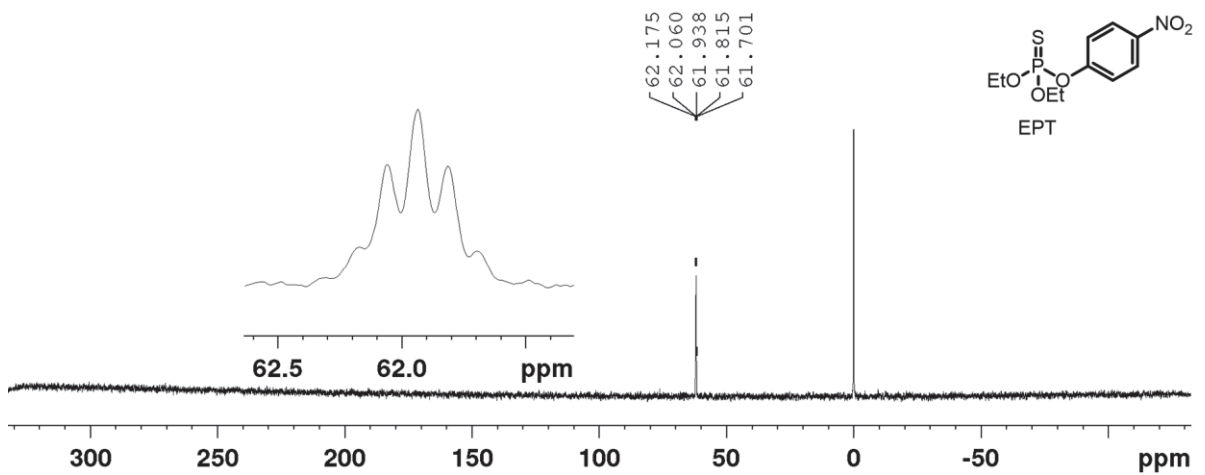
Com relação aos espectros de RMN de fósforo acoplado a hidrogênio, para todos os organofosforados, foi observado apenas um sinal, como esperado. A multiplicidade dos sinais foi menos complexa em relação ao observado nos espectros de hidrogênio, sendo observados apenas os acoplamentos referentes aos hidrogênios alifáticos mais próximos (*i.e.* três ligações de distância). A não visualização dos acoplamentos P-H com os hidrogênios aromáticos e alguns dos hidrogênios alifáticos a mais de 3 ligações já era esperada. Uma vez que a resolução dos sinais no espectro de fósforo (aproximadamente 3 Hz) não é suficiente para observá-los, relacionada a baixa magnitude das constantes de acoplamento, na ordem de 1 Hz. Com relação aos deslocamentos químicos podemos perceber que para o caso dos organofosforados com ligações P=S (MPT (Figura 55), EPT (Figura 56), IpPT (Figura 57) e DEDNPTP (Figura 58)) todos estão na ordem entre 50 e 70 ppm, ao passo que para o caso dos organofosforados com ligação P=O (MPO (Figura 60), EPO (Figura 61), DEDNPP (Figura 63), DMDNPP (Figura 62), DMPO (Figura 64) e ADMP (Figura 65)) os deslocamentos ocorrem entre 5 e -10 ppm, faixas de deslocamento químico esperado para esses compostos.⁹⁰ Os espectros de fósforo acoplado a hidrogênio estão apresentados abaixo.

Figura 55 - Espectro de ^{31}P para o MPT, CDCl_3 , 80 MHz e H_3PO_4 (referência)



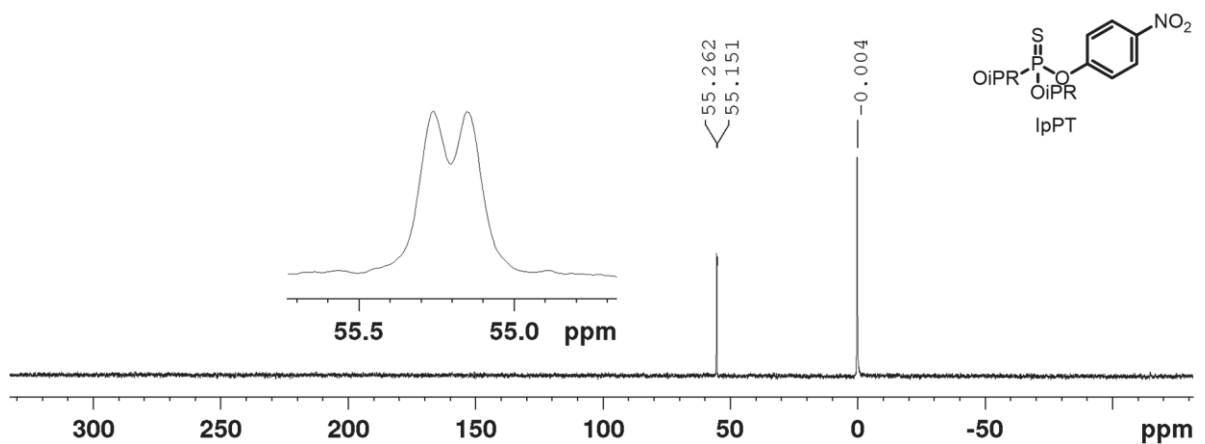
Fonte: O autor (2021).

Figura 56 - Espectro de ^{31}P para o EPT, CDCl_3 , 80 MHz e H_3PO_4 (referência)



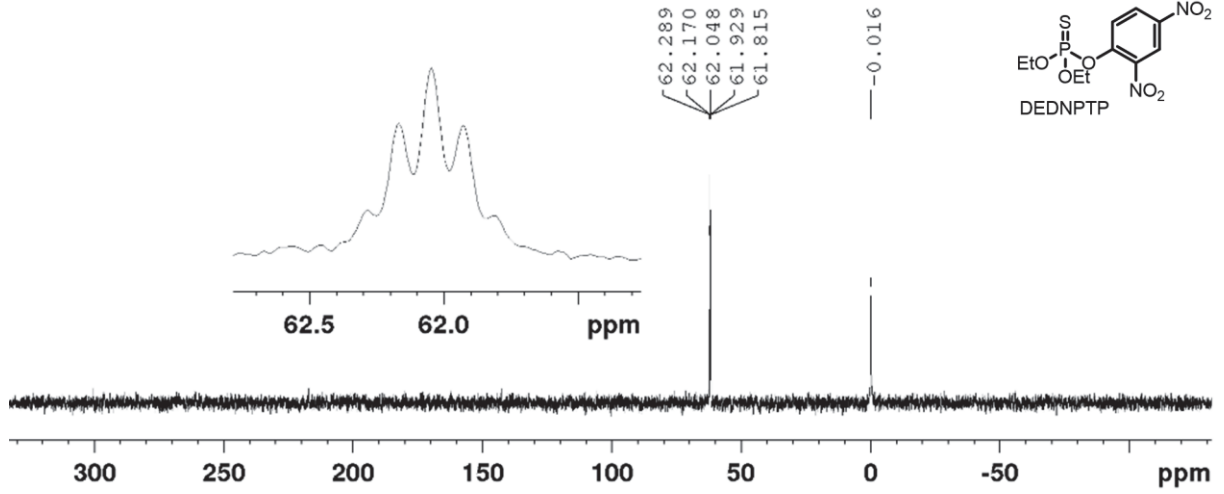
Fonte: O autor (2021).

Figura 57 - Espectro de ^{31}P para o IpPT, CDCl_3 , 80 MHz e H_3PO_4 (referência)



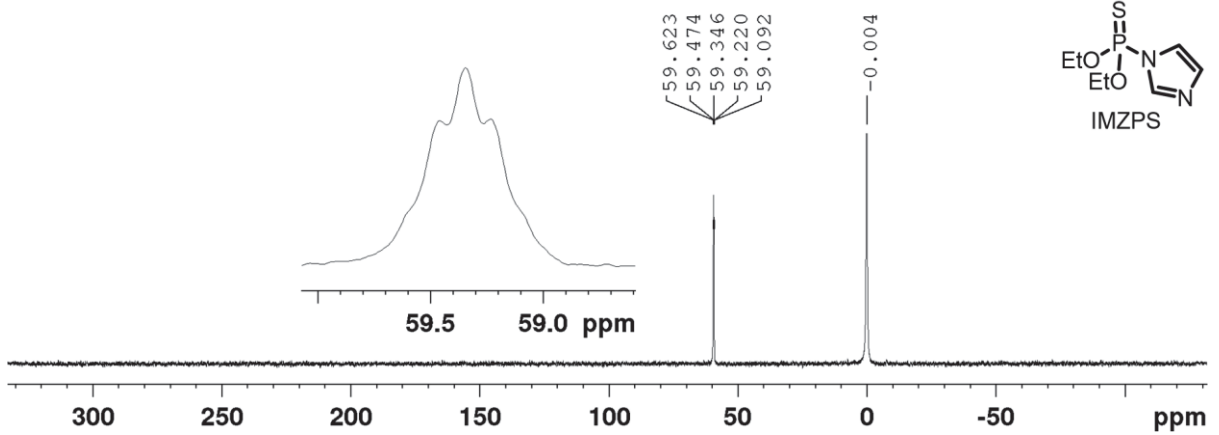
Fonte: O autor (2021).

Figura 58 - Espectro de ^{31}P para o DEDNPTP, CDCl_3 , 80 MHz, H_3PO_4 .



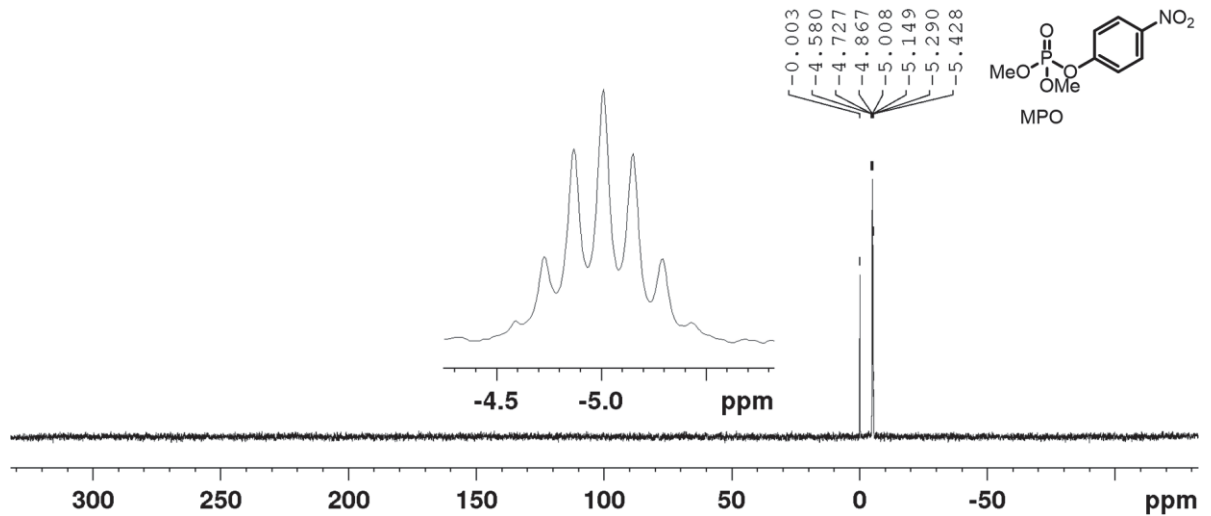
Fonte: O autor (2021).

Figura 59 - Espectro de ^{31}P para o IMZPS, CDCl_3 , 80 MHz e H_3PO_4 (referência)



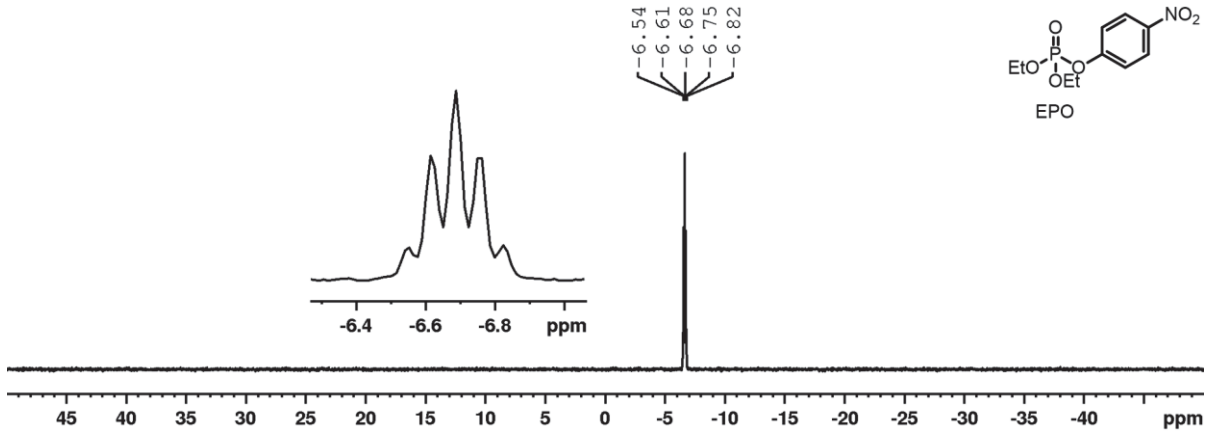
Fonte: O autor (2021).

Figura 60 - Espectro de ^{31}P para o MPO, CDCl_3 , 80 MHz e H_3PO_4 (referência)



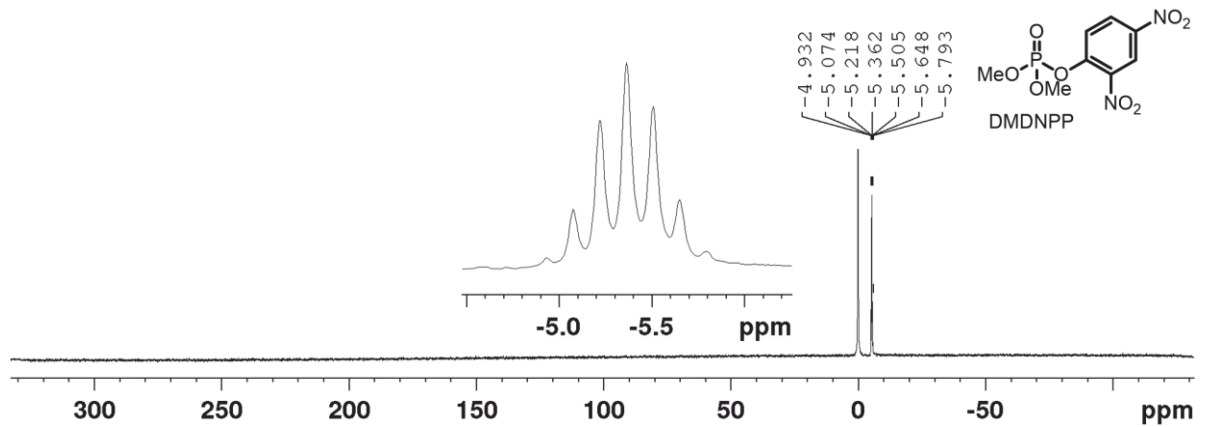
Fonte: O autor (2021).

Figura 61 - Espectro de ^{31}P para o EPO, CDCl_3 , 120 MHz



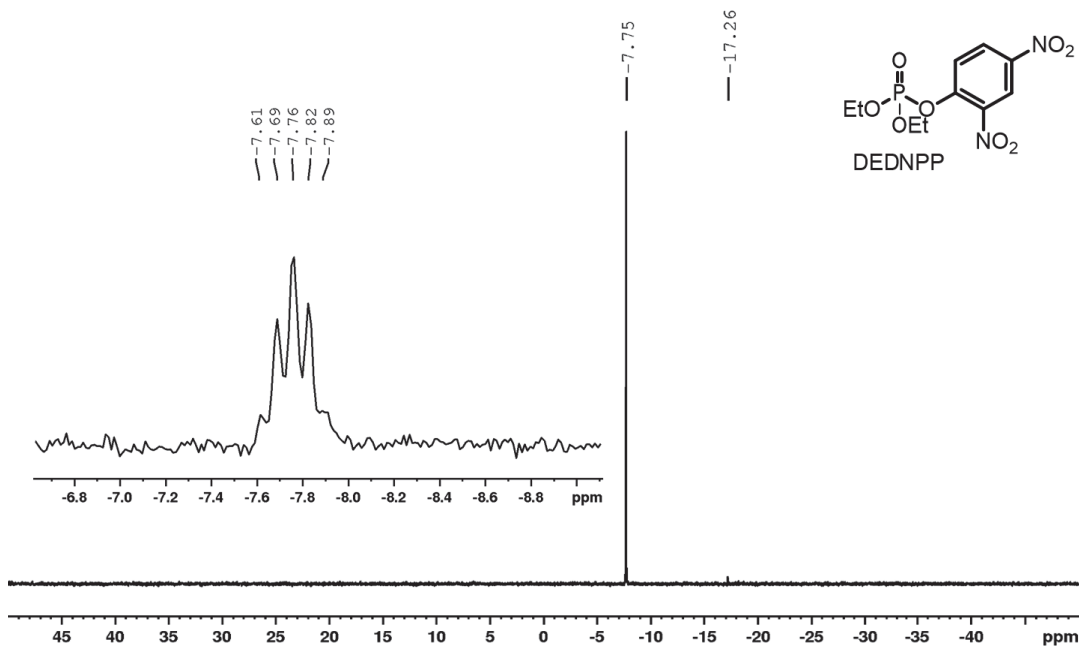
Fonte: O autor (2021).

Figura 62 - Espectro de ^{31}P para o DMDNPP, CDCl_3 , 80 MHz e H_3PO_4 (referência)

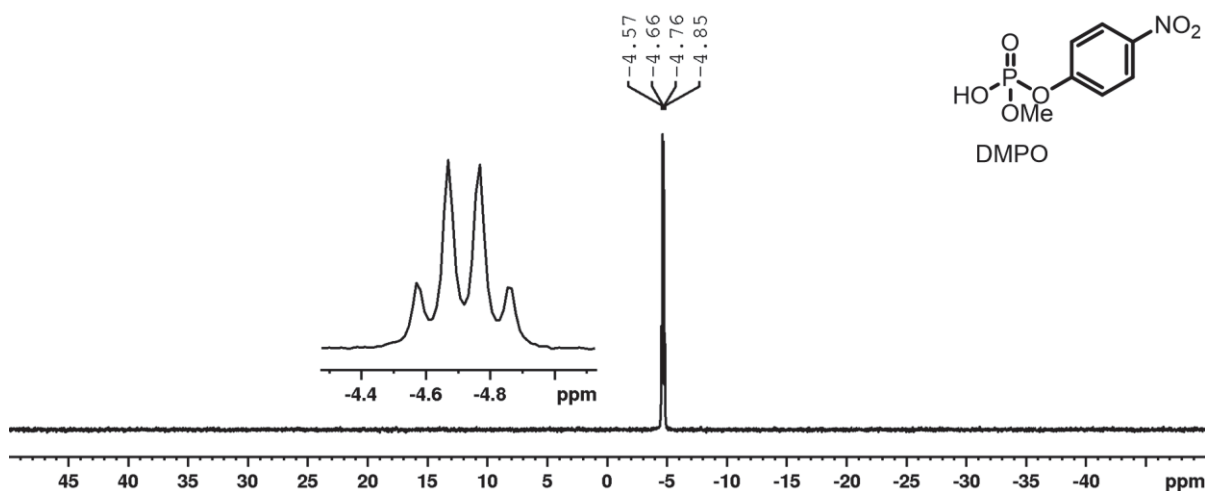


Fonte: O autor (2021).

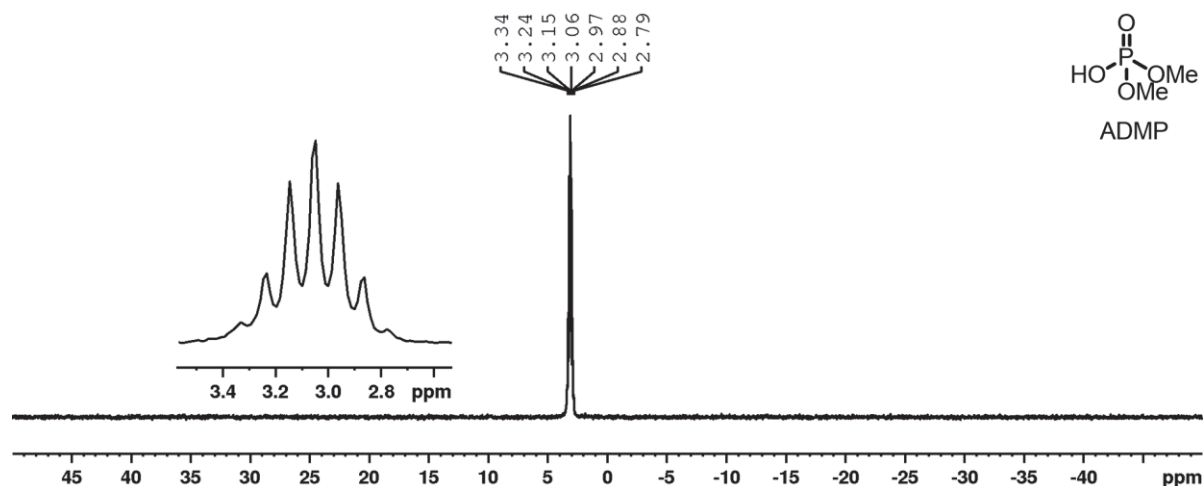
Figura 63 - Espectro de ^{31}P para o DEDNPP, CDCl_3 , 120 MHz e TPP (referência)



Fonte: O autor (2021).

Figura 64 - Espectro de ^{31}P para o DMPO, CDCl_3 , 120 MHz

Fonte: O autor (2021).

Figura 65 - Espectro de ^{31}P para o ADMP, CDCl_3 , 120 MHz

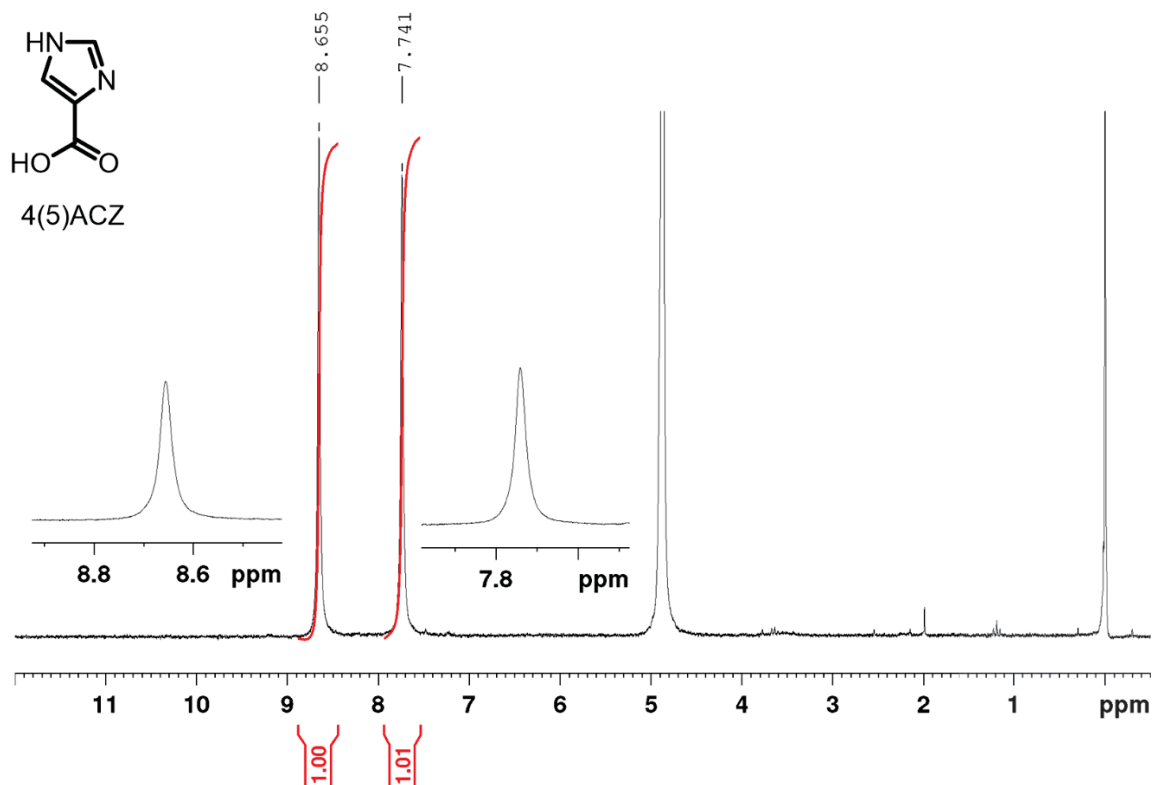
Fonte: O autor (2021).

Para os derivados de IMZ sintetizados, 4(5)ACZ, 4(5)AEZ e 4(5)APZ, os espectros de ^1H são menos complexos em relação aos apresentados para os organofosforados. Para o 4(5) ACZ (Figura 66), 4(5)AEZ (Figura 67) e 4(5)APZ (Figura 68) no espectro de ^1H , na região dos hidrogênios aromáticos, há os dois sinais, referentes aos hidrogênios ligados diretamente aos carbonos do anel imidazólico. Para o 4(5)AEZ (Figura 67) e 4(5)APZ (Figura 68) além de 2 sinais na região de hidrogênios aromáticos (entre 7 e 9 ppm), há sinais na região dos hidrogênios alifáticos (entre 2 e 4 ppm). Para o 4(5)APZ há dois tripletos referentes a cadeia carbônica que liga o ácido carboxílico ao anel de IMZ. Para o 4(5)AEZ há um simpleto referente ao hidrogênio alifático.

Ainda é possível observar que os sinais dos hidrogênios aromáticos do anel IMZ tem formas de simpletos largos, sendo esse padrão também observado para

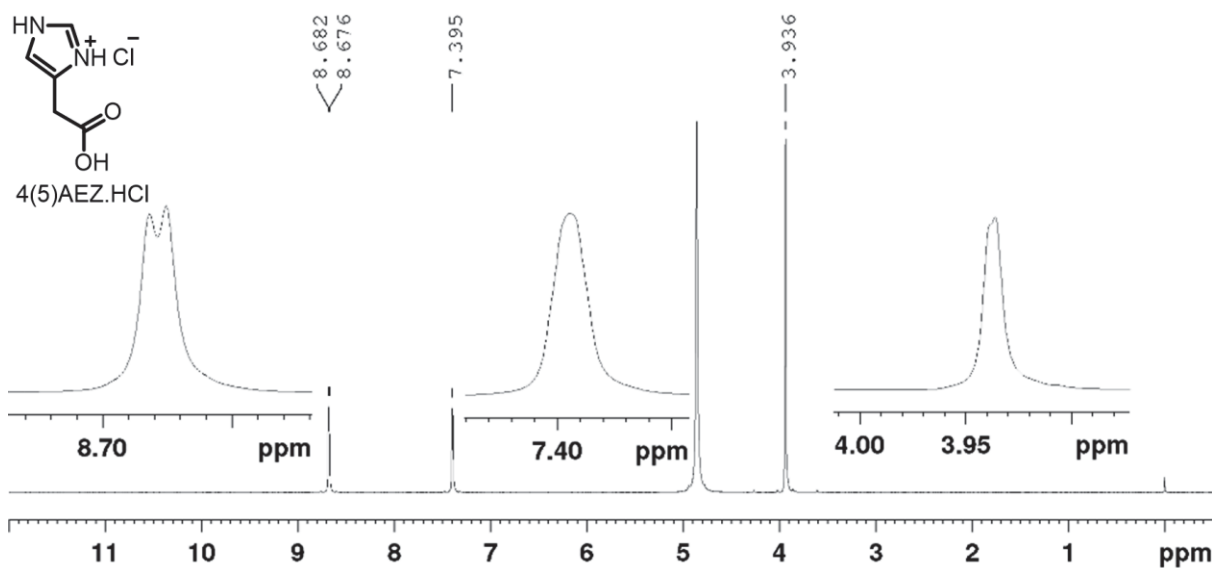
outros derivados de IMZ onde as constantes de acoplamento entre os hidrogênios aromáticos têm valor absoluto baixo (<1,5 Hz), não sendo muitas vezes bem definidos, padrão também observado para os hidrogênios aromáticos do IMZPS (*vide supra*). Os espectros de ^1H 4(5)ACZ, 4(5)AEZ e 4(5)APZ estão apresentados abaixo.

Figura 66 - RMN de ^1H para o 4(5)ACZ, D_2O , 200 MHz, TMS

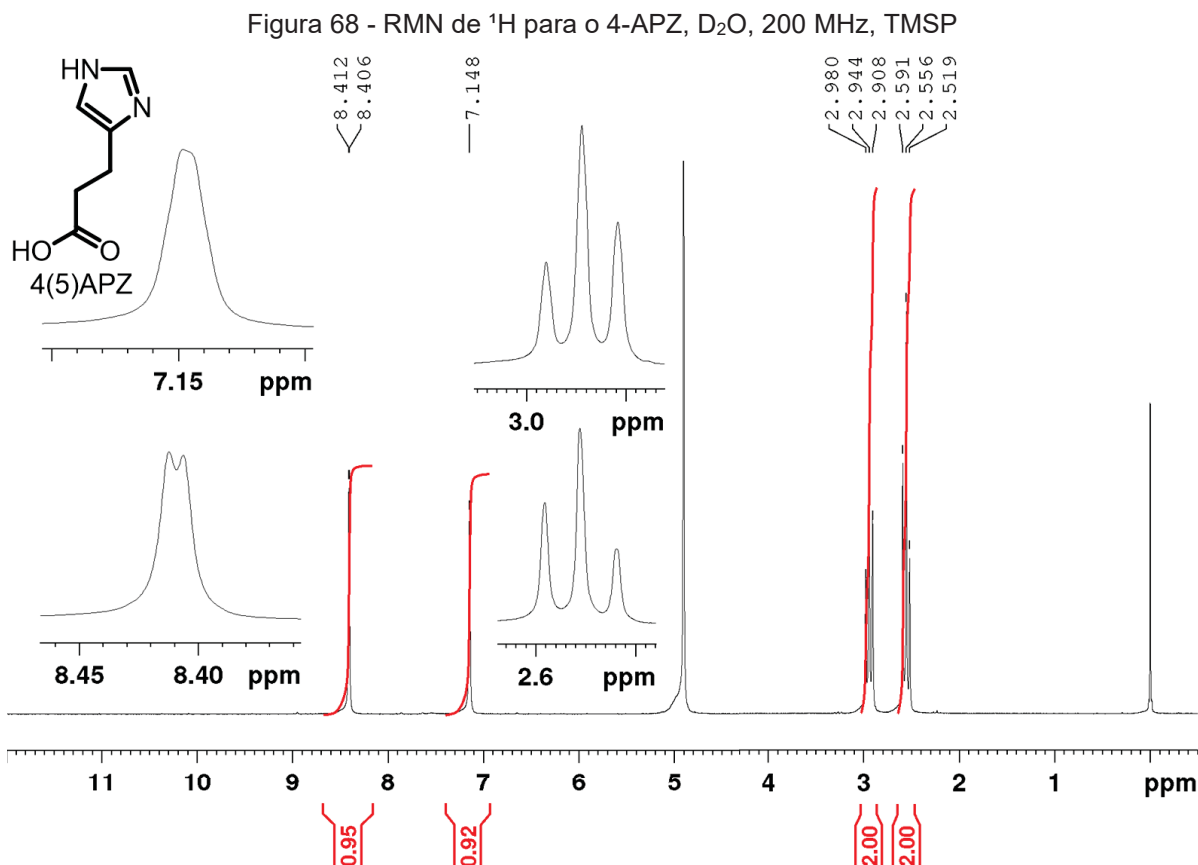


Fonte: O autor (2021).

Figura 67 - RMN de ^1H para o cloridrato de 4-AEZ, D_2O , 200 MHz, TMS



Fonte: O autor (2021).



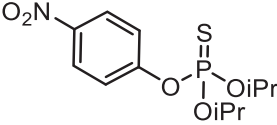
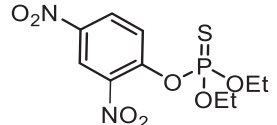
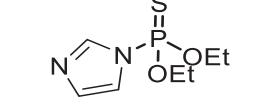
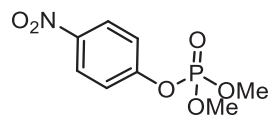
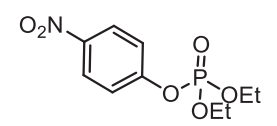
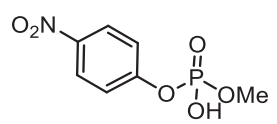
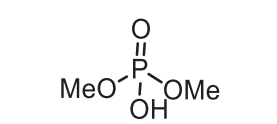
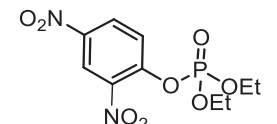
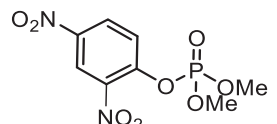
Fonte: O autor (2021).

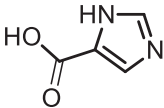
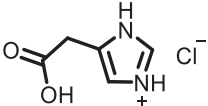
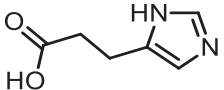
Os espectros de ^{13}C para os derivados de IMZ (apresentados no apêndice 1) também apresentaram sinais dentro das regiões características para carbonos alifáticos (10 ~ 50 ppm), aromáticos (115 ~ 150 ppm) e carboxila (maiores que 150 ppm).

A Tabela 1 resume todos os dados espectroscópicos obtidos nas análises de RMN de ^1H , ^{31}P para os organofosforados MPT, EPT, IpPT, DEDNPTP, IMZPS, MPO, EPO, DMPO, ADMP, DEDNPP e DMDNPP bem como os dados de ^1H , ^{13}C para os derivados de IMZ 4(5) ACZ, 4(5) AEZ e 4(5) APZ.

Tabela 3 – Deslocamentos químicos para os compostos organofosforados e derivados de IMZ obtidos por RMN

 <chem>COP(=S)(OC)c1ccc([N+](=O)[O-])cc1</chem> MPT ⁹¹	δH (ppm) = 3,92 (d, $J_{\text{HP}} = 14,0$ Hz, 6H), 7,36 e 8,28 (AA'BB' aromático, 4H)
	δP (ppm) = 65,5 (Hept, $J_{\text{PH}} 14,0$)
 <chem>CCOP(=S)(OCC)c1ccc([N+](=O)[O-])cc1</chem> EPT ⁹¹	δH (ppm) = 1,39 (td $J_{\text{HH}} = 7,09$, $J_{\text{HP}} = 0,96$, 6H), 4,27 (dq, $J_{\text{HP}} = 9,99$ Hz, $J_{\text{HH}} = 7,09$ 4H), 7,34 e 8,25 (AA'BB' aromático, 4H)
	δP (ppm) = 61,9 (qt, $J_{\text{PH}} 9,99$)

 <p>IpPT^a</p>	<p>δH (ppm) = 1,33-1,40 (m, 12H), 4,87 (dhep J_{HP} = 9,23, J_{HP} = 6,29 2H) 7,34 e 8,24 (AA'BB' aromático, 4H)</p>
 <p>DEDNPTP²³</p>	<p>δP (ppm) = 55,0 (d, J_{PH} 9,23)</p> <p>H (ppm) = 1,40 (td, J_{HH} = 7,08, J_{HP} = 1,0 Hz, 6H), 4,31 (dq, J_{HP} = 9,76 Hz, J_{HH} = 7,08, 4H), 7,71 (ddd, J_{HH} = 9,11, J_{HH} = 1,25, J_{HP} = 0,17, 1H), 8,47 (ddd, J_{HH} = 9,11, J_{HH} = 2,78, J_{HP} = 0,39, 1H), 8,83 (dd, J_{HH} = 2,78, J_{HP} = 1,25, 1H)</p>
 <p>IMZPS^{92b}</p>	<p>δP (ppm) = 62,0 (hept, J_{PH} 9,7)</p> <p>δH (ppm) = 1,32 (dt, J_{HH} = 7,08 J_{HP} = 0,76 Hz, 6H), 4,00-4,35 (m, 4H) e 7,13 (sl, 1H), 7,25 (sl, 1H), 7,95 (sl, 1H).</p>
 <p>MPO⁹³</p>	<p>δP (ppm) = 59,3 (hept, J_{PH} 10,2)</p> <p>δH (ppm) = 3,91 (d, J_{HP} = 11,0 Hz, 6H), 7,39 e 8,26 (AA'BB' aromático, 4H)</p>
 <p>EPO⁹⁴</p>	<p>δP (ppm) = -5,0 (hept, J_{PH} 11,0)</p> <p>δH (ppm) = (td J_{HH} = 7,05, J_{HP} = 1,03, 6H), 4,27 (m, 4H), e (AA'BB' aromático, 4H)</p>
 <p>DMPO⁶⁸</p>	<p>δP (ppm) = -6,7 (qt, 8,5 J_{PH})</p> <p>δH (ppm) = 3,86 (d, J_{HP} = 11,64 Hz, 3H), 7,33 e 8,22 (AA'BB' aromático, 4H) e 9,77 (sl, 1H)</p>
 <p>ADMP⁶⁹</p>	<p>δP (ppm) = 3,0 (hept, J_{PH} 11,3)</p> <p>δH (ppm) = 3,77 (d, J_{HP} = 11,3 Hz, 6H) e 10,73 (sl, 1H)</p>
 <p>DEDNPP⁷⁸</p>	<p>δP (ppm) = -8,3 (qt, 8,4 J_{PH})</p> <p>δH (ppm) = 1,40 (td J_{HH} = 7,05, J_{HP} = 1,17, 6H), 4,22-4,37 (m, 4H), 7,85 (dd, J_{HH} = 9,15, J_{HH} = 1,05), 8,47 (ddd, J_{HH} = 9,15, J_{HH} = 2,77, J_{HP} = 0,39, 1H), 8,83 (dd, J_{HH} = 2,77, J_{HP} = 1,05, 1H)</p>
 <p>DMDNPP⁹⁵</p>	<p>δP (ppm) = -5,4 (hept, J_{PH} 11,6)</p> <p>δH (ppm) = 3,98 (d, J_{HP} = 11,65 Hz, 6H), 7,84 (dd J_{HH} = 9,13 e J_{HH} = 0,90, 1H), 8,48 (dd J_{HH} = 9,13 e J_{HH} = 2,81, 1H) e 8,84 (dd J_{HH} = 2,81 e J_{HH} = 0,90, 1H)</p>

 <p>ACZ⁹⁶</p>	$\delta\text{H (ppm)} = 7,58 \text{ (s, 1H)}, 8,49 \text{ (s, 1H)}$
	$\delta\text{C (ppm)} = (123,8, 133,1,137,0, 167,0)$
 <p>AEZ.HCl⁷⁰</p>	$\delta\text{H (ppm)} = 3,92\text{-}3,95 \text{ (sl, 2H)}, 7,39 \text{ (sl,1H)}, 8,67 \text{ (d, } J_{\text{HH}} = 1,31, 1\text{H)}$
	$\delta\text{C (ppm)} = 30,0, 117,5, 126,1, 133,5, 173,0$
 <p>APZ⁹⁷</p>	$\delta\text{H (ppm)} = 2,36 \text{ (t } J_{\text{HH}} = 7,20 \text{ 2H)}, 2,75 \text{ (t } J_{\text{HH}} = 7,20 \text{ 2H)}, 6,95 \text{ (sl 1H) e } 8,21 \text{ (} J_{\text{HH}} = 1,21, 1\text{H)}$
	$\delta\text{C (ppm)} = (21,1, 35,9, 115,2, 133,0 133,7, 180,9)$

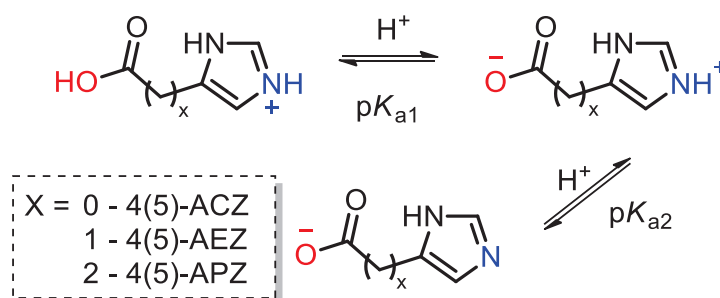
^aNão há descrição do RMN desse OP na literatura. ^bNa referência está descrito apenas o deslocamento de ³¹P.

4.1.4 Titulação potenciométrica

Para o caso dos derivados de IMZ, as constantes de dissociação para o grupamento ácido carboxílico (pK_{a1}) e para o nitrogênio imínico (pK_{a2}) (Figura 69) foram determinados por titulação potenciométrica. Sendo esses valores fundamentais para a realização dos estudos cinéticos, uma vez a atividade catalítica dos derivados de IMZ está intimamente ligada a basicidade do nitrogênio imínico.

Os valores determinados estão próximos aos da literatura (Tabela 4) e refletem as mudanças estruturais dos compostos. Os valores de pK_a tanto para o ácido carboxílico como para o anel de IMZ são maiores quanto maior é a distância entre ambos, devido ao caráter retirador de elétrons dos dois grupos. Isto é, o grupamento ácido carboxílico torna o nitrogênio do anel de IMZ uma base mais fraca e o anel de IMZ torna o ácido carboxílico em um ácido mais forte. É possível notar que o pK_{a2} tende a estabilizar em valor próximo a 7,6. Além dos três derivados de IMZ avaliados nesse trabalho, observamos que o ácido 4(5)imidazóil butírico, não sintetizado para esse trabalho, mas descrito na literatura, teve os valores de 4,26 e 7,62 determinados para o pK_{a1} e pK_{a2} ,⁹⁸ respectivamente. Isso evidencia a tendência de estabilização dos valores uma vez que os efeitos eletrônicos do anel imidazólico no ácido carboxílico diminuem a cada ligação adicionada entre os dois grupos.

Figura 69 - Equilíbrios ácido-base para os derivados de IMZ 4(5)ACZ, 4(5)AEZ e 4(5)APZ



Fonte: O autor (2021)

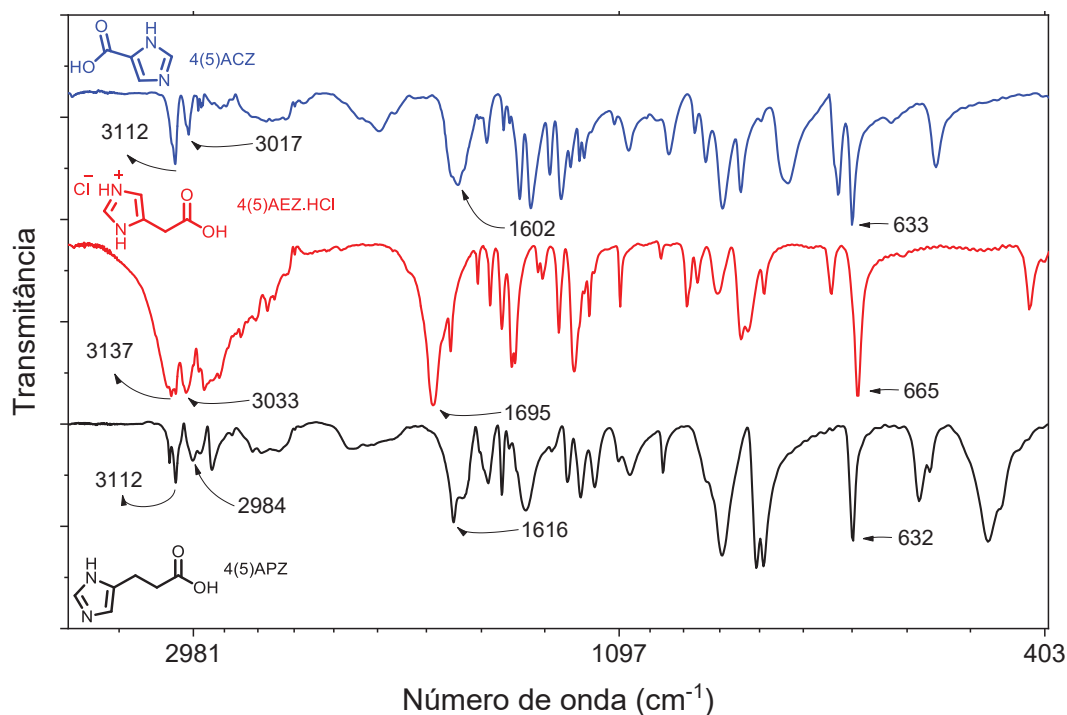
Tabela 4 - Valores de pK_{a1} e pK_{a2} para os derivados de IMZ determinados por titulação potenciométrica e comparação com a literatura

Composto	Experimental		Literatura	
	pK_1	pK_{a2}	pK_{a1}	pK_{a2}
IMZ	---	---	---	7,00
Ácido 4(5)(imidazol) butírico	---	---	4,26	7,62 ⁹⁸
4(5)APZ	3,74	7,58	3,88	7,40 ⁹⁹
4(5)AEZ.HCl	2,91	7,28	3,30	7,44 ⁹⁹
4(5)ACZ	1,73	6,05	2,06	6,26 ¹⁰⁰

4.1.5 Espectroscopia na região do Infravermelho

Para os compostos sintetizados nesse trabalho também foram obtidos espectros de vibrações na região do infravermelho médio. Os espectros dos derivados de IMZ apresentaram várias semelhanças entre si, sendo possível observar as bandas características de ácidos carboxílicos e do anel de IMZ. A Figura 70 apresenta os espectros para o 4(5)ACZ, cloridrato 4(5)AEZ e 4(5)APZ onde estão assinaladas as bandas de estiramento da ligação O-H (entre 2984 e 3033 cm^{-1}), estiramento da ligação C=O (entre 1600 e 1700 cm^{-1}), estiramentos N-H (em aproximadamente 3100 cm^{-1}) e de deformação do anel (entre 632 e 665 cm^{-1}), que também é observada para o anel de IMZ sem substituições.¹⁰¹ É possível observar mais bandas no espectro que estariam condizentes com os dobramentos OH nas regiões de 900 e 1400 cm^{-1} e estiramentos C-O, mas de difícil atribuição devido a sobreposição com bandas de estiramento C-H.

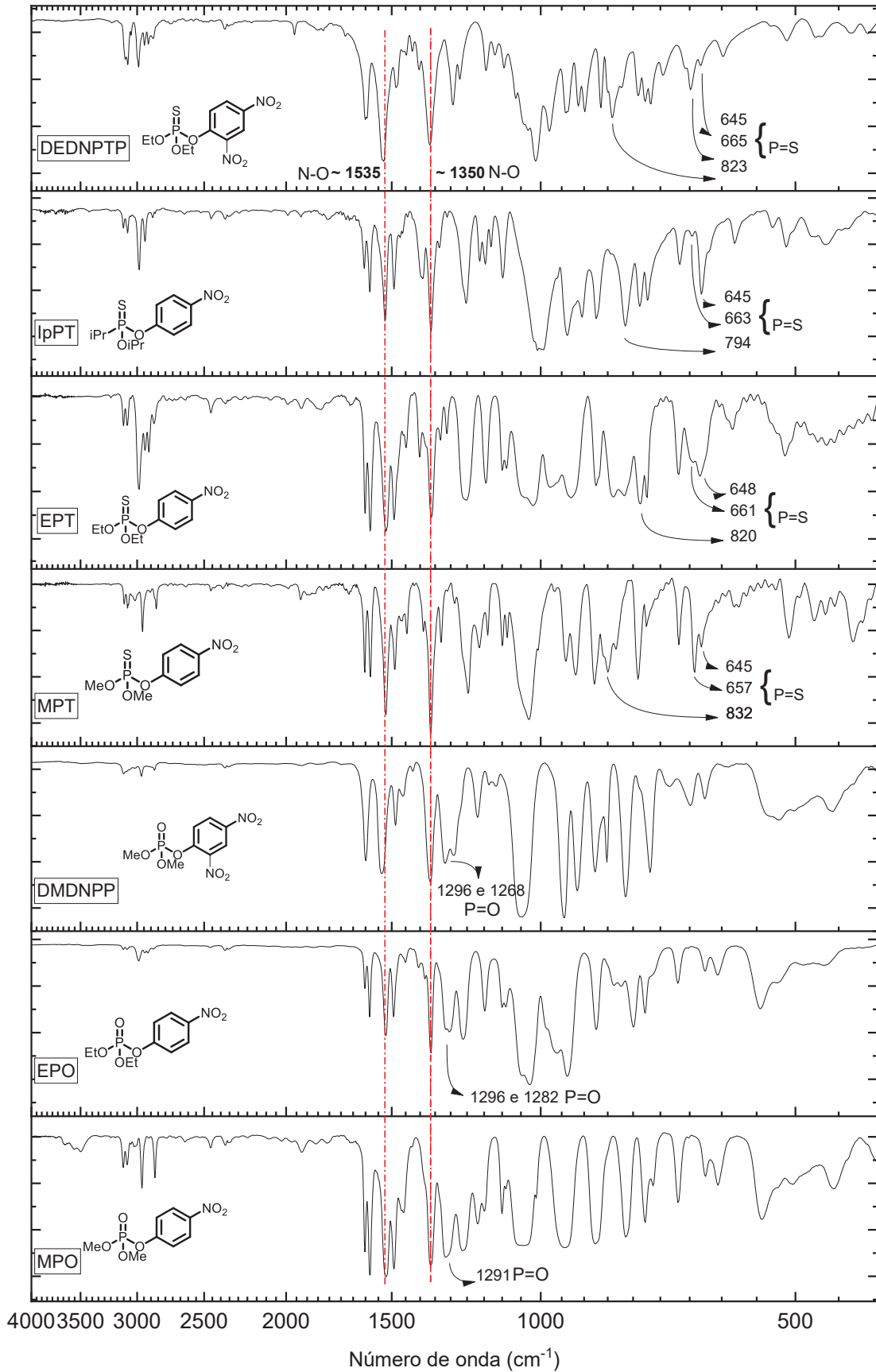
Figura 70 - Espectro do 4(5)ACZ, 4(5)AEZ.HCl e 4(5)APZ na região do infravermelho médio (4000 a 400 cm^{-1})



Fonte: O autor (2021)

Os espectros na região do infravermelho para os organofosforados também foram obtidos (Figura 71), onde, de acordo com a literatura,^{102,103} puderam ser atribuídas as bandas referentes as vibrações das ligações dos grupos P=O (entre 1261 e 1292 cm^{-1}) e P=S (bandas entre 645-663 e 790-833 cm^{-1}). As bandas referentes aos estiramentos N-O, presentes no anel aromático, também puderam ser observados nas regiões de 1335 e 1550 cm^{-1} , bandas comuns a ampla maioria dos organofosforados sintetizados. Os espectros obtidos para os organofosforados estão apresentados abaixo. Os espectros para o DMPO e ADMP, sintetizados como padrões de produtos de reação, também foram analisados por espectroscopia na região do infravermelho, sendo seus espectros apresentados no Apêndice I.

Figura 71 - Espectros vibracionais na região do infravermelho médio (4000 - 400 cm^{-1}) para o DEDNPTP, IpPT, MPT, EPT, DMDNPP, EPO e MPO

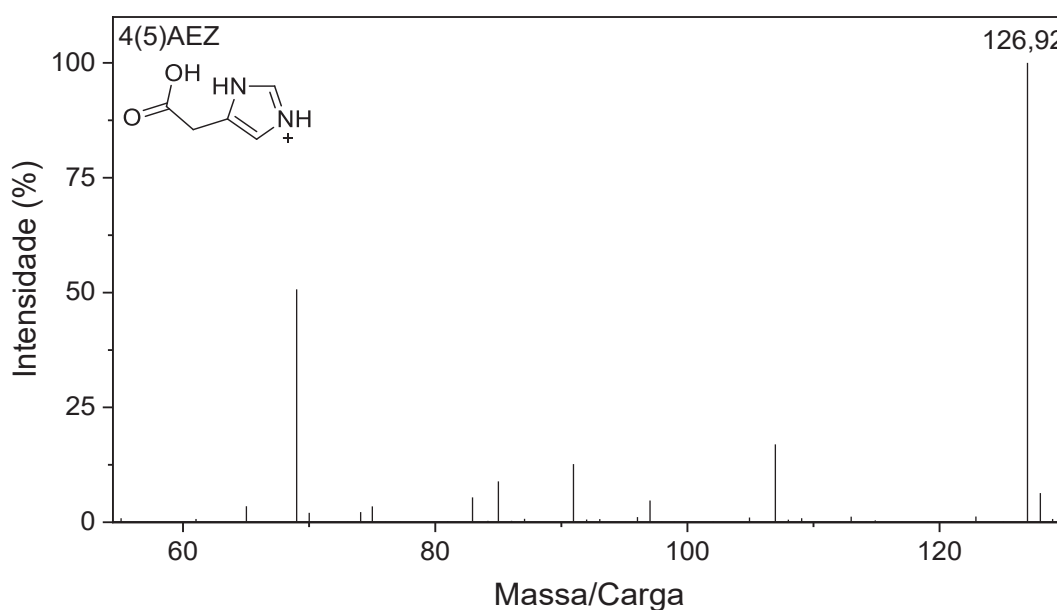


Fonte: O autor (2021).

4.1.6 Espectroscopia de massas

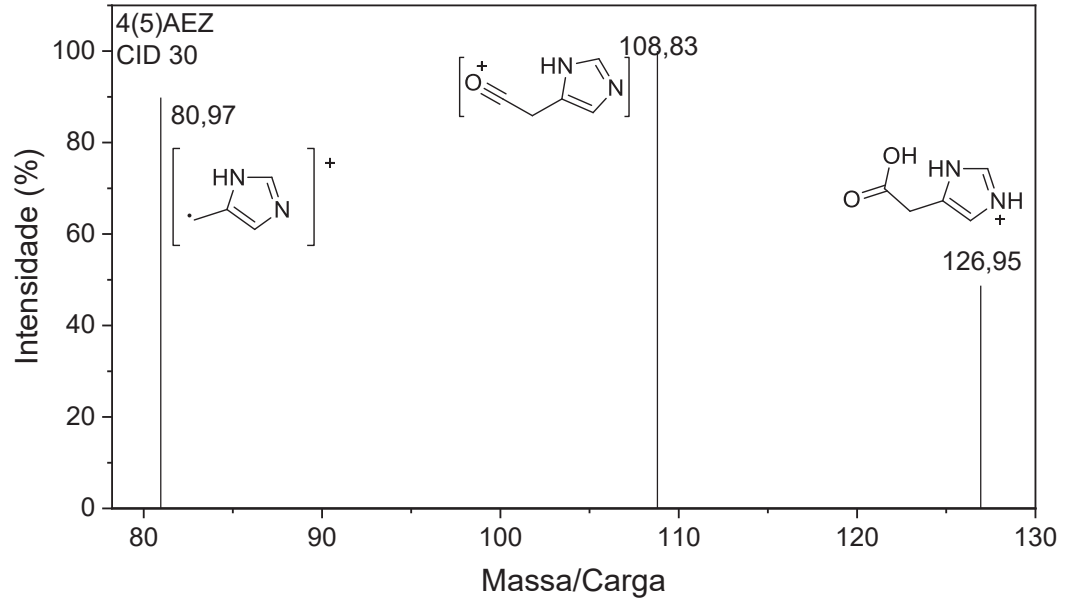
Os derivados de IMZ também foram caracterizados por espectrometria de massas (ESI-MS) e em seguida o íon molecular foi fragmentado (MS/MS). A Figura 72 apresenta o espectro do 4(5)AEZ analisado em modo positivo, onde é possível observar o íon molecular em 126,9 Da e um sinal de menor intensidade (6%) uma unidade de massa maior que o íon molecular, referente a presença de outros isótopos estáveis na estrutura, sobretudo os de carbono 13.

Figura 72 - ESI MS (+), para o 4(5)AEZ.HCl, solução aquosa (50 mg ml⁻¹).



Fonte: O autor (2021).

As fragmentações para os três derivados de IMZ, 4(5)ACZ (Figura A 12; Apêndice I), 4(5)AEZ (Figura 73) e 4(5)APZ (Figura A 16; Apêndice I) apresentaram a perda de massa correspondente a uma molécula de água (18 Da), sendo esse padrão de fragmentação já descrito para outros compostos com grupamentos ácido carboxílico.¹⁰⁴ Além disso é possível observar a perda de massa correspondente ao grupamento C=O, em uma perda sequencial, formando, para o caso do 4(5)AEZ, um íon com m/z 80,97 Da.

Figura 73 - ESI MS/MS (+) para o 4(5)AEZ.HCl, solução aquosa (50 mg ml⁻¹).

4.2 ESTUDO CINÉTICO

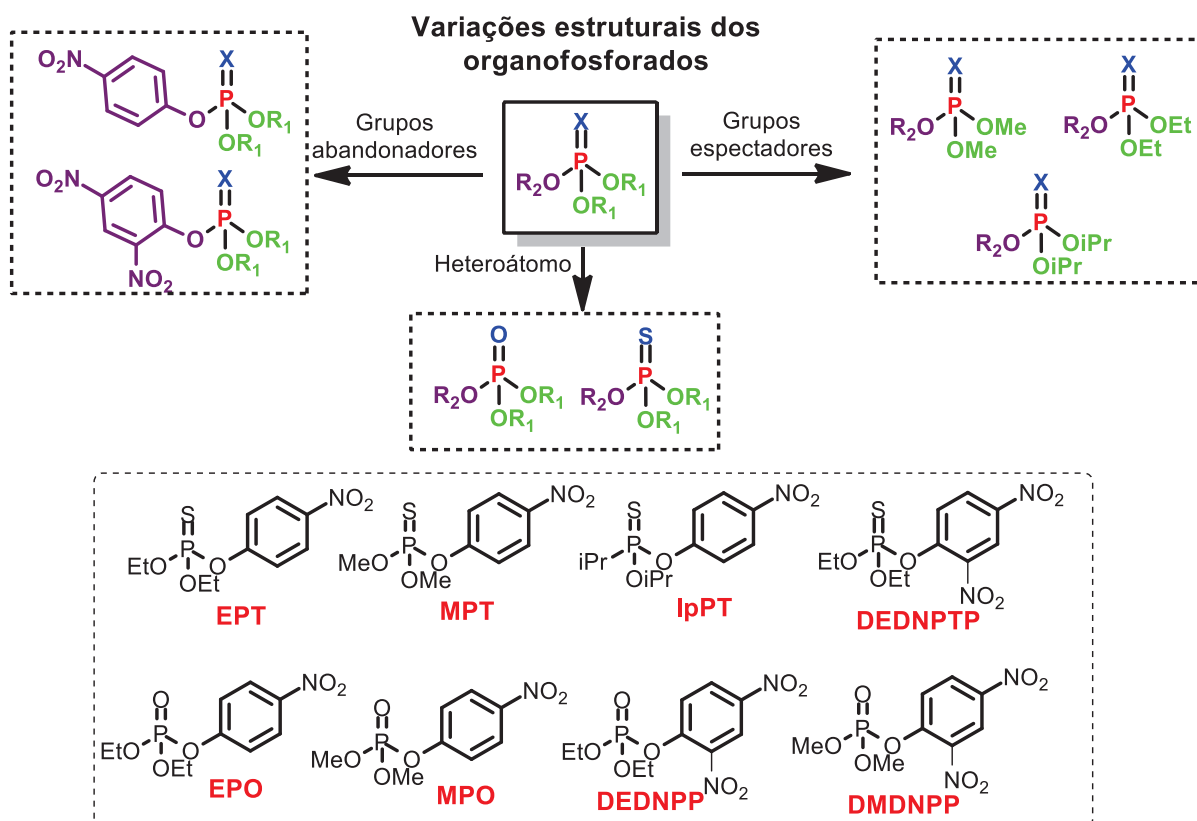
Para o estudo cinético foram escolhidos 8 compostos organofosforados com estruturas relacionadas aos pesticidas EPO e EPT, sendo variados os grupamentos aromáticos e alifáticos. Essas variações estruturais foram escolhidas a fim de encontrar correlações entre a estrutura dos organofosforados e suas reatividades (Figura 74). Assim, foram estudados os grupos de saída aromáticos 2,4-dinitrofenol (melhor grupo de saída; $pK_a = 4,1^{105}$) e 4-nitrofenol (pior grupo de saída; $pK_a = 7,11^{106}$). Quanto ao grupo espectador, avaliou-se os grupos metila, etila e isopropila. Por fim, variou-se o heteroátomo na ligação $P=X$, podendo ser $P=O$ e $P=S$. O organofosforado contendo o IMZ como substituinte aromático (IMZPS) também foi sintetizado para obter um padrão do intermediário proposto nas reações estudadas.

Além dos organofosforados, o estudo cinético também foi desenvolvido com o próprio IMZ e com seus derivados contendo os grupamentos ácidos 4(5)ACZ, 4(5)AEZ e 4(5)APZ, buscando observar o efeito do substituinte ácido na atividade catalítica. Para todas as reações apresentadas no estudo cinético foi considerado 100% de conversão do organofosforado em produtos.

Assim o estudo cinético, que está detalhada a seguir, foi dividido em:

- Hidrólise alcalina dos 8 compostos organofosforados, sendo proposta uma variação da equação de Brønsted, incorporando os efeitos de grupo abandonador e grupo espectador.
- Reações do IMZ com os organofosforados EPT, MPT (tiofosfatos) e MPO (fosfato), sendo avaliados os efeitos de substituinte alifático e heteroátomo ($P=O$ versus $P=S$) na reatividade.
- Reações dos derivados de IMZ com o DEDNPP, modelo de pesticida de reatividade comportada, buscando observar os efeitos de catálise cooperativa.
- Reações do derivado 4(5)APZ (mais reativo dos derivados de IMZ sintetizados), com os organofosfatos MPO e EPO, avaliando o efeito do grupo alifático dos organofosforados.

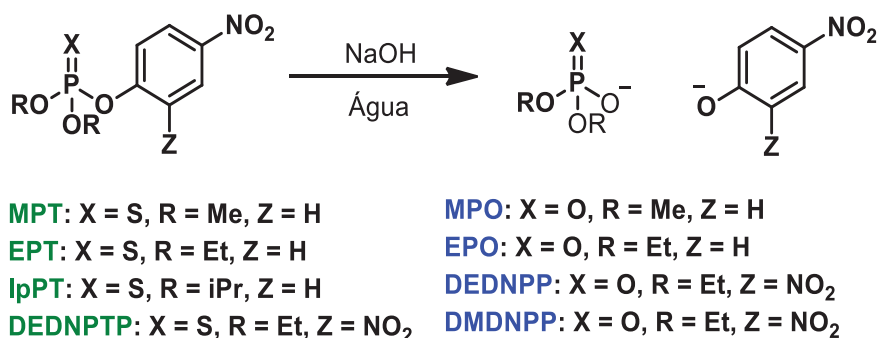
Figura 74 - Variações estruturais dos organofosforados estudados.



4.2.1 Hidrólise alcalina dos organofosforados

O estudo cinético com os organofosforados foi iniciado com a análise da reatividade desses compostos frente à hidrólise alcalina. A hidrólise alcalina ainda é uma das reações de neutralização de organofosforados mais comuns, uma vez que leva a produtos menos tóxicos. No caso das reações com triésteres de dialquila e arila o produto menos tóxico é o diéster de dialquila. Assim, é de interesse compreender o efeito dos grupos de saída e espectadores na reatividade desses organofosforados, em busca de projetar condições mais eficientes para a sua detoxificação. Além disso, esses estudos são fundamentais para a comparação com outros reagentes de neutralização (e.g. nucleófilos). A hidrólise alcalina dos triésteres de fosfato, em geral, ocorre via a clivagem da ligação P-O do substituinte de menor pK_{aH} (grupo de saída aromático), conforme mostrado na Figura 75.^{16,107}

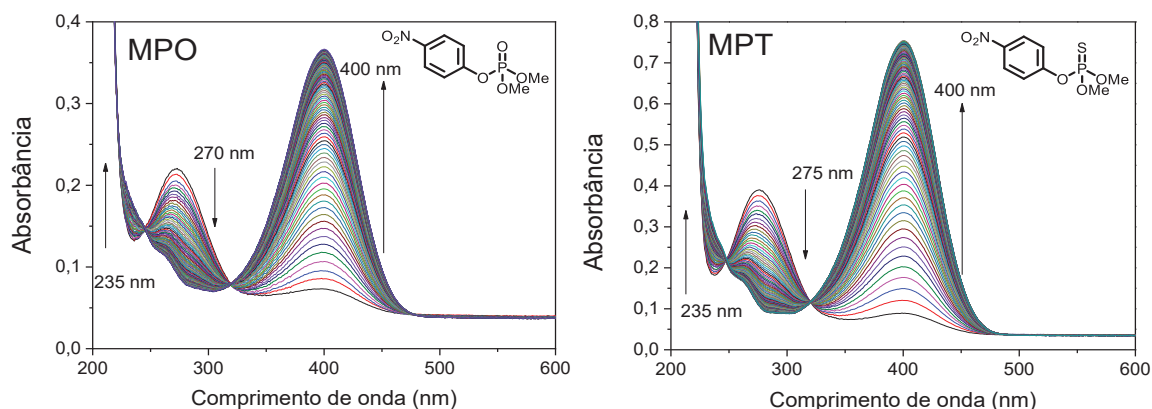
Figura 75 - Esquema geral para hidrólise alcalina dos triésteres de fosfato



Fonte: O autor (2021).

A Figura 76 traz os espectros UV-Vis adquiridos ao longo do tempo para o MPO e MPT para reações de hidrólise alcalina a 25 °C. Resultados similares foram obtidos para o EPO, EPT, IpPT, cujos espectros estão apresentados no Apêndice I (Figura A 20). O DEDNPP já teve a reação de hidrólise alcalina e espontânea estudada anteriormente, que também se comporta de forma similar.¹⁰⁸ No caso do DMDNPP, a reação foi acompanhada apenas em 400 nm, pois a reação é muito rápida (< 5 min). Já a hidrólise do DEDNPTP apresentou resultados inesperados e será discutida abaixo. Para cada um dos compostos foram realizadas reações com pelo menos 4 concentrações diferentes de hidróxido de sódio.

Figura 76 - Espectros consecutivos de UV-vis para a reação de hidrólise alcalina do MPO (NaOH = $3,7 \times 10^{-2}$ mol L⁻¹ e MPO = 2×10^{-5} mol L⁻¹) e MPT (NaOH = 0,44 mol L⁻¹ e MPT = 4×10^{-5} mol L⁻¹) à 25°C.



Fonte: O autor (2021)

Para todos os compostos organofosforados a determinação da cinética de reação foi possível utilizando a espectroscopia de UV-vis. As bandas características dos organofosforados apresentaram máximos de absorção entre 260 e 280nm, que sofreram diminuição de absorbância ao longo do tempo, referente ao consumo do reagente, ao passo que em todos os conjuntos de espectros observou-se o

aparecimento e aumento da banda em 400 nm referente ao produto 4-nitrofenolato (MPO, EPO, EPT, MPT e IpPT) ou 2,4-nitrofenolato (para o DMDNPP e DEDNPTP). Ainda, foi possível observar um aumento em 235 nm relacionados ao fosfato de dimetila (máximo em 207 nm)¹⁰⁹ e tiosfosfato de dimetila para o MPO e MPT, respectivamente. Curiosamente os valores máximos de absorção para os organofosforados MPO (P=O) e MPT (P=S) apresentaram apenas 5 nm de diferença entre si. Para os outros organofosforados, os máximos de absorção também foram observados nessa região de comprimentos de onda, evidenciado que a energia relacionada a transição eletrônica para os compostos é pouco afetada pelo heteroátomo (P=O vs P=S). Observou-se também pontos isobésticos bem definidos (~245nm e ~320nm), quando plotados os valores de absorbância *versus* tempo. Perfis típicos de primeira ordem podem ser observados, tanto para reagente quanto produto. Esses perfis já eram esperados, pois as reações foram realizadas sob condições de pseudo primeira ordem (NaOH pelo menos mil vezes mais concentrado) e assim a cinética reduz de uma reação de segunda ordem para uma de primeira ordem (equação 3 e 4), aqui já expressa em termos de absorbâncias para produto e reagente. A dedução completa pode ser conferida no Apêndice 1.

$$[A_{Prod}] = -(A_i - A_0)(e^{-k' * t} - 1) + A_0 \quad \text{Equação 3}$$

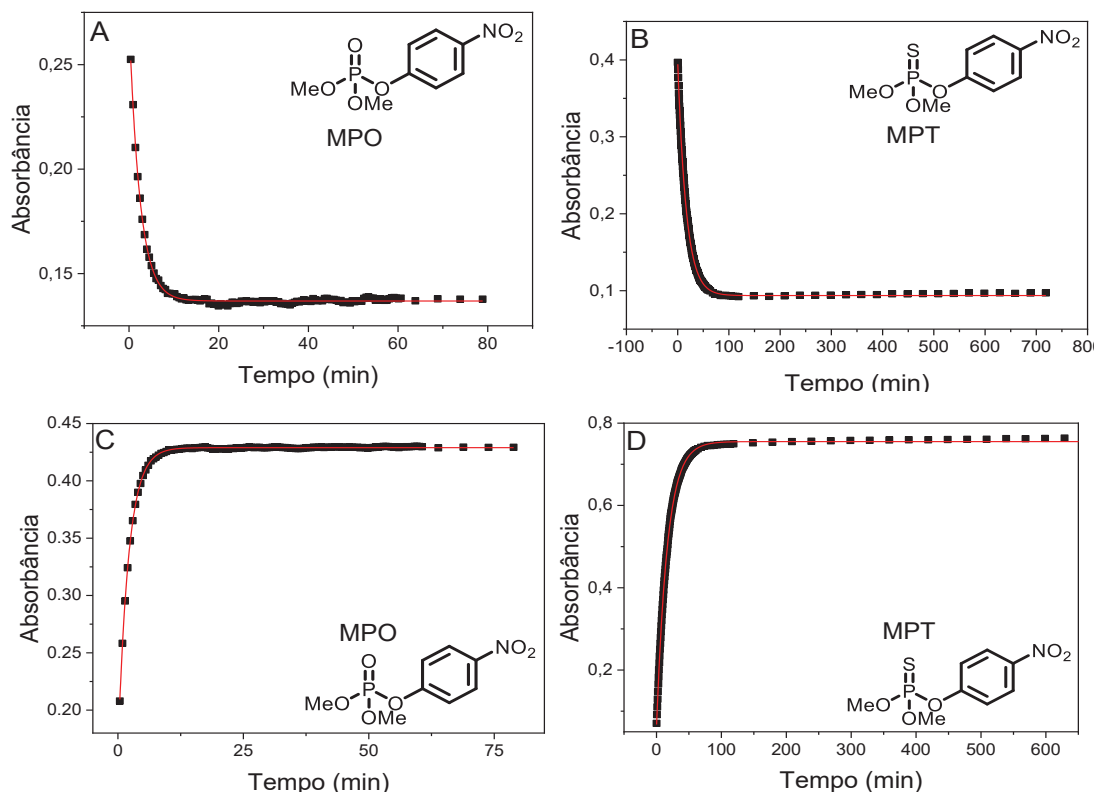
$$[A_{Reag}] = -(A_0 - A_i)(e^{-k' * t}) + A_i \quad \text{Equação 4}$$

Onde A_{Prod} = absorbância do produto em um determinado “tempo t”, A_{Reag} = absorbância dos reagentes em um determinado “tempo t” A_i = Absorbância em tempo “infinito”, A_0 = Absorbância inicial e k' = constante de velocidade aparente e t = tempo.

A Figura 77 apresenta os ajustes com as equações de primeira ordem para os perfis cinéticos de absorbância *versus* tempo de consumo do reagente e aparecimento de produto para o MPO e MPT. Os dados evidenciam que foi possível ajustar os perfis tanto de consumo dos reagentes como o de aparecimento dos produtos, com as equações propostas.

Figura 77 - Perfis de absorbância versus tempo para o consumo do reagente, A – em 280 nm para consumo do reagente na reação do MPO, B – em 280 nm para consumo do reagente na reação do MPT, C – em 400 nm para formação do produto para a reação do MPO e D – em 400 nm para

formação do produto para a reação do MPT. Condições reacionais: reação do MPO (NaOH 0,21 mol L⁻¹; MPO 2x10⁻⁵ mol L⁻¹) e reação do MPT (NaOH 0,29 mol L⁻¹; MPT 4x10⁻⁵ mol L⁻¹)



Fonte: O autor (2021)

Os valores obtidos para as constantes de velocidade, são praticamente idênticos quando comparamos as curvas de consumo e formação de reagentes e produtos: $4,17 \times 10^{-1}$ (reagentes) e $4,78 \times 10^{-1} \text{ min}^{-1}$ (produtos) para o MPO e $5,99 \times 10^{-2}$ (reagentes) e $6,00 \times 10^{-2} \text{ min}^{-1}$ (produtos) para o MPT, indicando que as duas variações estão relacionadas a mesma reação. Ainda, podemos observar que as variações de absorbância no UV-vis nos indicam apenas um caminho reacional: o ataque da hidroxila ao átomo de fósforo e a subsequente saída do grupamento 4-nitrofenolato, de acordo com a Figura 77. Isso porque são observados apenas o consumo do reagente e o aparecimento do 4-nitrofenolato em perfis cinéticos de primeira ordem. O outro caminho observado, principalmente em tiofosfatos (conforme discutido na introdução), seria o ataque ao carbono alifático, que pode ser descartado, pois levaria ao diéster de tiofosfato e a uma mudança drástica nos espectros observados, como será observado mais adiante nas reações do IMZ com os organofosforados, além da diminuição da intensidade da banda em 400nm devido a formação de menos 4-nitrofenolato.

Como o hidróxido de sódio foi empregado em grande excesso sua concentração é virtualmente constante durante a reação, reduzindo a lei de velocidade

de segunda ordem (Equação 5) em uma lei de velocidade de primeira ordem (Equação 6), assim existindo uma relação linear entre a constante de velocidade observada e a concentração de hidróxido de sódio (Equação 7).

$$v = \frac{d[OP]}{dt} = -k[nu][OP] \quad \text{Equação 5}$$

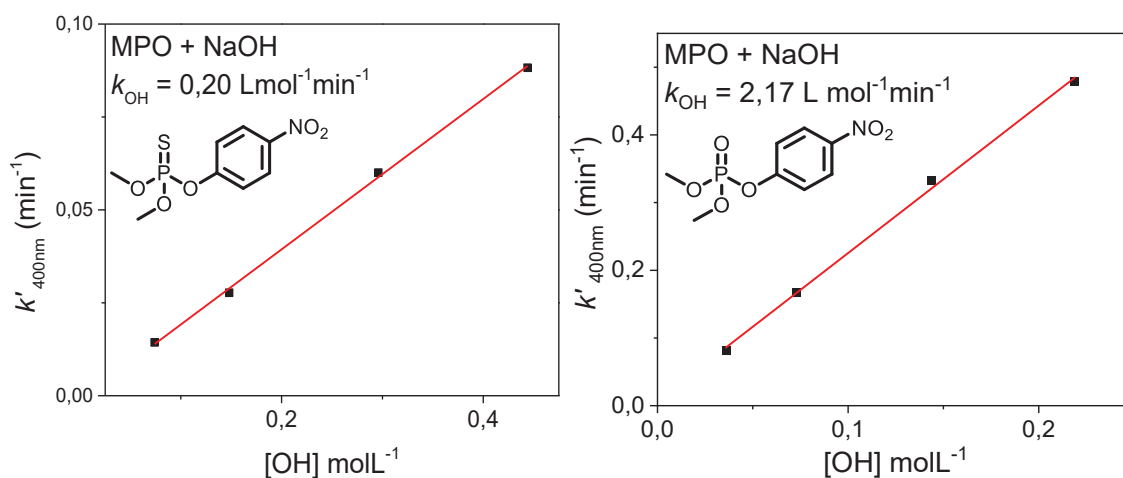
$$v = \frac{d[OP]}{dt} = -k'[OP] \quad \text{Equação 6}$$

$$k' = k[nu] \quad \text{Equação 7}$$

Onde v = velocidade, k = constante de velocidade, $[OP]$ = concentração do organofosforado, t = tempo, $[nu]$ = concentração do nucleófilo, k' = constante de velocidade aparente.

Dessa forma as constantes de segunda ordem, para a hidrólise alcalina, foram obtidas a partir de ajustes de gráficos da constante de velocidade aparente (k') *versus* concentração de NaOH, ajustados com a Equação 7. A Figura 78 apresenta os ajustes para a obtenção das constantes de hidrólise alcalina para o MPT e MPO, para o EPT, EPO, DMDNPP e IpPT as constantes foram obtidas de forma análoga e os gráficos estão apresentados no Apêndice I.

Figura 78 - Perfil de k' (400 nm) vs $[NaOH]$ a 25 °C para a hidrólise alcalina do MPT e MPO



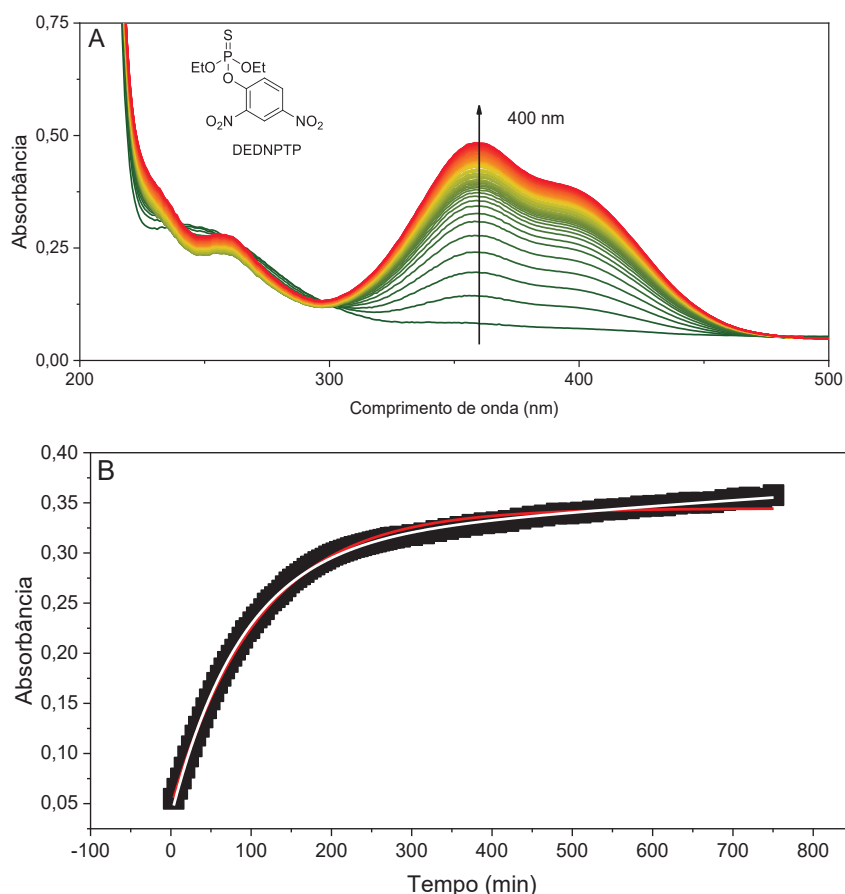
Fonte: O autor (2021).

Para o EPO, EPT, DMDNPP e IpPT a constante de segunda ordem para a hidrólise alcalina foi obtida de forma análoga, sendo as curvas cinéticas e perfis de concentração apresentados no apêndice I e as constantes de velocidade estão apresentadas na Tabela 5.

Os espectros obtidos para a hidrólise do DEDNPTP apresentaram um padrão inesperado, não condizente com uma cinética de primeira ordem. A Figura 79 apresenta os espectros ao longo do tempo para a reação do DEDNPTP em 0,01 mol L⁻¹ de NaOH e o perfil cinético obtido em 400nm. Entretanto, diferente do

observado para os organofosforados análogos MPO, MPT, EPO, EPT e DMDNPP, os perfis cinéticos obtidos não se ajustaram a equação de primeira ordem (Figura 79), indicando um mecanismo de reação mais complexo.

Figura 79 - (A) Sequência de espectros UV-vis para a reação de hidrólise alcalina ($\text{NaOH} = 0,01 \text{ mol L}^{-1}$) do DEDNPTP ($3,3 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$) a $25 \text{ }^\circ\text{C}$ e (B). perfil cinético obtido em 400 nm ajustado com a equação 3 (linha vermelha) e equação 8 (linha branca)



Fonte: O autor (2021).

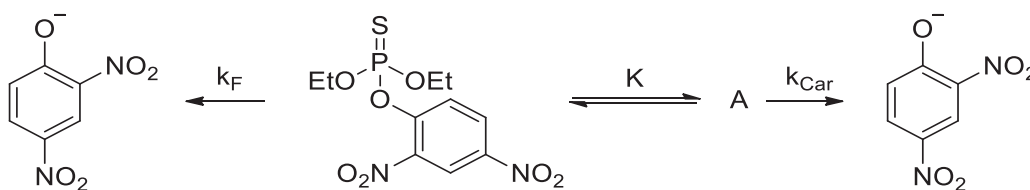
A equação de primeira ordem (equação 3) descreve bem os pontos iniciais da curva cinética, mas diverge a partir dos 200 minutos (Figura 79; curva em vermelho). O perfil obtido tem comportamento semelhante a uma cinética de reações paralelas (o mesmo produto é gerado seguindo o padrão de duas reações de primeira ordem), sendo então a curva ajustada com a soma de duas equações de primeira ordem, considerando que o mesmo produto é gerado por dois caminhos reacionais simultaneamente (com constantes k_F e k_{Car}). Podemos observar que o perfil se ajusta bem a esse modelo (Figura 75B; curva em branco; equação 8, dedução apresentada no Apêndice 1).

$$A_t = -(A_i - A_0) \left((e^{-k_1 t} - 1) + K(e^{-k_2 t} - 1) \right) + A_0 \quad \text{Equação 8}$$

Onde: A_t = absorvância em um determinado tempo "t", A_i = Absorvância inicial, A_0 = Absorvância ao final da reação, K = constante de equilíbrio entre o DEDNPTP uma espécie A, k_F = constante de velocidade para a formação do 2,4 dinitrofenol a partir de A e k_{Car} = constante de velocidade para a formação do 2,4 dinitrofenol a partir do DEDNPTP.

Para justificar o ajuste pela equação 8, propõe-se o esquema da Figura 80, onde o organofosforado pode estar em um equilíbrio rápido com uma espécie A, que também levaria ao produto 2,4-dinitrofenolato (k_{Car}). Ainda, o organofosforado pode levar direto à formação do produto fenólico (k_F). Ao observarmos o espectro de UV-Vis entre 300 e 400 nm não há nenhuma anomalia no formato da curva, indicando que há apenas um produto sendo formado nessa região, o 2,4-dinitrofenolato.

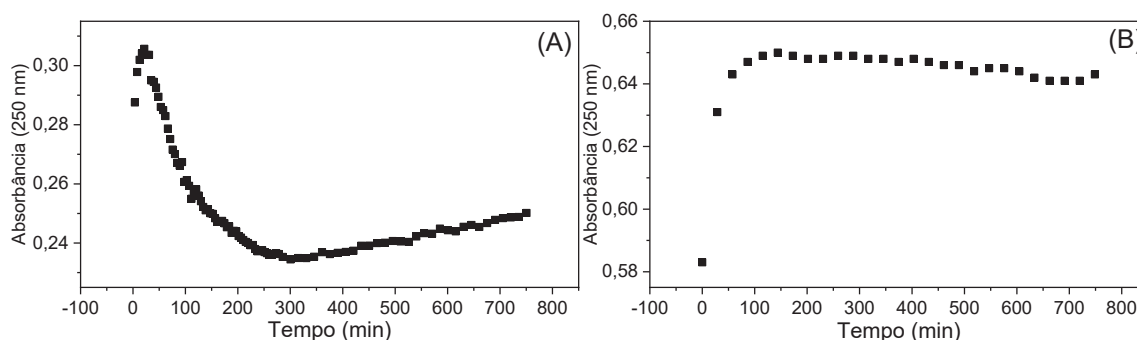
Figura 80 - Esquema de reações paralelas para a hidrólise do DEDNPTP



Fonte: O autor (2021)

O perfil observado em comprimentos de onda menores para a hidrólise alcalina do DEDNPTP é ainda mais intrigante, sendo que em 250 nm ocorre o aumento da absorvância, por um curto período, seguindo da queda de absorvância e por fim, um novo aumento (Figura 81A). Esse fato sugere que mais de uma espécie possa estar contribuindo para a absorvância. O aumento inicial pode estar relacionado ao equilíbrio entre o DEDNPTP e a espécie A (Equilíbrio proposto na Figura 80). Essa hipótese é suportada pelo fato que quando se acompanha a reação espontânea do DEDNPTP em água (pH 7,14; tampão fosfato 0,01 mol L⁻¹) também é possível observar esse aumento em 250 nm (Figura 81B). Entretanto, diferente do observado para a reação de hidrólise alcalina, não é observado a diminuição da absorvância uma vez que a hidrólise espontânea dos organofosforados, normalmente é muito mais lenta que a hidrólise alcalina.

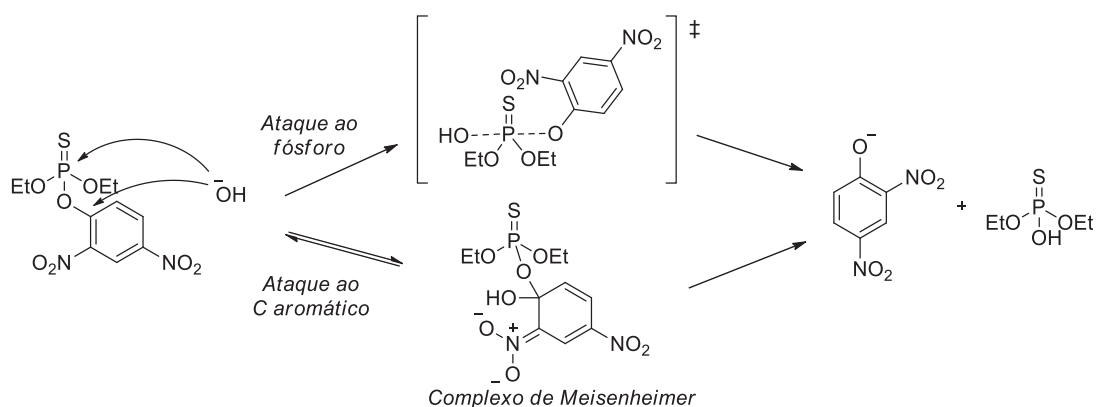
Figura 81 - Perfil cinético em 250 nm para a (A) hidrólise alcalina (NaOH 0,05 mol⁻¹) do DEDNPTP (3,3x10⁻⁵ mol L⁻¹) e para a (B) hidrólise espontânea do DEDNPTP (3,3x10⁻⁵ mol L⁻¹, pH 7,14; tampão fosfato 0,01 mol L⁻¹) à 25 °C.



Fonte: O autor (2021)

Uma das possibilidades de reação que podem estar ocorrendo paralelamente é a substituição nucleofílica aromática (Figura 82), onde a espécie A, proposta no estudo cinético (Figura 80), seria o complexo de Meisenheimer. No caso da reação com os íons hidroxila a substituição nucleofílica aromática levaria aos mesmos produtos de ataque ao fósforo, e estaria condizente com a observação dos espectros de UV-Vis, que indicam a formação de apenas um produto, o 2,4-dinitrofenol. Na literatura os estudos com o DEDNPTP mostram que em reações com nucleófilos como organotiois, aminas e piridinas a substituição nucleofílica aromática é um dos caminhos reacionais principais,^{23,110} sugerindo que esse possa ser um caminho favorecido com outros nucleófilos. Entretanto para a determinação desse caminho reacional mais estudos se fazem necessários.

Figura 82 - Proposta de caminhos reacionais para a hidrólise alcalina do DEDNPTP

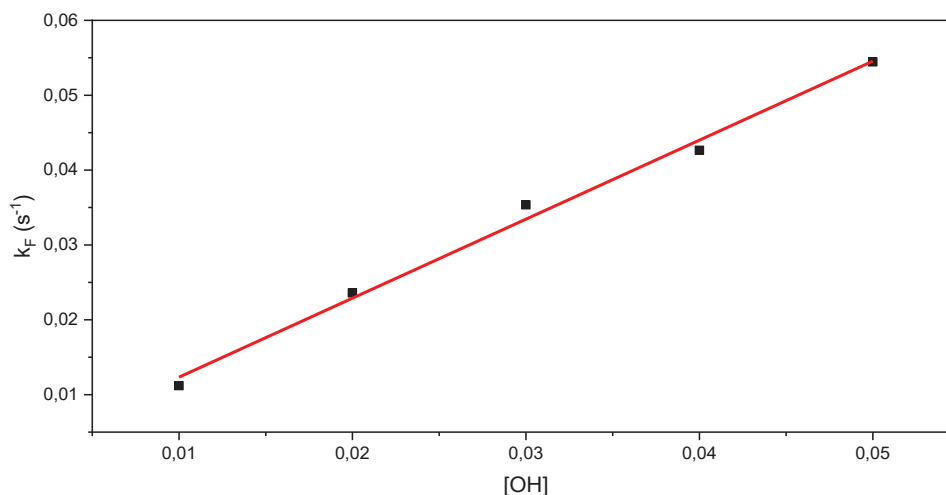


Fonte: O autor (2021)

Para a determinação da constante de velocidade de segunda ordem do DEDNPTP foram utilizados os valores de k_F (s⁻¹), uma vez que esses valores variaram linearmente com a concentração de íons hidroxila (Figura 83) e apresentaram valores

mais altos em relação a k_{Car} , dentro da faixa esperada para a respectiva reação de hidrólise alcalina.

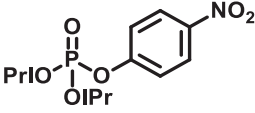
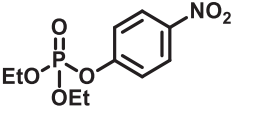
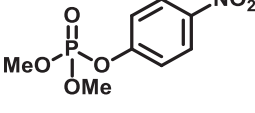
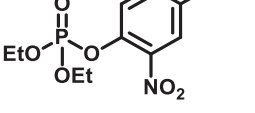
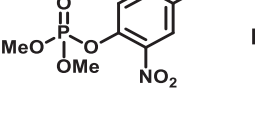
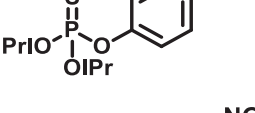
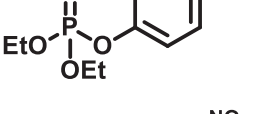
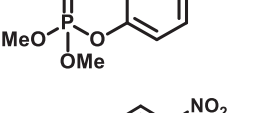
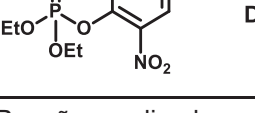
Figura 83 - Perfil de constante de velocidade (k_2) versus concentração de NaOH (0,01 a 0,05 mol L⁻¹) para a hidrólise alcalina do DEDNPTP ($3,3 \times 10^{-5}$ mol L⁻¹) em 400nm e 25 °C, ajustado com a Equação 7



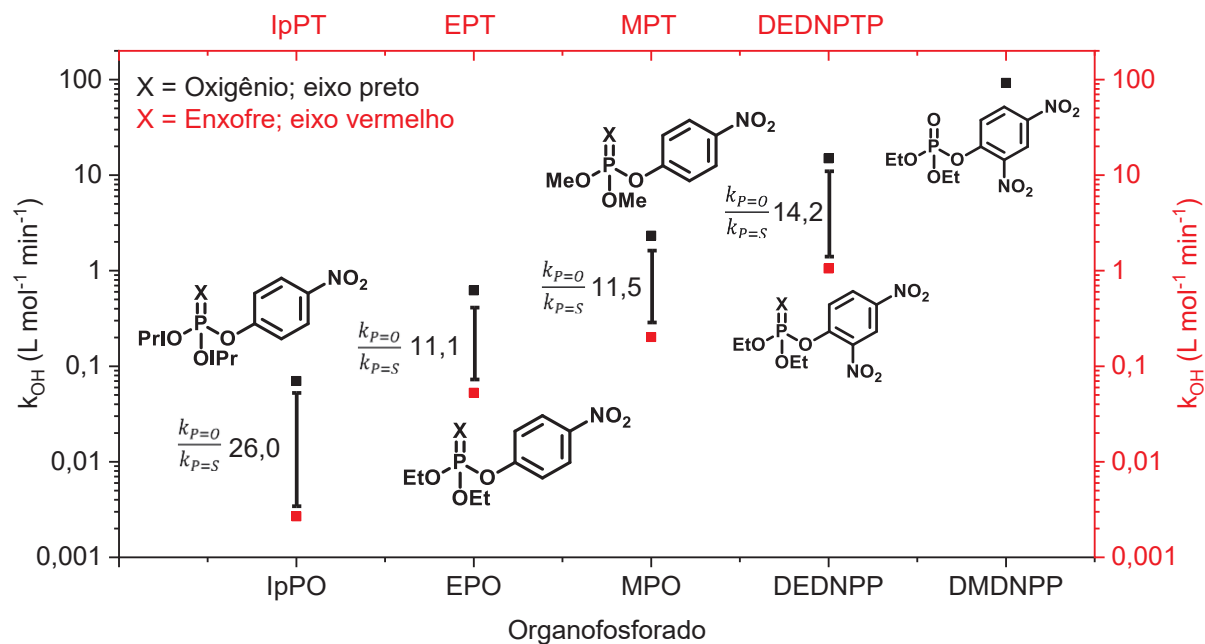
Fonte: O autor (2021)

A Tabela 5 apresenta os valores de constante k_{OH} obtidos juntamente com a comparação das estruturas envolvidas nas reações, sendo os dados para o DEDNPP e IpPO obtidos da literatura.^{108,111} As razões entre as constantes de velocidade (P=O/P=S) evidenciam que o enxofre reduz a velocidade das reações de hidrólise (*thio effect*), dentro da faixa esperada, já descrita na literatura.²⁰ A Figura 84 apresenta os valores de *thio effect* para 4 pares de compostos organofosforados determinados nesse trabalho. Além disso, podemos observar que ordem de reatividade relacionada aos grupos espectadores é -OMe>-OEt>-OiPr e pode estar relacionada ao efeito indutivo sobre o átomo de fósforo que segue tendência inversa a de reatividade, isto é quanto maior o efeito indutivo sobre o átomo de fósforo menos susceptível a hidrólise ele será. Ainda, a variação do grupo de saída do 4-nitrofenol para o 2,4-dinitrofenol também varia sensivelmente a reatividade, quando comparamos os pares DEDNPP/EPO e DEDNPTP/EPT as reações de hidrólise alcalina são 24 e 19 vezes mais rápidas, respectivamente, relacionada ao pK_{aH} do grupo de saída, onde o 2,4-dinitrofenol é melhor grupo de saída em relação ao 4-nitrofenol.

Tabela 5 – Constantes de segunda ordem k_{OH} ($L mol^{-1} min^{-1}$) para hidrólise alcalina dos organofosforados e comprimentos de onda de absorção máxima para reagentes e produtos na espectroscopia de UV-Vis

Organofosforado X= O ou S	k_{OH}^a ($L mol^{-1} min^{-1}$)	Comprimento de onda UV (max).	
		Reagente	Produto
 IpPO ^b	0,07 ¹¹¹	---	400 nm
 EPO	0,62	274 nm	400 nm
 MPO	2,32	272 nm	400 nm
 DEDNPP ^b	15,0 ¹⁰⁸	---	360 nm; 400 nm
 DMDNPP	92,4	258 nm	360 nm; 400 nm
 IpPT	2,68x10 ⁻³	277 nm	400 nm
 EPT	5,27x10 ⁻²	277 nm	400 nm
 MPT	0,20	275 nm	400 nm
 DEDNPTP	1,05	260 nm	360 nm; 400 nm

^aReações realizadas em água à 25 °C. ^bDados do DEDNPP e IpPO obtidos da literatura.

Figura 84 - *Thio effect* nas reações de hidrólise alcalina de organofosforados

Fonte: O autor (2021)

Observando a diferença de reatividade entre as estruturas dos organofosforados emerge a questão: quais são os fatores que determinam a reatividade dos organofosforados frente as reações de hidrólise alcalina? Uma das formas de racionalizar a reatividade dos compostos é a partir da LFER de Brønsted. Diversas reações já foram analisadas utilizando essa relação, conforme citado na introdução. Essa relação é, muitas vezes, válida quando se analisa o pK_a dos grupos abandonadores. Entretanto, o uso da relação de Brønsted apresenta certa limitação: é necessário variar apenas um grupo por vez para cada um dos *plots* desejados. Isto é, se fixa o nucleófilo e o grupo de espectador para se avaliar o efeito do grupo abandonador e se fixa o grupo espectador e o grupo abandonador para se avaliar o nucleófilo e assim por diante.

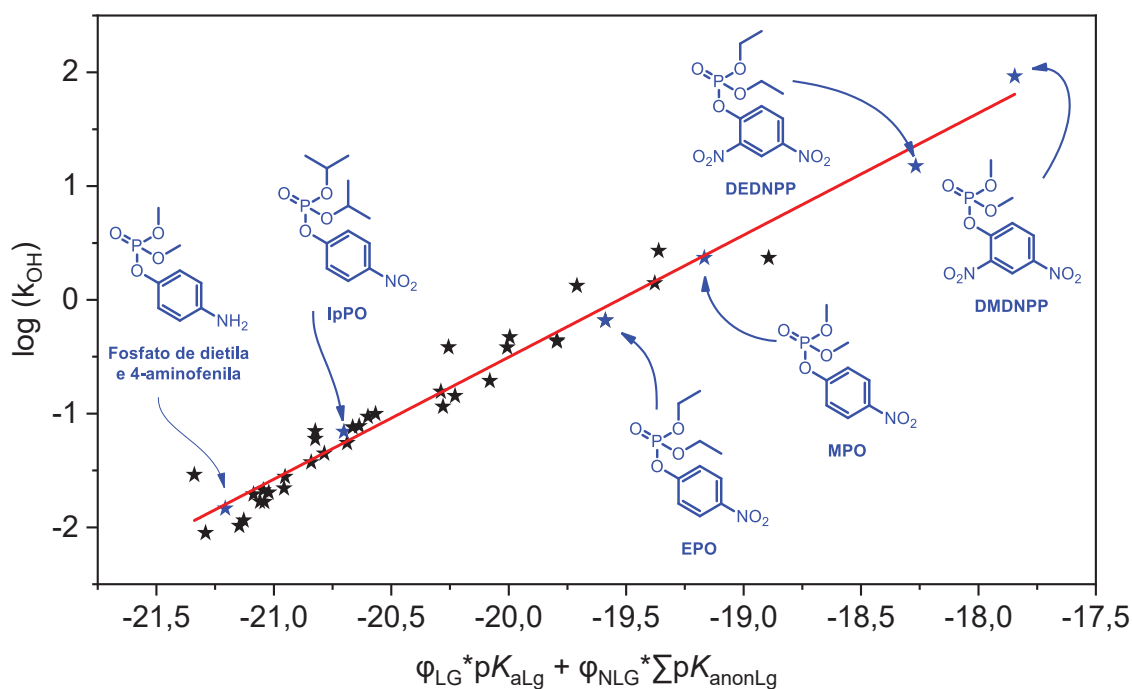
Existiria alguma forma, então, de se avaliar mais de um efeito em um único gráfico? Como forma de avaliar essa possibilidade foram utilizados os valores de k_{OH} apresentados na Tabela 5 para os organofosforados com ligações P=O e P=S, obtidos nesse trabalho, conjuntamente com dados descritos na literatura. Para os fosfatos foram incluídos o fosfato de metila, etila e 4-nitrofenila, fosfato de diisopropila e 4-nitrofenila e fosfato de metila, isopropila e 4-nitrofenila,¹¹¹ a série de 27 organofosforados estudados por Ginjaar,¹⁶ e os descritos por Ba-Saif.⁴² Para o caso dos tiofosfatos, além dos determinados experimentalmente, foram adicionados os

dados para a fenitrotona¹¹² e uma série de tiofosfatos descritos por Edwards¹¹³. Assim foi proposta uma nova relação que será denominado como relação de *Brønsted composta*. Essa equação (9) engloba, ao mesmo tempo, o efeito dos grupos abandonadores (pK_a^{Lg}) e espectadores (pK_a^{nonLg}). Como, para o caso dos fosfatos e tiofosfatos, existem dois grupos espectadores o termo relacionado a ele foi incluído como o somatório dos pK_a^{nonLg} desses grupos. As constantes φ_{LG} e φ_{NLG} são os fatores que expressam a magnitude da influência de cada um dos grupos na reatividade, do grupo que é clivado (*i.e* grupo de saída), e dos grupos que se mantém ligados ao fósforo (*i.e*. grupos espectadores).

$$\log k_{OH} = \varphi_{LG} * pK_a^{Lg} + \varphi_{NLG} * \sum pK_a^{nonLg} + C \quad \text{Equação 9}$$

A relação proposta foi testada para os dois conjuntos de dados, com os grupos P=O e P=S. Para os fosfatos, a regressão multilinear se adequou bem aos dados (Figura 85). Podemos observar que a equação proposta depende linearmente das duas variáveis, sugerindo que cada um dos fatores (grupo de saída e grupo espectador) são aditivas e interferem pouco entre si. Foram obtidos os valores -0,514 ($\pm 0,014$) para a constante φ_{NLG} e -0,463 ($\pm 0,029$) para a constante φ_{LG} , com um coeficiente de correlação de 0,967. Devemos notar que foram incluídos dados da literatura onde os organofosforados, fosfatos de dietila e arila apresentavam substituintes na posição orto do anel arílico, E ainda assim o gráfico apresentou boa linearidade, sem que nenhum ponto apresentasse grande discrepância. Ainda, devemos notar que ao fazermos o *plot* de Bronsted dos grupos espectadores (apêndice I) com os organofosforados P=O, que tem o grupo de saída 4-nitrofenol, o valor obtido para β_{Lg} -0,450, sendo virtualmente o mesmo obtido no ajuste multilinear do Bronsted composto para a constante relacionada ao grupo espectador (-0,463). Fato que corrobora com a proposta que é possível avaliar os parâmetros do grupo abandonador e espectador simultaneamente.

Figura 85 - Relação de Brønsted composta para hidrólise alcalina de organofosforados (P=O) em água a 25 °C para os fosfatos estudados nesse trabalho combinados com dados da literatura.^{16,42,111} Algumas estruturas estão representadas para facilitar compreensão.



Fonte: O autor (2021).

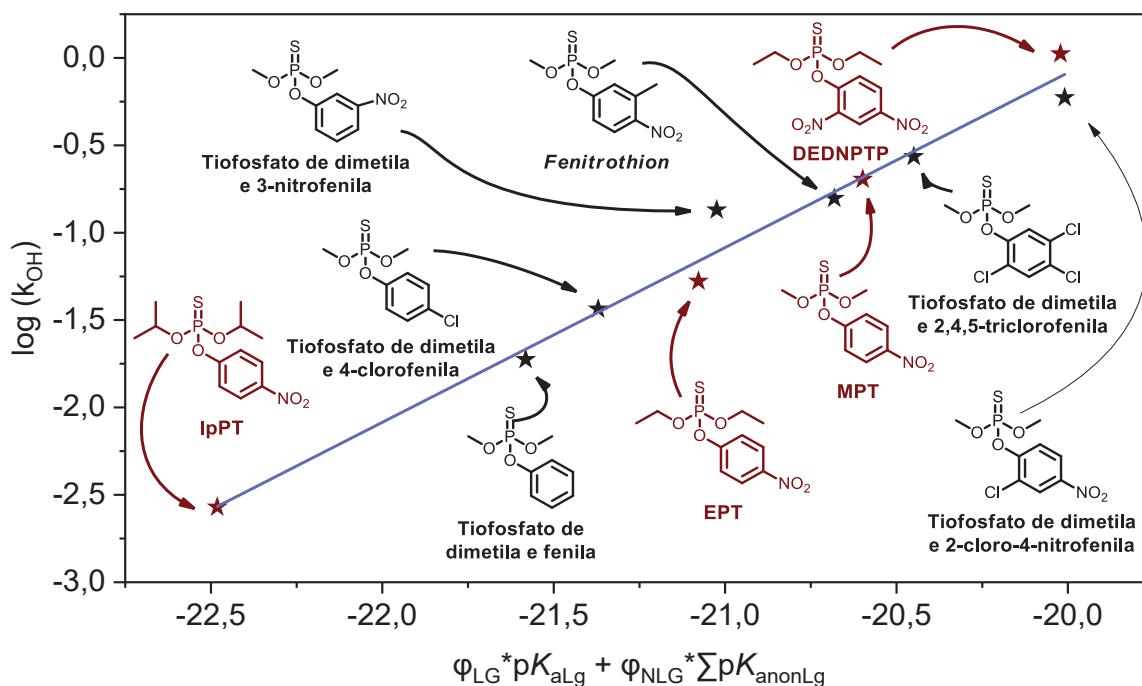
Para os tiofosfatos observamos que os dados também se ajustaram a equação proposta (Figura 86) e os valores foram de $-0,346 (\pm 0,024)$ e $-0,584 (\pm 0,042)$ para ϕ_{LG} e ϕ_{NLG} , respectivamente, com um coeficiente de 0,992 (Figura 86). É necessário notar que, assim como para os organofosforados P=O, para o caso dos organofosforados MPT, EPT e IpPT que tem o mesmo grupo de saída, se realizado o *plot* de Brønsted para os grupos espectadores (Apêndice I) é obtido virtualmente o mesmo valor ($-0,572$) que o obtido no ajuste multilinear ($-0,584$), mais uma vez corroborando com a nova equação proposta.

Comparando os constantes para as reações com P=O e P=S o efeito do grupo de saída (ϕ_{LG}) foi menor do que o registrado para os fosfatos, evidenciando que o átomo de enxofre foi capaz diminuir a sensibilidade do grupo de saída na cinética da hidrólise alcalina dos tiofosfatos. Assim, tornando a dependência da constante de velocidade em relação a esse grupo menor.

O sinal negativo obtido para ambas as constantes em ambos os casos (P=O e P=S) reflete que quanto maior o pK_{aLg} e $pK_{a^{nonLg}}$ menos reativo será o éster, comportamento já esperado, uma vez que quanto maior o pK_a , pior grupo de saída esse grupo se torna. Para o caso dos grupos espectadores, quanto maior o pK_a do

grupo melhor indutor de elétrons ele será, assim, diminuindo a eletrofilicidade do fósforo e, conseqüentemente, sua reatividade.

Figura 86 - Relação de Brønsted composta para hidrólise alcalina de organofosforados (P=S) em água a 25 °C para os fosfatos estudados nesse trabalho (em vermelho) combinados com dados da literatura (em preto).^{112,113}



Fonte: O autor (2021).

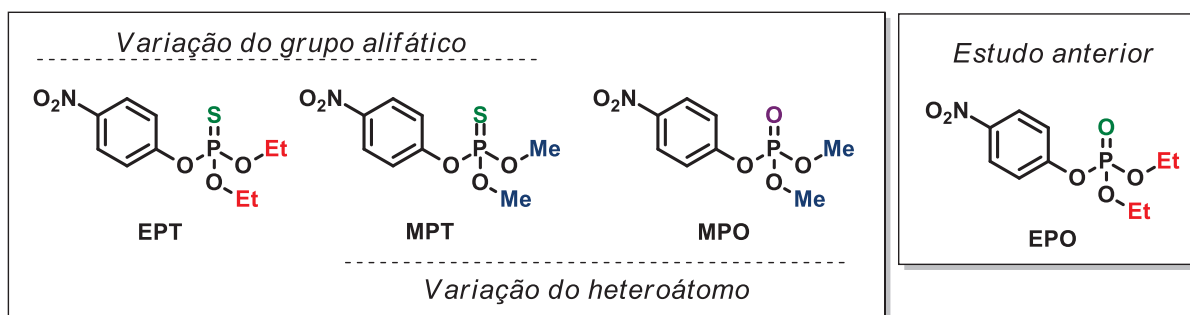
As constantes de ϕ_{LG} e ϕ_{NLG} obtidas estão relacionados à magnitude da influência para os grupos abandonadores e grupos espectadores, respectivamente. Os valores para as constantes sugerem que o efeito do grupo abandonador e do grupo espectador tem magnitude semelhante, ou seja, a constante de velocidade da reação é afetada pelas mudanças de ambos os grupos. O uso do termo “espectador” está incorreto para ambas as classes de organofosforados, uma vez que o uso do termo espectador subentende que esse grupo não influencia na reação, o que a relação de *Brønsted composta* mostra ser incorreto. Ainda a linearidade dos *plots* de Brønsted compostos pode ser relacionada a um mecanismo de reação concertado, uma vez que é comum o mecanismo de adição-eliminação levar a uma “quebra” da linearidade, relacionada a mudança da etapa determinante de velocidade, entretanto essa análise deve ser feita com cautela e cercada de mais evidências. A faixa de quais valores de pK_a^{nonLg} para o qual a relação é válida ainda não está determinado, visto que a faixa avaliada é pequena para os grupos espectadores. Esse modelo, como uma ampliação da conhecida relação de Brønsted, pode ser tornar uma interessante ferramenta de previsão de reatividade dos organofosforados podendo ser incluído o pK_a^{Nu} dos

nucleófilos, a tornando uma relação ainda mais geral, sendo avaliado três fatores ao mesmo tempo (nucleófilo, grupo de saída e grupo espectador). Ainda devemos observar que a presença dos grupos espectadores é uma particularidade estrutural dos ésteres de fosfato, uma vez que para os ésteres carboxílicos não existe a presença desses grupos.

4.2.2 Reação entre o IMZ e os organofosforados MPT, EPT e MPO

Para o estudo dos efeitos das mudanças estruturais nos organofosforados (Figura 87) estudou-se a reação do IMZ com os pesticidas organotiofosforados MPT, EPT, no qual variou-se o grupo alifático. Estudou-se também as reações do IMZ com o MPO análogo de oxigênio do MPT, para avaliar o efeito do heteroátomo. O EPO, análogo de oxigênio do EPT já foi estudado anteriormente em reações com o IMZ.⁴³ Foi escolhido o IMZ, sem substituições, para a investigação dessas reações para avaliar com maior facilidade o efeito do substituintes nos organofosforados.

Figura 87 - Efeitos do substituinte alifático do organofosforado e do heteroátomo em reações com o IMZ avaliadas nesse trabalho.

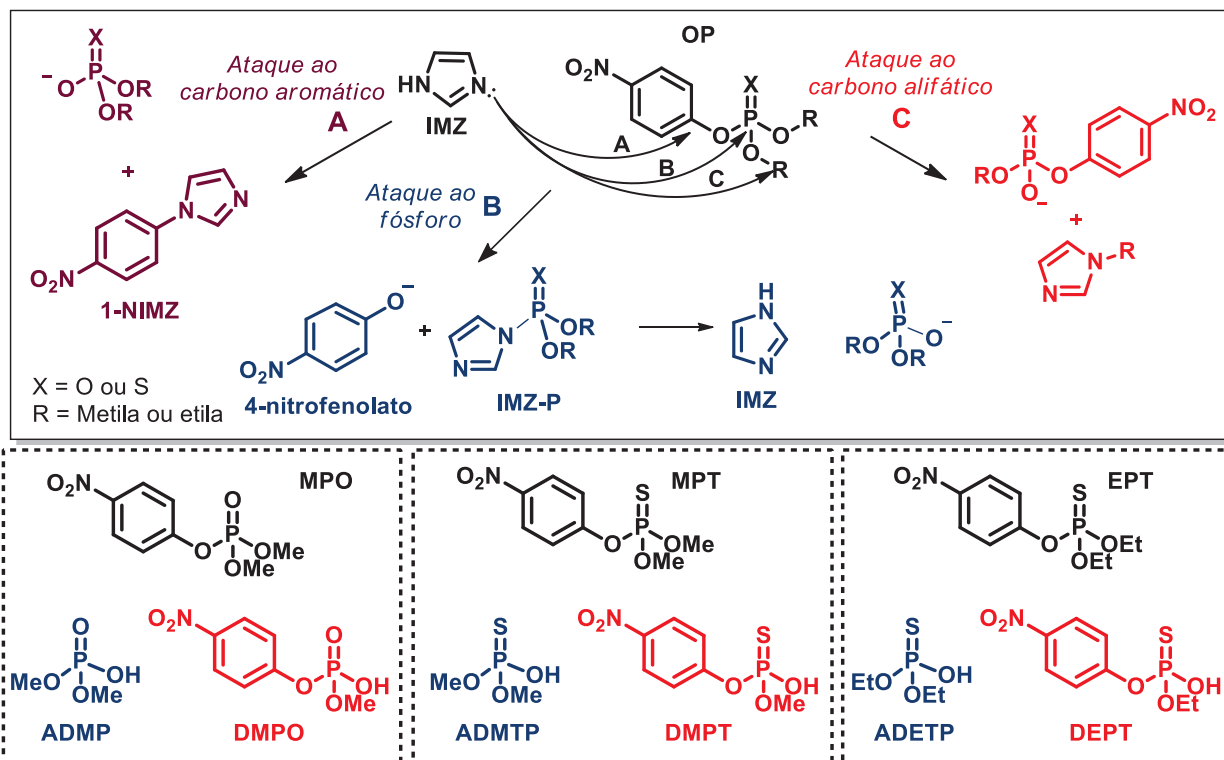


Fonte: O autor (2021)

Os ésteres (tio)fosfóricos comumente apresentam três centros eletrofílicos, o átomo de fósforo, o carbono alifático e o carbono aromático (Figura 88). No caminho A, o IMZ ataca o carbono aromático havendo a formação do produto 1-NIMZ. No caminho B o IMZ ataca o átomo de fósforo central, havendo a liberação do 4-nitrofenol e um intermediário fosforilado, que de forma subsequente é hidrolisado. Por fim, no caminho C o IMZ ataca o carbono alifático, formando o 1-alkilimidazol e o OP desalquilado. Dentre os caminhos possíveis, o preferível é o caminho B, de ataque ao fósforo pois leva a um intermediário imidazoil fosforilado que é instável, sendo facilmente hidrolisado, regenerando o IMZ ao meio reacional. Esse caminho ainda leva a produtos menos tóxicos que seus precursores. O ataque ao carbono aromático (caminho A) leva ao (tio)fosfato de dialquila, de menor toxicidade em relação ao

precursor, entretanto o IMZ forma um produto aromático estável (1-NIMZ), não regenerando o IMZ ao meio reacional, sendo assim um caminho não desejado. Por fim o caminho C ao carbono alifático leva ao IMZ alquilado e um produto fosforilado de relativa toxicidade, sendo também um caminho indesejado do ponto de vista da neutralização da toxicidade dos pesticidas.

Figura 88 - Possíveis reações entre o IMZ e os organofosforados



Fonte: O autor (2021).

4.2.2.1 Estudo cinético por espectroscopia de UV-Vis

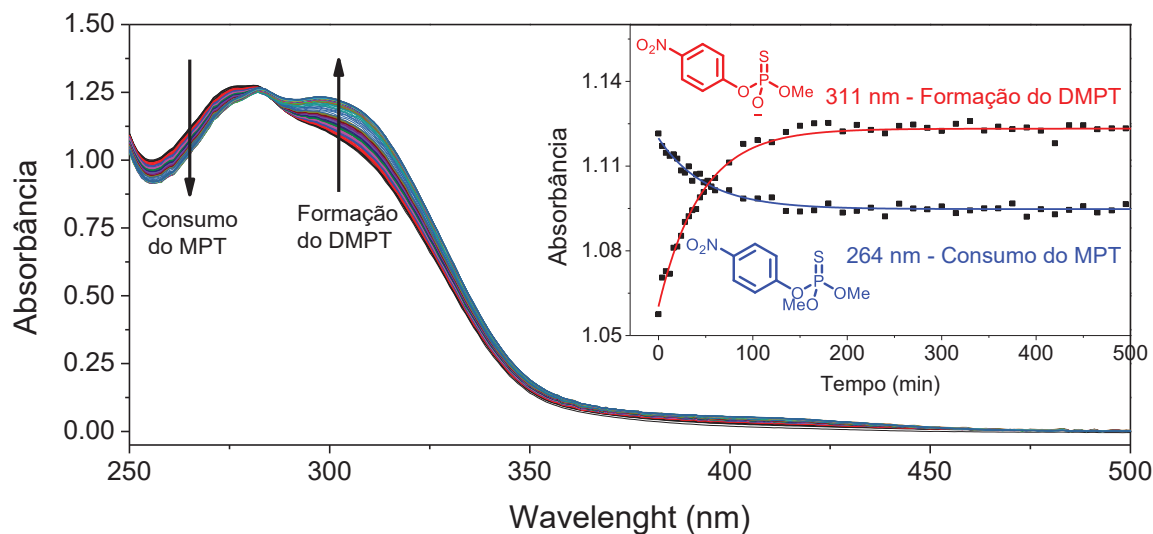
Os espectros UV-Vis das reações do IMZ com os organofosforados MPT e o EPT (P=S) e MPO (P=O) (Figura 89, Figura 91 e Figura 92) foram analisados buscando verificar se a reação se procede de acordo com algum dos caminhos propostos. Podemos observar que a banda do MPT (275 nm), do EPT (277 nm) e MPO (272 nm) não estão bem definidas, diferente do observado para a reação de hidrólise alcalina. Esse fato está relacionado ao IMZ, que absorve na região do ultravioleta, assim se sobrepondo as bandas desses reagentes. Com relação a reação, podemos observar nos espectros na região de absorção do MPT, EPT e MPO (abaixo de 277 nm), que ocorre a diminuição da intensidade dessas bandas, referentes ao consumo do reagente. Na região acima de 275 nm, com máximo ocorrendo em 311nm,

observamos o aumento da intensidade da banda nessa região, para as três reações. Ainda, para o caso da reação do MPO e EPT observamos também o aumento da intensidade da banda em 400 nm, referente ao produto 4-nitrofenolato.

O aumento em 311 nm sugere que um dos caminhos A ou C (Figura 88) pode estar ocorrendo de forma majoritária, já a região dos 400 nm, caracterizada pelo aparecimento do produto 4-nitrofenol (referente ao caminho B, ataque ao fósforo) sofre alteração muito discreta para o caso da reação do MPT com o IMZ e aumentos aparentes, mas poucos pronunciados no caso das reações com o EPT e MPO. Essa observação, nos faz descartar que o ataque ao fósforo está ocorrendo de forma majoritária para os três casos, (vide reação de hidrólise alcalina onde o 4-nitrofenol é o único produto). Como será visto mais à frente o aumento em 311 nm está relacionado ao caminho C, o ataque ao carbono alifático, não usual para a química do IMZ. Na literatura está descrito que os organofosforados DEPT (294 nm),¹¹⁴ DMPO (286 nm),¹¹⁵ DEPO (287 nm),¹¹⁵ produtos advindos da rota B, para os organofosforados EPT, MPO e EPO tem o máximo de absorvância deslocados para regiões de menor energia no espectro de UV-vis em relação aos seus precursores. De acordo com o observado durante as análises de UV-vis para as reações desses organofosforados com o IMZ. Um dos poucos relatos descritos na literatura mostra que o 1-MEI em reação com o MPT também ataca o carbono alifático, entretanto a reação é conduzida em solvente orgânico.⁸⁶

Para o caso da reação do IMZ com o MPT, quando plotados os gráficos de variação de absorvância (311nm e 264 nm) *versus* o tempo são obtidas curvas que seguem perfis de primeira ordem. A variação da absorvância em 400 nm foi menor que 0,03, mostrando que a contribuição do ataque do IMZ ao fósforo é pouco significativa. No *insert* da Figura 89 estão apresentados os perfis cinéticos obtidos em 311 nm e 264 nm para a reação realizada em pH 8,97, ajustadas com as equações de primeira ordem (equações 3 e 4). De forma análoga foram realizadas cinéticas na faixa de pH entre 6 e 9, com as constantes de velocidade apresentadas em um perfil de pH (k_{obs} versus pH), discutidas na sequência.

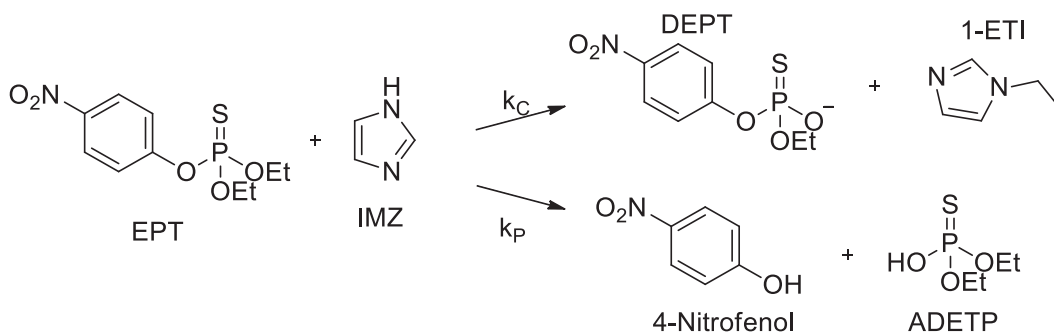
Figura 89 - Espectros sucessivos da reação IMZ 1 mol L⁻¹ com MPT (2,0x10⁻⁵ mol L⁻¹), pH 8,97 e 60°C conjuntamente com os perfis cinéticos em 264 e 311 nm ajustados com as equações 3 e 4



Fonte: O autor (2021).

Já para o caso da reação do EPT com o IMZ os perfis cinéticos obtidos para o consumo do reagente (275 nm) foram típicos de primeira ordem e ajustados com a equação 10. Foram observados também perfis de primeira ordem para a formação de produtos em 310 e 400 nm. Entretanto, como há dois caminhos reacionais ocorrendo de forma concomitante (Figura 90; produtos gerados em 310 e 400 nm), se faz necessário um novo conjunto de equações para realização dos ajustes, considerando as reações paralelas (Dedução apresentada no Apêndice I). Devido a necessidade da inclusão do termo de absorvidade molar para o ajuste das curvas de produto (Equação 11), apenas a curva cinética de formação do produto 4-nitrofenol foi ajustada.

Figura 90 - Esquema cinético para a reação do EPT com o IMZ, considerando as reações paralelas



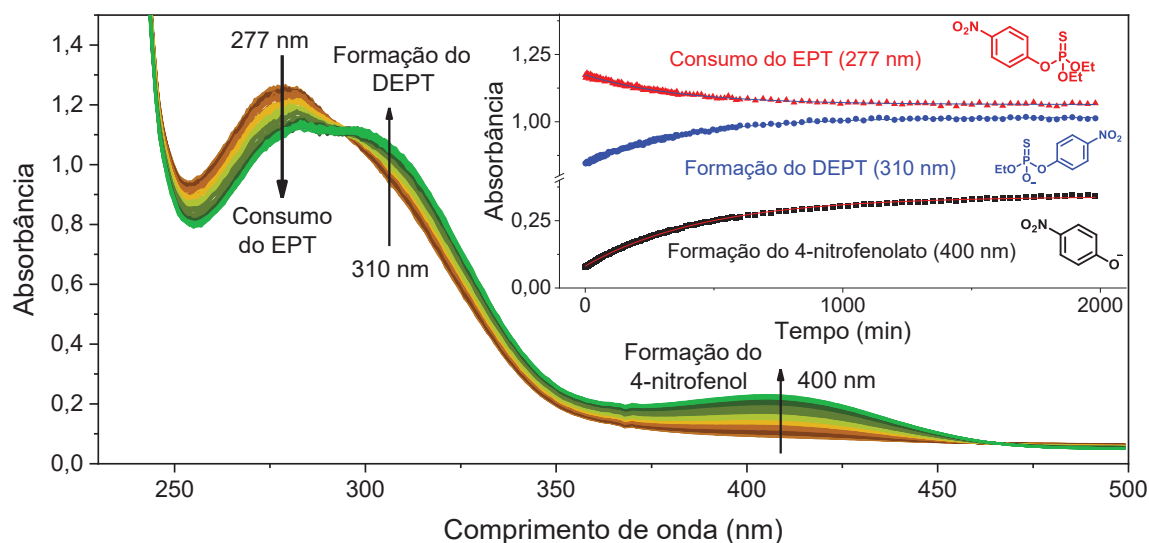
Fonte: O autor (2021)

$$[A_R] = -([A_0] - [A_i])(e^{-(k_C+k_P)t}) + [A_i] \quad \text{Equação 10}$$

$$[A_{Prod}] = (\epsilon \frac{k_P}{k_T} * [OP]_0)(1 - e^{-(k_C+k_P)t}) + A_0 \quad \text{Equação 11}$$

Sendo $[A_R]$ = absorvância do reagente no tempo “t”, $[A_0]$ = absorvância inicial, $[A_i]$ = absorvância ao final da reação, t = tempo, k_C = constante de velocidade de ataque ao carbono, k_P = constante de velocidade do ataque ao fósforo, k_{C+P} = soma de k_C+k_P e ϵ = absorvidade molar do produto 4-nitrofenol.

Figura 91 - Sequência de espectros UV-Vis para a reação do IMZ ($0,75 \text{ mol L}^{-1}$) com EPT ($6,8 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$), pH 8,21 e 70°C conjuntamente com os perfis cinéticos em 275, 310 e 400 nm, ajustados com as equações 10 e 11



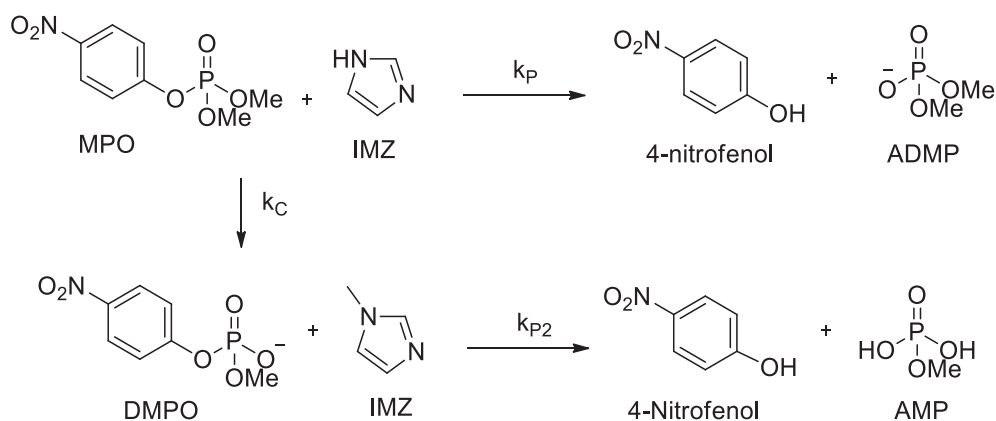
Fonte: O autor (2021)

Assim, o perfil cinético obtido no UV-vis sugere que diferente do observado para a reação do IMZ com o MPT, a quantidade de 4-nitrofenolato gerada na reação com EPT é significativa. A absorvância medida ao final da reação foi de 0,23, sendo o que a absorvância esperada seria de 1,12 (considerando a absorvidade molar da espécie desprotonada),¹¹⁶ caso o ataque ao fósforo fosse o único caminho reacional. De forma similar, para o caso da reação do MPO com o IMZ a formação do produto 4-nitrofenol é significativa (absorvância de 0,22 ao final da reação) e ao mesmo tempo observamos a variação em 310 nm, referente ao aparecimento do DMPO (Figura 93). A formação do produto DMPO em 310 nm, foi inesperada uma vez que tipicamente o IMZ ataca o átomo de fósforo nos organofosforados (P=O), o que levaria a uma absorvância muito mais expressiva nessa região. Todavia o ataque ao carbono alifático já foi descrito na literatura para a reação do IMZ com o MPO.¹¹⁷

Para o caso do perfil de decaimento do reagente (275 nm) da reação do MPO com o IMZ foi observado um perfil cinético de primeira ordem. Entretanto, para os produtos, os perfis observados são mais complexos. Sendo observado, com clareza,

no perfil de 400 nm um segundo aumento, sugerindo que o diester DMPO também está sendo clivado, liberando uma molécula de 4-nitrofenol. Sendo então, deduzido um novo conjunto de equações para o ajuste dos perfis, baseado no esquema reacional abaixo, Figura 92.

Figura 92 - Esquema cinético para a reação do MPO considerando as reações paralelas e consecutiva



Fonte: O autor (2021)

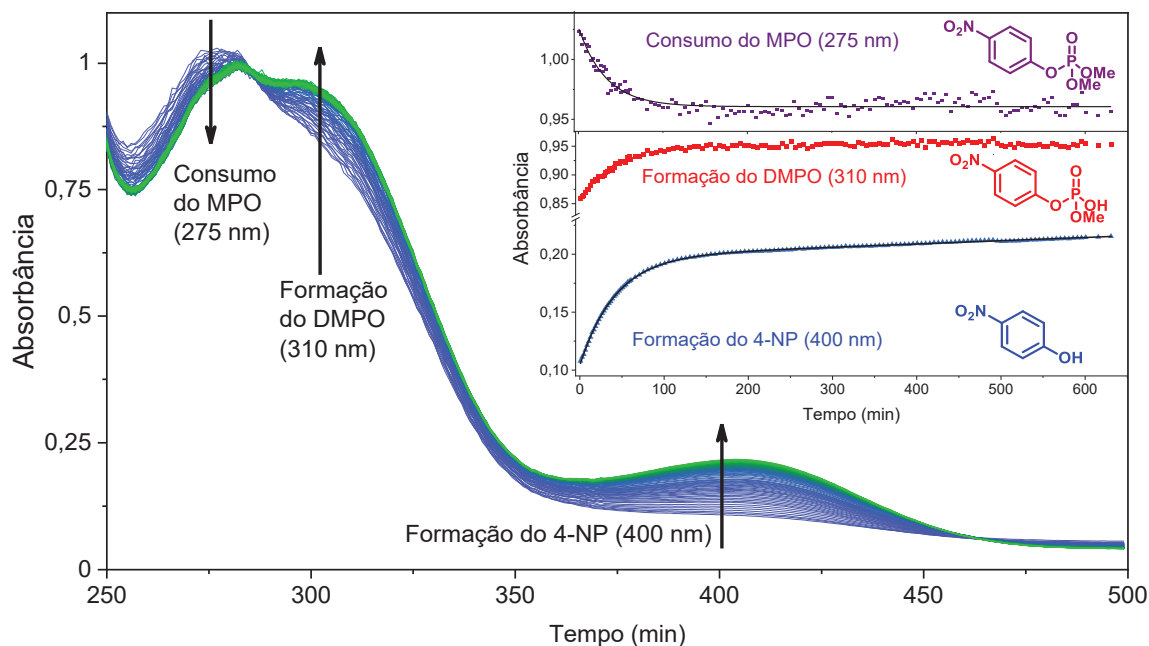
A equação (12) leva em consideração a formação do 4-nitrofenol por dois caminhos reacionais, a clivagem direta do MPO (constante de velocidade k_p) e *via* clivagem do diester DMPO (constante de velocidade k_{p2}). A equação deduzida descreveu bem os dados experimentais, de acordo com o modelo proposto permitindo o cálculo da constante de velocidade em todas as condições de pH estudadas.

$$\text{Abs}_{[C]} = (\text{Abs}_{[C]\infty} - A_0) \left(\frac{k_c e^{-t(k_c + k_{p2})} - k_c}{-k_c - k_{p2}} + \frac{k_p * k_{p2}}{k_p - k_c - k_{p2}} \left[\frac{e^{-t(k_c + k_{p2})} - 1}{-k_c - k_{p2}} \right] - \frac{k_p * k_{p2}}{k_p - k_c - k_{p2}} \left[\frac{e^{-tk_p} - 1}{-k_p} \right] \right) + A_0$$

Equação 12

Onde: $\text{Abs}_{[C]}$ = absorvância do produto em determinado tempo, $\text{Abs}_{[C]\infty}$ = absorvância em tempo infinito, k_p = constante de velocidade da conversão direta do OP em 4-nitrofenol, k_c = constante de velocidade da conversão do OP em intermediário reativo e k_{p2} = constante de velocidade da conversão do intermediário em 4-nitrofenol, t = tempo e A_0 = absorvância inicial.

Figura 93 - Sequência de espectros UV-Vis para a reação do IMZ ($0,75 \text{ mol L}^{-1}$) com MPO ($6,57 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$), pH 8,27 e $60 \text{ }^\circ\text{C}$ conjuntamente com os perfis cinéticos em 275, 310 e 400 nm.



Fonte: O autor (2021)

A partir desses resultados, foram realizadas reações do IMZ com o MPT, o EPT e MPO na faixa de pH de 6 a 9 sendo que os perfis espectrais obtidos no UV-Vis foram semelhantes em todas as condições, *i.e.* a reação se procedeu com a formação dos mesmos produtos em todas as condições de pH. Os perfis de pH *versus* constante de velocidade foram obtidos considerando a constante de consumo do reagente, que incluem os caminhos de ataque ao fósforo e ao carbono alifático. Para o caso da reação com o MPO, onde foi observado que o diéster formado reage novamente essa reação não está considerada no perfil de pH, devido aos baixos valores de constante de velocidade obtidos para esse caminho reacional, na ordem de 10^{-6} min^{-1} .

Os perfis observados foram típicos de reações nucleofílicas, onde a constante de velocidade aumenta de forma concomitante com o aumento do pH da solução. Como o pK_{aH} para o IMZ tem valor próximo a 7 a $25 \text{ }^\circ\text{C}$ (sendo que o mesmo varia de acordo com a variação de temperatura) o perfil obtido indica que a espécie neutra é responsável por promover a reação.^{6,25} Os perfis de pH para as reações do MPT, EPT e MPO foram ajustados considerando o k_{obs} é a composição entre a hidrólise espontânea (k_0) e a reação com o nucleófilo (k_N) nesse caso a concentração do derivado de IMZ [Nu] desprotonado é dada pela equação de equilíbrio termodinâmico,

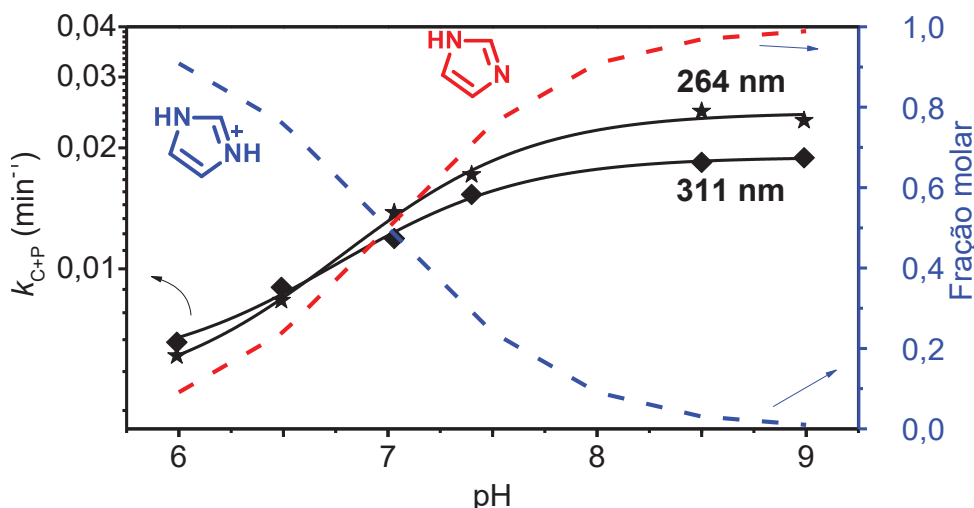
o K_a , dependente do pH). Equação 13, dedução descrita em trabalho anterior do grupo.⁴⁶

$$k_{c+p} = k_0 + k_N[Nu] \frac{K_a}{K_a + 10^{-pH}} \quad \text{Equação 13}$$

Onde k_{obs} = constante de velocidade considerando as reações no átomo de fósforo e de carbono, k_0 = constante de velocidade para a hidrólise espontânea, k_N = constante de velocidade para a reação nucleofílica, $[Nu]$ = concentração do nucleófilo, K_a = constante de equilíbrio ácido-base do nucleófilo, pH = potencial hidrogeniônico.

Para a reação com o MPT foram obtidos os valores de k_N de $1,9 \times 10^{-2} \text{ L mol}^{-1} \text{ min}^{-1}$ e $1,3 \times 10^{-2} \text{ L mol}^{-1} \text{ min}^{-1}$ a partir dos dados obtidos nos comprimentos de onda de 264 e 311 nm, respectivamente (Figura 94). Os valores próximos de k_N obtidos sugerem que a reação avaliada é a mesma. Ou seja, o reagente MPT é consumido e forma o ácido metil 4-nitrofenil tiofosfórico (DMPT), produto do ataque ao carbono alifático. A compreensão do porquê o carbono alifático é o centro eletrofílico é preferido se faz importante, uma vez que o IMZ é conhecido por, comumente, atacar o átomo de fósforo. Os ajustes mostraram que o valor de pK_{aH} para o IMZ é de 6,70, de acordo com a literatura onde está descrito que para o IMZ o valor de pK_{aH} decresce com o aumento da temperatura.^{87,88} Ainda a estimativa de constante de velocidade para a hidrólise espontânea para o MPT ($3 \times 10^{-6} \text{ min}^{-1}$)⁸⁹ evidencia que a reação é bastante efetiva, com a reação com o IMZ sendo mais rápida na ordem de 10^5 vezes.

Figura 94 - Perfil de pH para a reação do IMZ 1 mol L^{-1} com MPT ($2,0 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$), à 60°C ajustado com a equação 13, conjuntamente com a fração molar das espécies do IMZ em relação ao pH

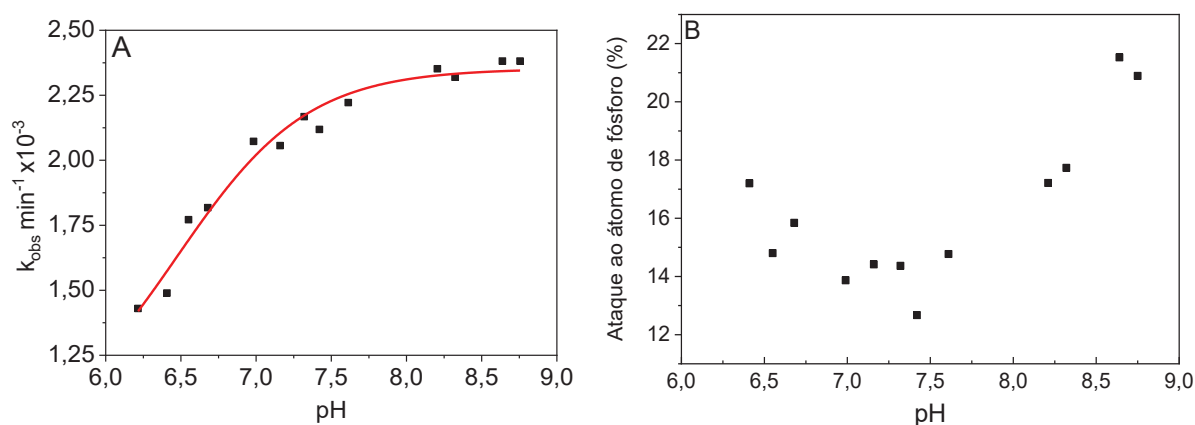


Fonte: O autor (2021).

Para a reação do IMZ com o EPT as constantes de velocidade foram obtidas a partir dos ajustes dos perfis em 270 nm de consumo do reagente, uma vez que a reação ocorre por dois caminhos, o ataque ao fósforo e ao carbono. O perfil de pH (Figura 95A) foi ajustado com a equação 13, onde foi obtido o valor da constante de velocidade de segunda ordem que combina as reações nucleofílicas ao fósforo e ao carbono alifático (k_N $3,0 \times 10^{-3} \text{ mol.L}^{-1}.\text{min}^{-1}$) a 70 °C. As curvas cinéticas obtidas à 400 nm tiveram os dados ajustados com a equação 11, considerando as reações que ocorrem paralelamente, o ataque ao fósforo e ao carbono alifático (k_p ; perfil de pH apresentado no apêndice I). A partir da razão entre a constante referente ao ataque ao fósforo (k_p) em relação à constante de consumo total (k_{p+c}) foi determinada a proporção entre os caminhos reacionais (razão entre k_p e k_c ; Figura 95B). A proporção entre os caminhos, calculados pela razão entre as constantes é condizente com o calculado utilizando a absorbância final do produto 4-nitrofenol (espectros finais apresentados no apêndice I). A porcentagem de ataque ao fósforo ao ser plotada em relação ao pH nos evidencia que os caminhos são dependentes do pH, sendo um indício de que elas podem ser moduladas por essa condição.

Ainda é possível observar que a reação do IMZ com o EPT é 10^4 vezes mais rápida quando comparada a hidrólise espontânea ($2,31 \times 10^{-7} \text{ mol L}^{-1} \text{ min}^{-1}$ a 70 °C) descrita na literatura,⁷⁹ mostrando que a reação com o IMZ é muito eficiente

Figura 95 - (A) Perfil de pH obtido em 270 nm, ajustado com a equação 13 e (B) porcentagem de ataque ao fósforo para a reação com o EPT calculado a partir da razão $k_p/(k_{p+c})$ obtidos em 400 nm para a reação do IMZ ($0,75 \text{ mol L}^{-1}$) e EPT ($6,8 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$) à 70 °C.



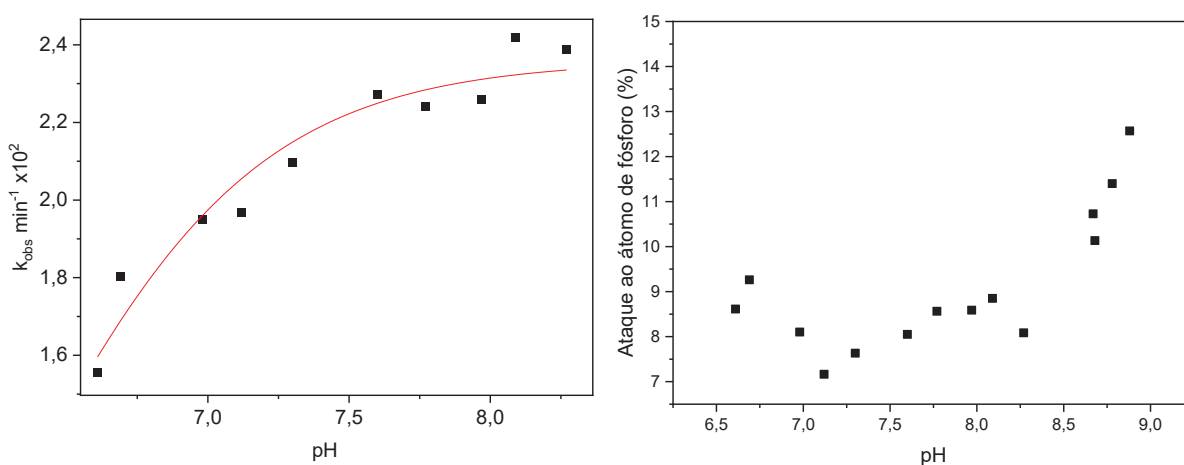
Fonte: O autor (2021).

Para a reação do IMZ com o MPO o perfil de pH também foi construído com as constantes que consideram os dois caminhos de consumo do reagente, o ataque ao fósforo e a desalquilação (Figura 88), sendo o valor de k_N obtido foi de $3,3 \times 10^{-2} \text{ L mol}^{-1}$

min^{-1} . Considerando a razão entre a constante obtida para a primeira clivagem da ligação P-O_{Ar} (k_p ; Figura 92), e a constante de consumo do reagente do reagente (Figura 92; soma de k_p e k_c) foi determinada a proporção entre os caminhos de reação. Foi observado que o ataque ao fósforo do MPO se manteve entre 7 e 9% (Figura 96) e foi no máximo 13%, sendo esse máximo observado em condições mais básicas de pH. Assim percebemos que assim como para o EPT, tiofosforado discutido acima, a reação com o MPO também apresenta dependência em relação ao pH, permitindo utilizar essa característica para ser modulada.

Ainda, os valores determinados para a clivagem do diéster DMPO (k_{p2} ; Figura 92) formado foram muito baixas, na ordem de 10^{-6} min^{-1} , evidenciando que esse caminho não é favorecido quando comparado a reatividade do MPO, já esperado, onde normalmente os diésteres são menos reativos quando comparados aos triésteres. Quando comparamos com a reatividade apresentada pelo MPT e pelo EPT (ambos P=S), com o MPO (P=O) percebemos que apenas para o caso do diéster formado a partir do ataque ao carbono alifático do MPO, o DMPO (Figura 92) apresenta uma reatividade observável. Esse fato está dentro do esperado uma vez que os diésteres de fosfato são conhecidos por serem menos reativos que os triésteres correspondentes e ainda há o *thio effect*, onde os diésteres de tiofosfato são menos reativos que os diésteres de fosfato. Para as reações de hidrólise de diésteres de fosfato o *thio effect* é descrito entre 4 e 11 vezes.²⁰

Figura 96 - (A) Perfil de pH para o consumo do reagente MPO, ajustado com a equação 13 e (B) conversão do MPO em 4-nitrofenolato calculado a partir da razão $k_p/(k_p + k_c)$ obtidos em 400 nm para a reação do IMZ ($0,75 \text{ mol L}^{-1}$) e MPO ($6,57 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$) à $60 \text{ }^\circ\text{C}$.



Fonte: O autor (2021)

Ao compararmos a constante de velocidade obtida para a reação do IMZ com o EPT (P=S; etila) com a obtida para a reação com o MPT (P=S; metila), ela é uma

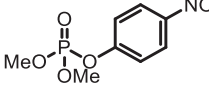
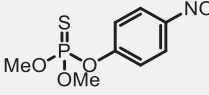
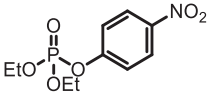
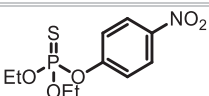
ordem de grandeza menor devendo atentar-se ao fato de que para o caso da reação com o MPT a reação ocorre exclusivamente no carbono alifático e foi avaliada em temperatura 10 graus menor (60 °C). Esse fato evidencia que uma pequena modificação da porção alifática de metila para etila reduz sensivelmente a reatividade do organofosforado. Esses resultados também estão de acordo com o observado para as reações de hidrólise alcalina onde a constante de velocidade para o MPT também apresentou uma ordem de grandeza maior que para a hidrólise do EPT.

Quando comparamos com a reação do IMZ com o MPO (P=O; metila) e o MPT (P=S; metila), observamos que o MPO é mais reativo, como esperado, uma vez que o enxofre é conhecido por diminuir a reatividade do OP. Entretanto a constante de velocidade obtida para ambas as reações está na mesma ordem de grandeza (*thio effect* de 1,36), e ainda observamos que para o caso da reação entre o IMZ e o MPO a reação não foi totalmente seletiva para a desalquilação.

Racionalizando os efeitos observados para esses três conjuntos de reação (IMZ com MPO, MPT e EPT) podemos observar que a metila do MPO e MPT tem eletrofilicidade bastante pronunciada, mesmo no caso do MPO, onde, a princípio se esperava reações ocorrendo totalmente com ataques ao átomo de fósforo. A presença da metila como substituinte foi capaz de promover a reação de desalquilação. Dessa forma, concluímos que a metila e o átomo de enxofre, da ligação dupla com o fósforo, facilitam que a reação principal seja a desalquilação enquanto o oxigênio e a etila, como grupo alifático, tem efeito antagônico, facilitando o ataque ao átomo de fósforo. Observando que, em estudo anterior do grupo, a reação do IMZ com o EPO (P=O. etila), análogo do EPT, em solução aquosa, foi totalmente seletiva para o ataque ao fósforo.⁴³ Ainda observamos que o efeito da metila, quando comparamos esses 4 organofosforados, é mais pronunciado. Para o caso dos organofosforados que tem a presença de 2 dos grupos antagônicos entre si (enxofre/etila e oxigênio/metila), tanto para o EPT e o MPO a reação ocorreu preferencialmente via ataque ao carbono alifático. A Tabela 6 apresenta um resumo do estudo cinético para as reações do IMZ com os organofosforados MPT, EPT e MPO estudados nesse trabalho e para a reação com o EPO, extraído da literatura.⁴³

Tabela 6 - Constantes de velocidade, máximos de absorvância e porcentagens de ataque para as reações do IMZ com os OPs MPT, EPT e MPO

Reação do IMZ com os organofosforados
--

OP	Temperatura	k_N^a (mol L ⁻¹ min ⁻¹)	UV R ^b (nm)	%P ^c	UV P ^b (nm)	%C ^c	UV C ^b (nm)
 MPO	60 °C	$3,3 \times 10^{-2}$	275	7-13	400	87-93	310
 MPT	60 °C	$1,9 \times 10^{-2}$	277	0	---	100	311
 EPO ⁴³	25 °C	$1,5 \times 10^{-4}$	---	100	400	0	---
 EPT	70 °C	$3,0 \times 10^{-3}$	277	13-22	400	78-87	310

^a k_N constante de segunda ordem referente ao consumo do reagente, que considera os ataques ao fósforo e ao carbono alifático. ^b Comprimento de onda máximo, no espectro de UV-vis, do reagente (UV R), do produto advindo do ataque ao fósforo (UV P) e do ataque ao carbono (UV C). ^c Porcentagem de ataque ao fósforo (P) e ao carbono alifático (C).

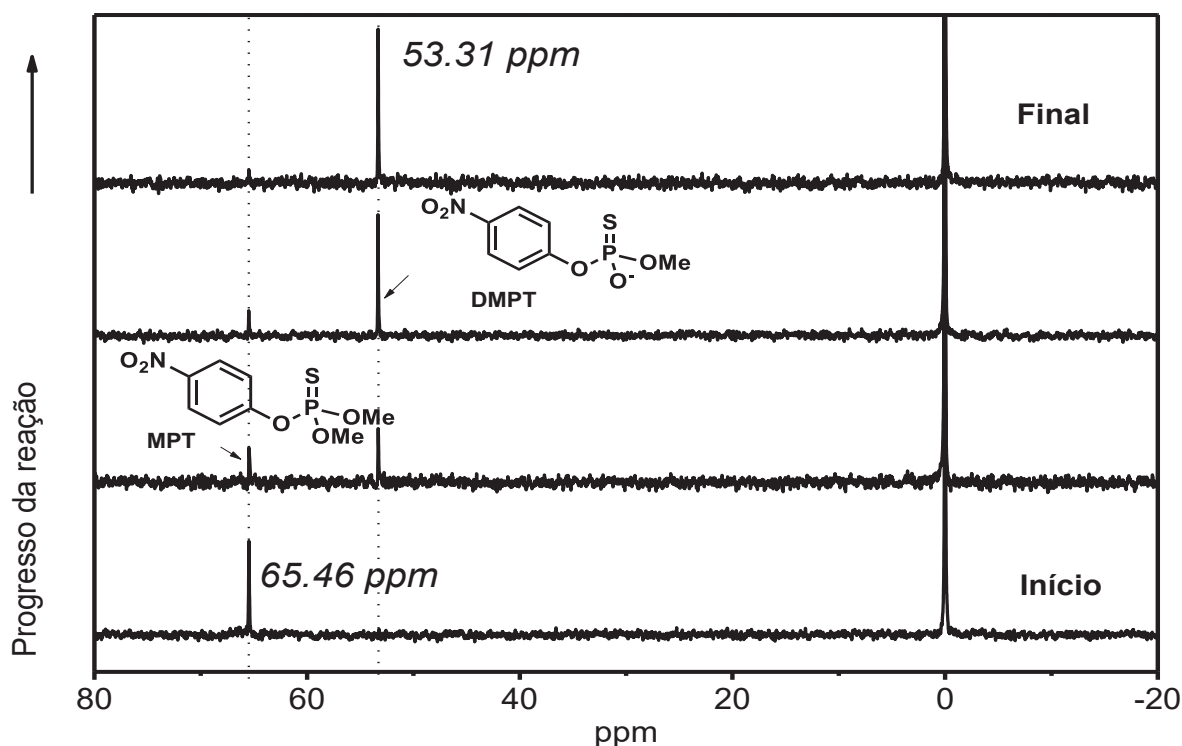
Assim, podemos concluir que os resultados obtidos para a reação do IMZ com o MPT, EPT e MPO são bastante interessantes uma vez que na literatura o IMZ é conhecido por reagir com ésteres fosfóricos por ataques nucleofílicos ao átomo de fósforo, sendo uma exceção o próprio MPO, que recentemente (2018), foi descrita a reação desalquilação mediada pelo IMZ em misturas ACN/água.¹¹⁷ Ainda é importante ressaltar que os estudos evidenciaram que para o caso do MPT apenas uma reação está acontecendo, ou seja, o IMZ é quimioseletivo em seu ataque a metila, diferente de outros nucleófilos que por vezes reagem paralelamente em vários centros eletrofílicos dos tioésteres fosfóricos. Para as reações com o EPT a reação não foi totalmente seletiva para o ataque ao carbono alifático, mas ainda apresentou seletividade de, pelo menos 80%, de acordo com os estudos cinéticos. Por fim, a reação do IMZ com o MPO, também mostrou alto grau de seletividade para o ataque ao carbono alifático, na ordem de 90%. Além disso, as reações conduzidas em condições brandas de pH e solvente aquoso evidenciam um potencial para o uso do MPT, EPT e MPO como agentes alquilantes em síntese orgânica, uma vez que todos mostraram elevada habilidade para transferência do grupo alifático. Os dados

apresentados para a reação do IMZ com o MPT estão suportados por cálculos teóricos, desenvolvidos em parceria com o Prof. Dr. Renan B. Campos (UTFPR-Curitiba), onde foi previsto que o carbono alifático é centro eletrofílico mais favorável para a reação com o IMZ.⁹¹

4.2.2.2 Estudo mecanístico por RMN

Buscando determinar os produtos de reação e a elucidação dos caminhos reacionais, as reações do MPT, EPT e MPO com o IMZ foram analisadas por RMN. Primeiramente foi analisada a reação do IMZ com o MPT por RMN de ^{31}P e a sequência de espectros obtidos para a reação está apresentada na Figura 97. É possível observar que existem apenas dois sinais aparentes no espectro, um em 65,46 ppm e outro em 53,31 ppm. O sinal em 65,46 ppm desaparece ao longo do tempo ao passo que o sinal em 53,31 ppm aumenta de intensidade. De acordo com a caracterização e pelo comportamento apresentado, o sinal em 65,46 ppm foi atribuído ao reagente MPT. Analisando os espectros com base nos caminhos reacionais possíveis (Figura 97), espera-se que o caminho A e o caminho C apresentem duas estruturas fosforiladas distintas entre si (ADMTP e DMPT). De acordo com a literatura, o produto ADMTP (proveniente da rota A) tem deslocamento químico de 58,23 ppm, assim indicando que a reação não ocorre por esse caminho, visto que não foi observado esse sinal nos espectros.⁹⁰ Por outro lado, o produto DMPT proveniente da rota C tem deslocamento de 53 ppm condizente com o esperado, descrito na literatura.¹⁹

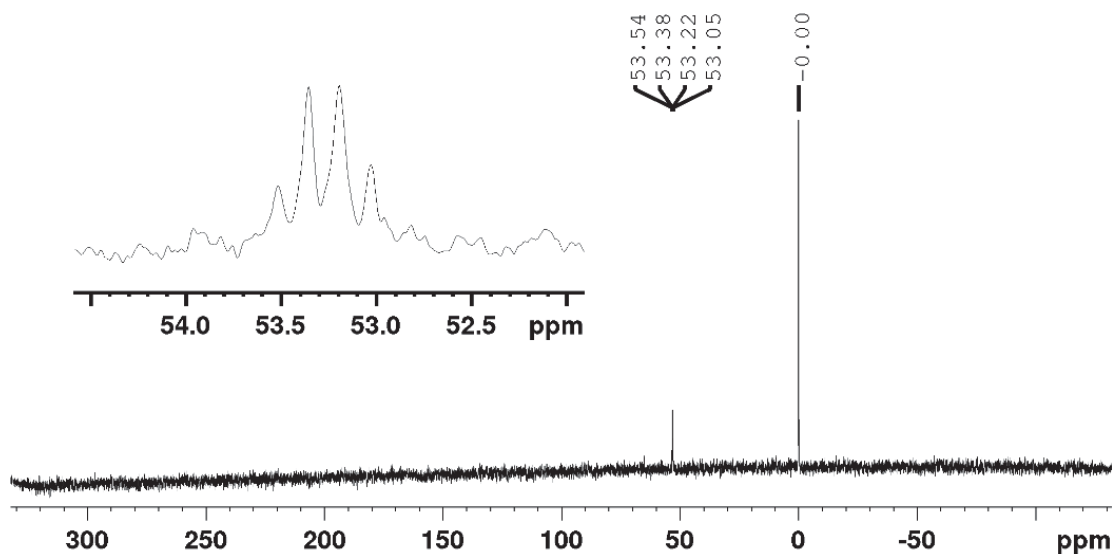
Figura 97 - Espectros consecutivos de ^{31}P da reação entre o IMZ ($8 \times 10^{-2} \text{ mol L}^{-1}$) e MPT ($8,5 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$), D_2O (40%), H_2O (40%), THF (15%) e ACN (5%), á 60°C , 80 MHz e referência H_3PO_4



Fonte: O autor (2021).

Assim a análise de RMN sugere que a reação que está ocorrendo é o ataque do IMZ ao grupamento metila do MPT. Além disso, após o final da reação foi adquirido um espectro de fósforo acoplado a hidrogênio, uma vez que se espera uma multiplicidade diferente para os produtos propostos para a rota A (ADMTP; hepteto) e rota C (DMPT; quarteto). O espectro obtido (Figura 98) mostra um sinal na forma de quarteto, corroborando com o dado da literatura para o DMPT e indicando que a reação ocorre pelo caminho C: via ataque ao carbono alifático. Devido ao uso de solventes não deuterados como água, THF e ACN a análise de RMN de ^1H não trouxe mais detalhes, entretanto como a reação se mostrou comportada, sendo gerado apenas um produto fosforilado a análise de ^{31}P se mostrou suficiente, ainda suportada pelas evidências do estudo cinético, espectrometria de massas e cálculos teóricos.

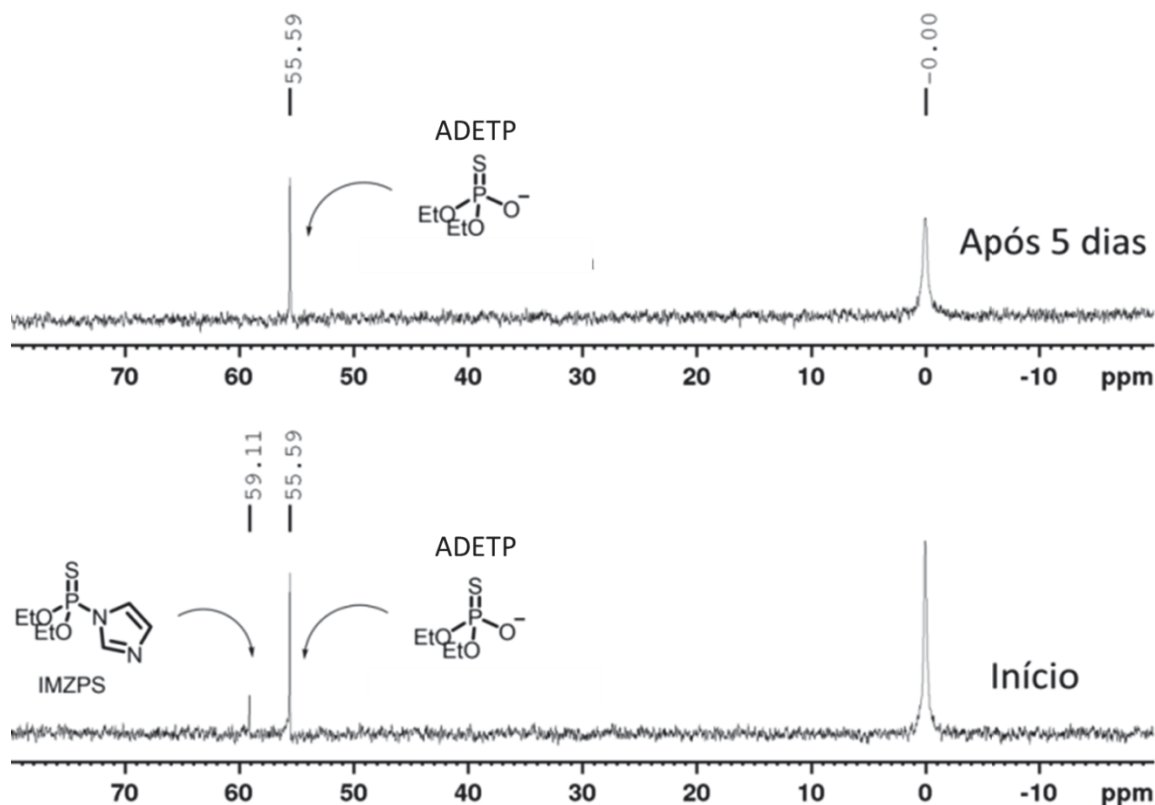
Figura 98 - Espectro de ^{31}P RMN ao final da reação entre o IMZ $8 \times 10^{-2} \text{ mol L}^{-1}$ e MPT $8,5 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$, D_2O (40%), H_2O (40%), THF (15%) e ACN (5%)



Fonte: O autor (2021).

Para a reação do EPT com o IMZ, o estudo de RMN iniciou-se com a análise do possível intermediário da reação a partir do ataque ao fosforo, o IMZPS (caminho B; Figura 88) uma vez que o produto 4-nitrofenol foi observado no estudo cinético, indicando que esse caminho reacional ocorre em proporção apreciável. Assim, o IMZPS foi sintetizado para ser analisado como padrão, já que o mesmo ainda não é descrito na literatura e avaliou-se a reação de hidrólise do IMZPS por ^{31}P RMN. Os espectros estão apresentados na Figura 99 ($\text{pD} = 7,31$), logo após a solubilização do IMZPS e após 5 dias de reação (25°C). Observa-se que o IMZPS (59,11 ppm) se apresentou hidrolisado (atribuído de acordo com a caracterização), quase em sua totalidade, já na primeira análise, sendo o produto gerado o ADETP (55,59 ppm), com deslocamento químico de acordo com a literatura.⁹³

Figura 99 - Espectros ^{31}P RMN do IMZPS ($4,5 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$), em D_2O , pD 7,31 e 25°C .

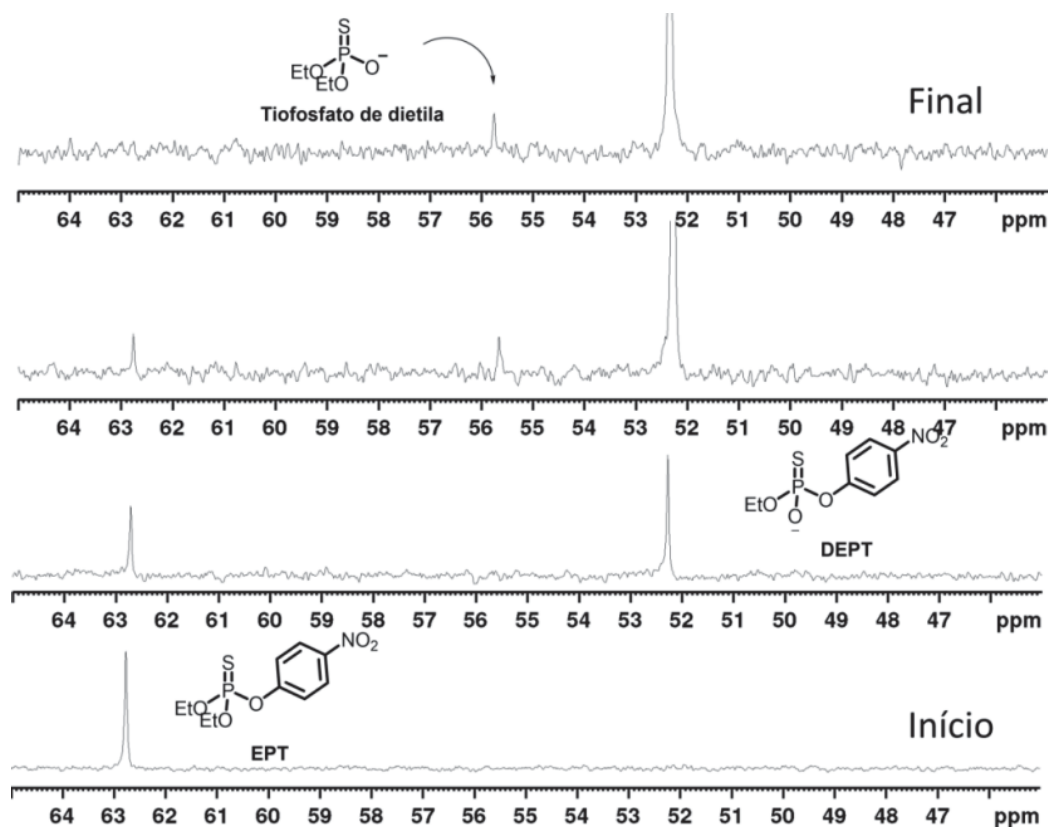


Fonte: O autor (2021).

O espectro de ^{31}P acoplado a hidrogênio, adquirido após o término da reação, apresentou um quinteto (esperado para a estrutura do ADEP) com constante de acoplamento $J_{\text{PH}} = 8,18 \text{ Hz}$ (Apêndice I).

Em seguida foi realizada a análise por RMN de ^{31}P , para a reação entre o IMZ e o EPT em pD = 8,2 e 80°C , Figura 100. Os resultados obtidos foram semelhantes aos observados para a reação entre o IMZ e o MPT onde foi observado o decaimento do sinal referente ao material de partida, nesse caso o EPT (62,8 ppm) e o aparecimento de um produto com deslocamento químico condizente com o produto gerado pela rota C, o DEPT (52,8 ppm), referente do ataque ao carbono alifático. Entretanto, para a reação com o EPT houve o aparecimento de mais um sinal, de menor intensidade em 55,7 ppm, que está de acordo com o observado para o ADETP (*vide supra*; hidrólise do IMZPS Figura 99). Isso confirma que a reação do IMZ com EPT ocorre também via ataque ao fósforo, como indicado pelos estudos cinéticos. Apesar de ser observado o produto de ataque ao fósforo o intermediário fosforilado (IMZPS) não foi detectado, isso se dá devido a menor proporção desse caminho e a alta reatividade desse intermediário, descrita acima.

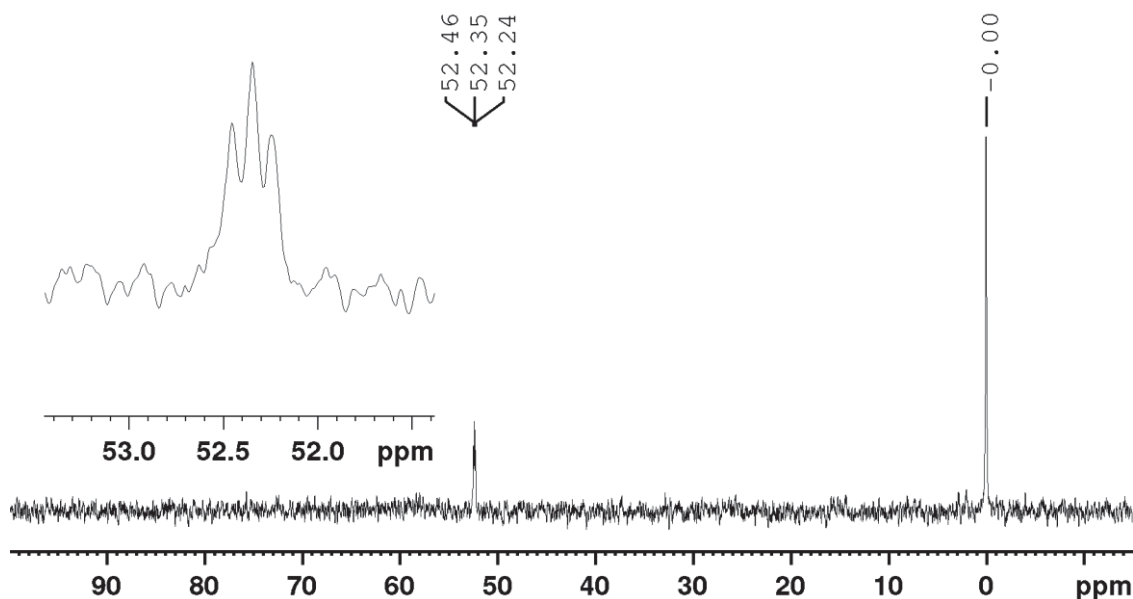
Figura 100 - Sequência de espectros de ^{31}P RMN para a reação entre o IMZ ($0,17 \text{ mol L}^{-1}$) e EPT ($8,50 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$), ($\text{D}_2\text{O}/\text{CD}_3\text{CN}$ 60/40%) pD = 8,2 e 80°C



Fonte: O autor (2021).

Após o final da reação ainda foi adquirido um espectro de ^{31}P acoplado a hidrogênio, buscando avaliar a multiplicidade dos sinais obtidos dos produtos de reação. Para esse caso, o sinal relacionado ao DETP (55,7 ppm) está dentro do ruído devido à baixa concentração desse produto e a alta multiplicidade esperada (hepteto) que tem menor intensidade. Dessa forma foi observado apenas o tripleto referente ao produto majoritário o DEPT (52,8 ppm).

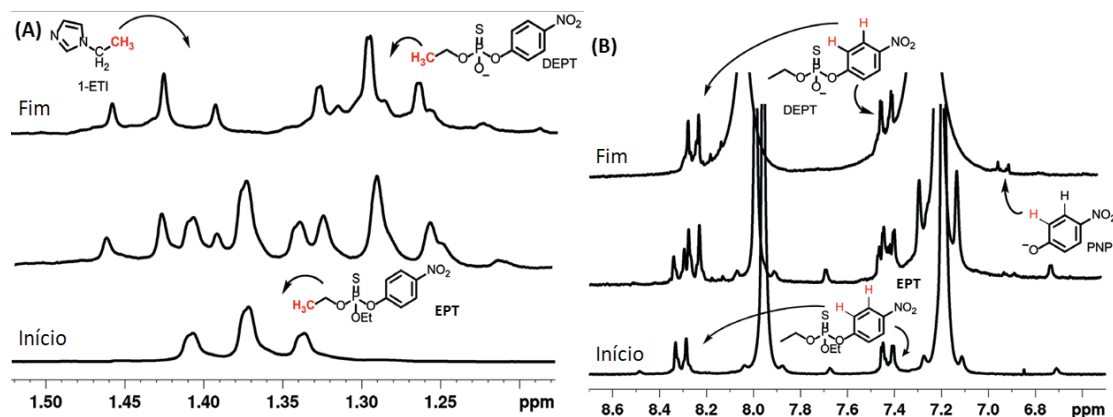
Figura 101 - Espectro de ^{31}P para a reação entre o IMZ ($0,17 \text{ mol L}^{-1}$) e EPT ($8,50 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$), pD = 8,2 e $80 \text{ }^\circ\text{C}$ ao final da reação



Fonte: O autor (2021).

A reação do IMZ com o EPT também foi analisada por ^1H RMN, buscando confirmar os produtos, uma vez que para essa reação produtos não fosforilados, (*i.e.* 4-nitrofenol) também são formados. Apesar da sobreposição de sinais com os solventes foi possível extrair informações dos espectros a respeito dos produtos gerados. Na região dos hidrogênios alifáticos (Figura 102) é possível observar que o sinal do EPT (duplo tripleto em 1,37 ppm) desaparece ao longo da reação e aparecem dois novos tripletos, um atribuído ao 1-etilimidazol (1-ETI) (1,43 ppm), de acordo com o observado para uma amostra padrão de 1-ETI sintetizado¹¹⁸ (Apêndice I; Figura A 28), e o segundo tripleto atribuído ao DEPT (1,29 ppm). Na região dos hidrogênios aromáticos (Figura 102B) é possível observar o desaparecimento dos sinais do anel aromático do EPT (7,43 e 8,30 ppm) e o aparecimento dos sinais dos hidrogênios aromáticos do DEPT (7,41 e 8,25 ppm), ainda é possível observar o aparecimento de um sinal de baixa intensidade relacionado ao 4-nitrofenol (6,86 ppm),⁶ estando de acordo com o estudo cinético onde a formação do produto 4-nitrofenol é minoritária.

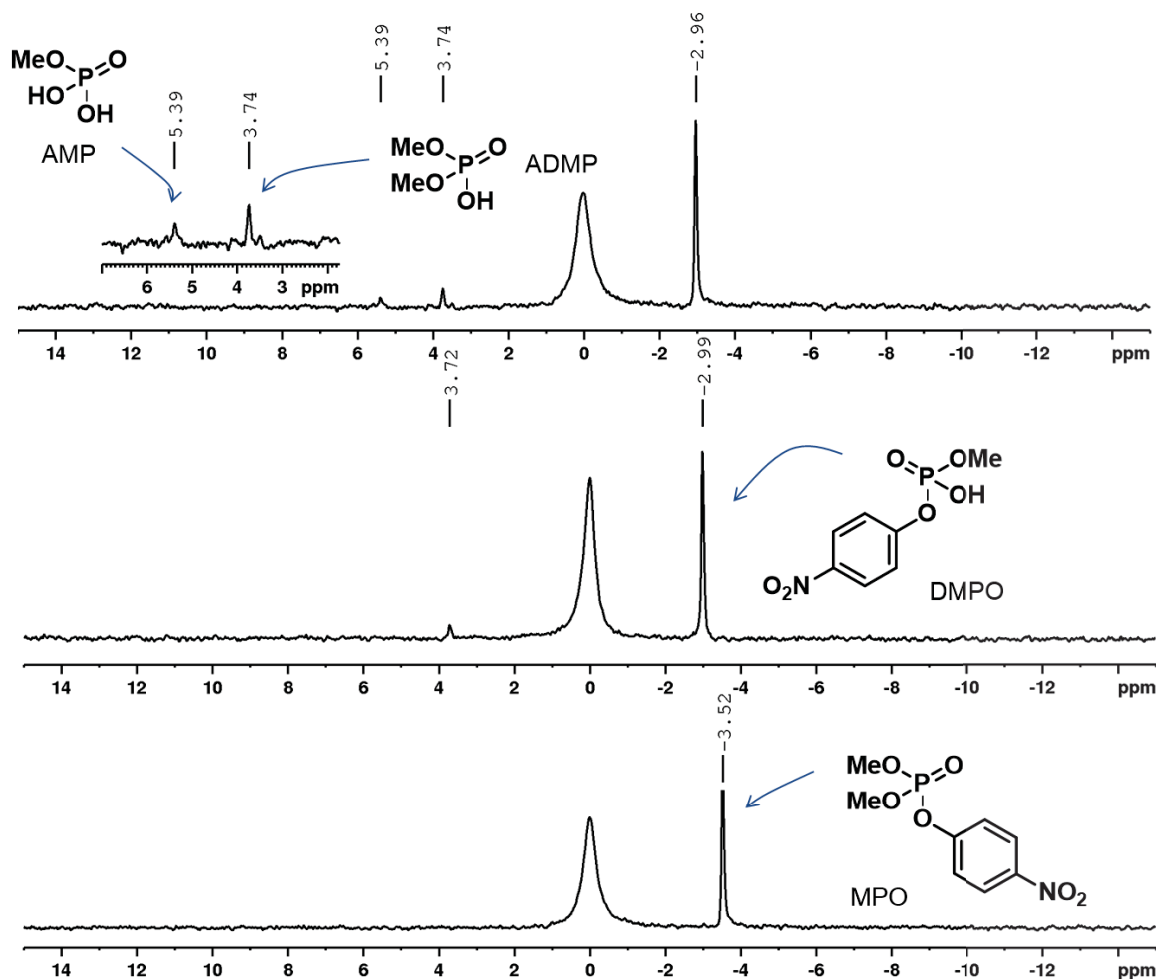
Figura 102 - Sequência de espectros de ^1H RMN para a reação entre o IMZ ($0,1 \text{ mol L}^{-1}$) e EPT ($8,50 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$), ($\text{D}_2\text{O}/\text{CD}_3\text{CN}$ 60/40%) pD = 8,2 e 80°C , (A) região dos hidrogênios alifáticos e (B) região dos hidrogênios aromáticos



Fonte: O autor (2021).

A reação do MPO com o IMZ também foi acompanhada por RMN de ^{31}P e a sequência de espectros está apresentada na Figura 103. Podemos observar que a partir do consumo do reagente MPO ($-3,52 \text{ ppm}$) são gerados três novos sinais. Um deles, mais intenso, em $-2,96 \text{ ppm}$ atribuído ao produto DMPO (deslocamento químico de acordo com a literatura)¹¹⁹ e outros dois minoritários em $3,74$ e $5,39 \text{ ppm}$. O sinal em $3,74 \text{ ppm}$ foi atribuído ao ADMP, produto minoritário da reação, advindo do ataque ao fósforo. O sinal em $5,39 \text{ ppm}$ foi observado apenas ao final da reação, atribuídos ao AMP (ácido metil fosfórico), advindo da clivagem do diéster DMPO. Os sinais para os produtos ADMP e AMP foram, aproximadamente, 1 ppm deslocados em relação ao apresentado na literatura ($2,5$ e $4,5 \text{ ppm}$, respectivamente).¹²⁰ A proporção entre os produtos formados está de acordo com o observado no estudo cinético, onde foi verificado a degradação do MPO em dois produtos o ADMP e o DMPO, sendo o DMPO, na sequência, novamente clivado a uma taxa muito menor em relação ao seu precursor. Além disso, ao integrarmos os sinais do espectro final da reação observamos uma proporção de 91% para o produto DMPO, 6% para o ADMP e 3% para o AMP, de acordo com o observado no estudo cinético onde a clivagem direta da ligação P-O_{Ar} foi quantificada entre 7 e 9% próximo a pH $8,5$.

Figura 103 - Espectros consecutivos de ^{31}P da reação entre o IMZ ($0,2 \text{ mol L}^{-1}$) e MPO ($2,2 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$), D_2O , pD: 8,53, $\text{Á } 60^\circ\text{C}$, 80 MHz e referência H_3PO_4

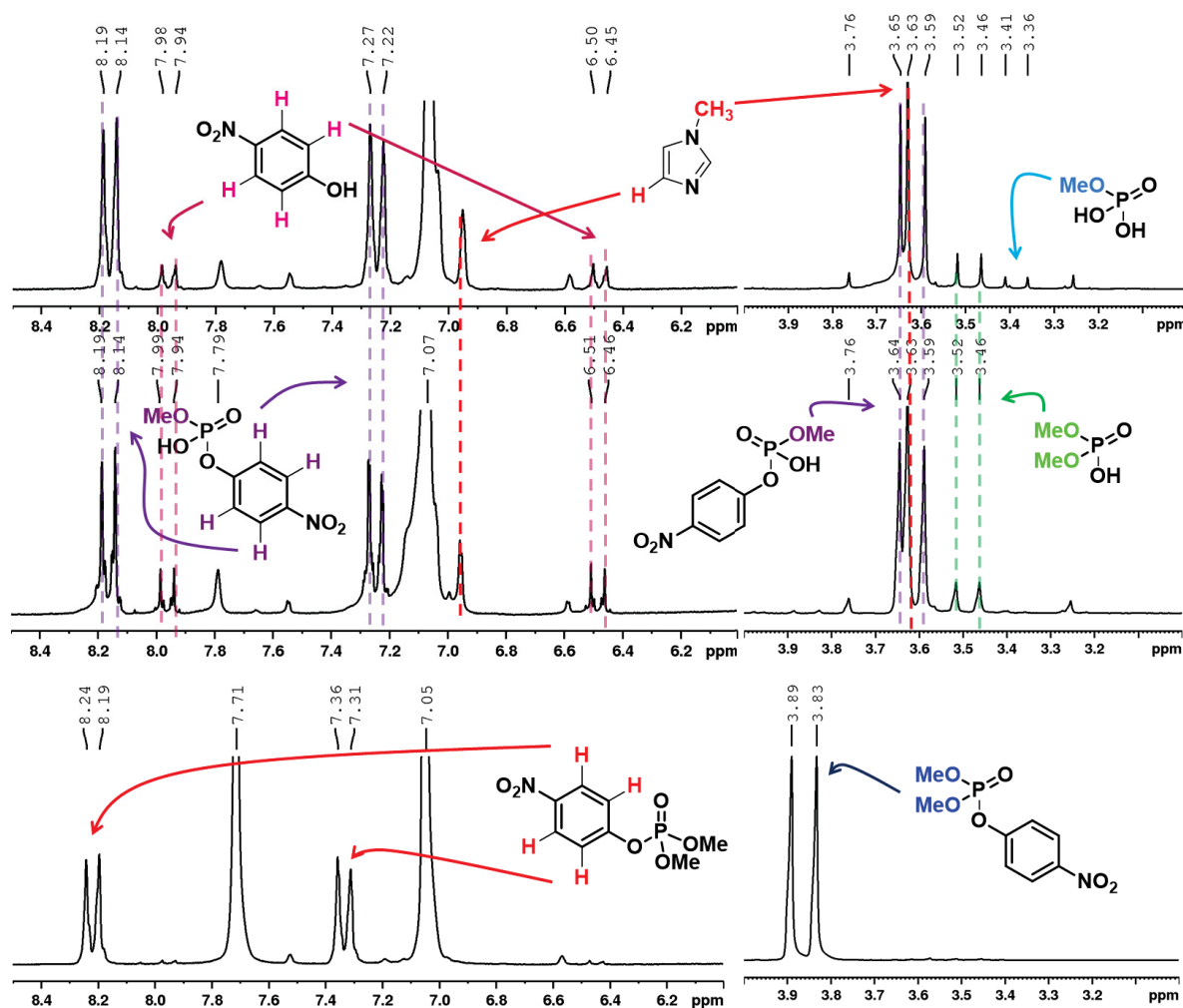


Fonte: O autor (2021)

A verificação dos produtos continuou nas análises de RMN de ^1H (Figura 104), no qual foi possível observar os sinais condizentes com os produtos fosforilados propostos. Inclusive o 1-MEI, confirmando o ataque nucleofílico do IMZ sobre a metila do MPO. Comparado aos sinais observados no espectro inicial vemos que o duplete em 3,86 ppm e os sinais de hidrogênios aromáticos em 7,31 e 8,22 ppm desaparecem totalmente nos espectros subsequentes, indicando o consumo do MPO. Além disso, observamos que o sinal em 7,71 ppm, referente ao hidrogênio do ligado ao carbono 2 do anel imidazólico praticamente desaparece durante a reação, esse fato está ligado a troca entre esse hidrogênio e o deutério do D_2O . Sendo essa observação suportada pela descrição de que a síntese do 2-deutero imidazol é realizada em condição experimental similar (pD 8,0, 50°C e 17h) ao conduzido a reação com o MPO.¹²¹ Nos espectros intermediário e final é possível observar os dupletos referentes ao hidrogênios da metila do DMPO (3,63 ppm) e do ADMP (3,49 ppm), bem como os

sinais do 1-MEI, o simpleto da metila (3,63 ppm) e o sinal de um dos hidrogênios aromáticos (6,95 ppm), sendo o outro sinal aromático esperado para o 1-MEI possivelmente encoberto pelo sinal dos hidrogênios do IMZ. Além disso o sinal referente ao hidrogênio da posição 2 do 1-MEI não é observado devido a troca por deutério, como discutido acima para o IMZ. Ainda, no último espectro observamos um novo duplete de baixa intensidade (3,68 ppm), referente ao AMP, corroborando com a proposta de reações consecutivas, observada no estudo cinético.

Figura 104 - Espectros consecutivos de ^1H da reação entre o IMZ (0,2 mol L $^{-1}$) e MPO ($2,2 \times 10^{-3}$ mol L $^{-1}$), D $_2$ O, pD: 8,53, á 60 °C e 200 MHz



Fonte: O autor (2021).

A Tabela 7 apresenta um resumo dos deslocamentos químicos para as espécies observadas nas análises de RMN.

Tabela 7 - Resumo dos deslocamentos químicos para os compostos analisados^a

COMPOSTO	$\delta^1\text{H}$ (ppm)	$\delta^{31}\text{P}$ (ppm)
EPO	1,27 (6H), 4,24 (4H), 7,33 (2H) e 8,22 (2H)	- 5,88
ADEP	1,09 (6H), 4,24 (4H)	1,40
DEPO	1,11 (6H), 3,99 (4H), 7,18 (2H) e 8,10 (2H)	- 4,20
MPO	3,86 (6H), 7,32 (2H) e 8,20 (2H)	- 3,59
ADMP	3,49 (6 H)	3,69
AMP	3,38 (3H)	5,39
DMPO	3,62 (3H), 7,24 (2H) e 8,16 (2H)	-3,02
IMZPS	---	59,11
EPT	1,37 (6H), 4,30 (4H), 7,43 (2H) e 8,31 (2H)	62,80
DEPT	1,29 (3H), 4,08 (2H), 7,41 (2H) e 8,25 (2H)	52,35
ADETP ^b	---	55,59
IMZ	7,05 (2H) e 7,71 (1H)	---
1-MEI ^c	3,63 (3H), 6,80 (1H)	---
1-ETI	1,32 (2H), 3,97 (2H), 6,93 (1H), 7,10 (1H) e 7,61 (1H)	---
4-NP	6,38 (2H) e 7,89 (2H)	---

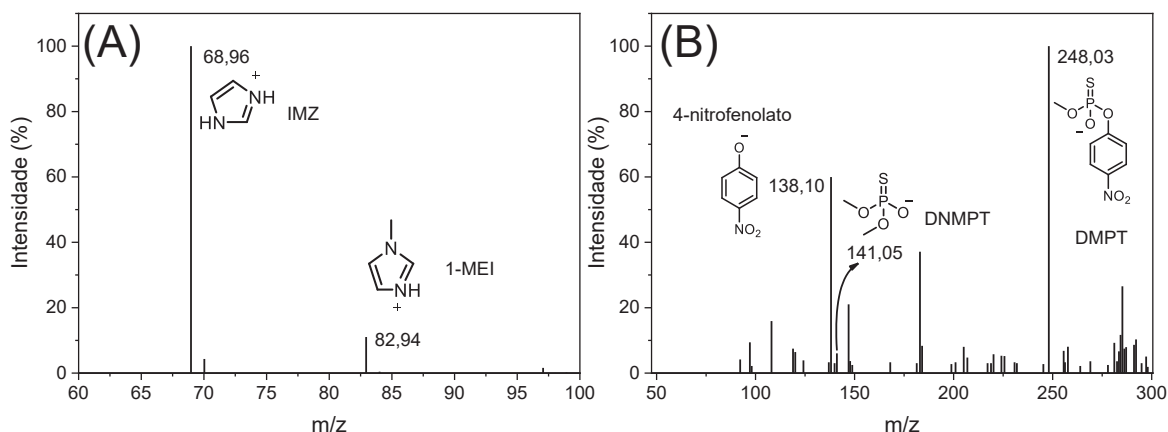
^aOs deslocamentos podem sofrer pequenas variações, relacionadas ao pD no qual foi feita a análise. ^b a baixa concentração dessa espécie e a sobreposição dos sinais previnem a atribuição dos sinais ^c não é possível observar o sinal referente ao hidrogênio da posição 4 pois ele está sobreposto ao sinal do IMZ de partida, o sinal referente ao hidrogênio da posição 2 não aparece devido a troca hidrogênio-deutério.

4.2.2.3 Estudo mecanístico por espectrometria de massas

As reações do IMZ com o MPT, EPT e MPO também foram avaliadas utilizando a técnica de espectrometria de massas com ionização por *electrospray*, buscando caracterizar os intermediários e produtos de reação. Assim, uma alíquota de cada reação foi analisada em modo negativo e positivo.

Para a reação do IMZ com o MPT, no modo positivo (Figura 105A) é possível observar o sinal do IMZ catiônico e de um sinal condizente com o a massa do 1-MEI (m/z 82,94). Para o espectro adquirido em modo negativo (Figura 105B) mais sinais são observados e é possível encontrar fragmentos com razão massa/carga condizentes com o 4-nitrofenolato (m/z 138,10), DMPT (m/z 141,05) e DNMPPT (m/z 248,03), que são produtos condizentes com o ataque do IMZ ao fosforo ou da hidrólise do MPT. Entretanto, a detecção dessas espécies pode estar relacionada a facilidade de ionização desses compostos, alta sensibilidade da técnica e uma pequena contribuição da hidrólise alcalina do MPT.

Figura 105 - ESI MS(+) (A) e ESI MS(-) (B) da reação do MPT (4×10^{-3} mol L⁻¹) com o IMZ (1 mol L⁻¹) em pH 8, 60°C após 150 minutos de reação

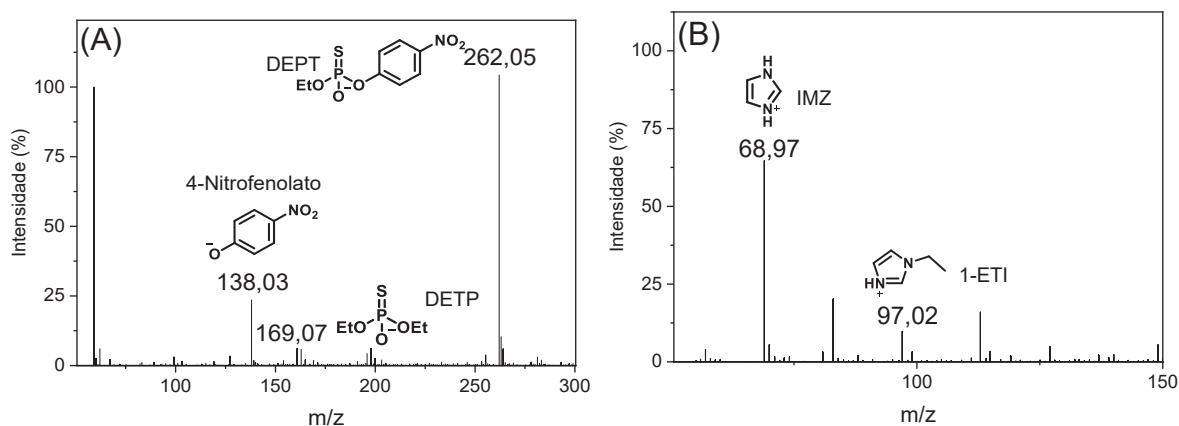


Fonte: O autor (2021).

O sinal observado no modo positivo com razão massa/carga condizente com o 1-MEI foi isolado e submetido a fragmentação, sendo comparado com uma amostra comercial do mesmo composto. Observou-se que o 1-MEI é bastante resistente a fragmentação, mesmo quando aplicados potenciais de até 40 eV. Um comportamento similar também foi observado para a amostra comercial, sugerindo que ambas se tratam do mesmo composto. Essa observação corrobora com a análise de RMN e estudo cinético, confirmando o ataque do IMZ a metila do MPT.

Para a reação do IMZ com o EPT também foram feitas análises por espectrometria de massas com ionização por *electrospray*. Os resultados obtidos no estudo cinético indicaram que o IMZ segue por mais de um caminho reacional, sendo, dessa forma menos seletivo do que o observado para a reação com o MPT. Assim, buscou-se encontrar as espécies chave de cada um dos mecanismos propostos, em busca da obtenção de maiores evidências dos caminhos reacionais. O meio reacional foi analisado por EM em modo positivo e negativo (Figura 106) e foram observadas as espécies com razão massa/carga condizentes com as estruturas relativas aos caminhos B e C (Figura 106), 4-nitrofenolato (m/z 138,03), DETP (m/z 169,07), DEPT (m/z 262,05), IMZ (68,97) e 1-ETI (m/z 97,02).

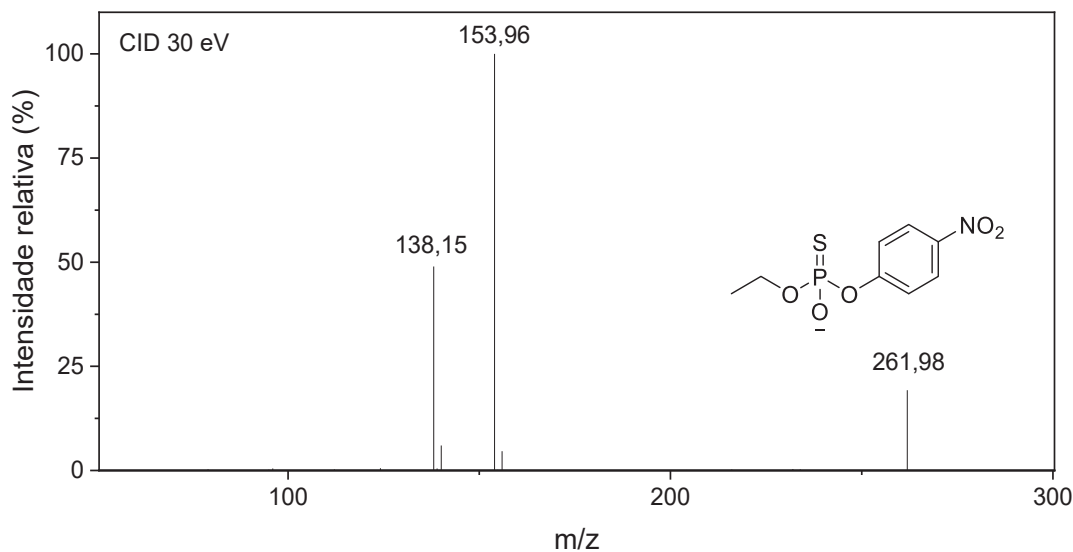
Figura 106 - (A) ESI MS(-) e (B) ESI MS(+) da reação do EPT ($7,5 \times 10^{-4}$ mol L⁻¹) com o IMZ (1 mol L⁻¹) em pH 8, 60°C após 60 minutos de reação



Fonte: O autor (2021)

A quebra (ESI MS/MS) da estrutura atribuída ao DEPT (m/z 262) leva a formação de um íon com massa condizente com o 4-nitrofenolato (m/z 138), que está de acordo a estrutura do DEPT (Figura 107).

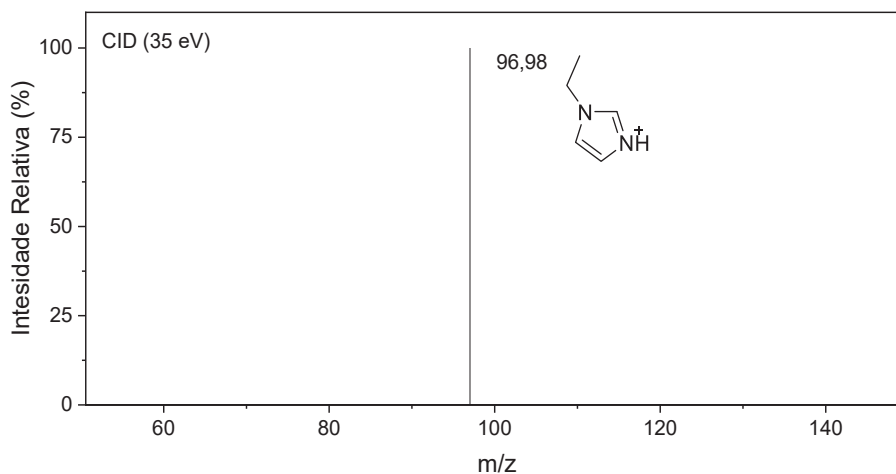
Figura 107 - ESI MS/MS (-) para o íon 262 Da e CID 30 eV da reação do EPT ($7,5 \times 10^{-4}$ mol L⁻¹) com o IMZ (1 mol L⁻¹) em pH 8, 60°C após 60 minutos de reação



Fonte: O autor (2021)

No modo positivo (ESI MS/MS; Figura 108), foi isolado o íon com m/z condizente com o 1-ETI (m/z 97). Foi observada a alta resistência para a quebra do 1-ETI pela técnica de ionização de colisão induzida, característico dos derivados de IMZ alquilados na posição 1 e semelhante ao observado para o 1-MEI.⁹¹

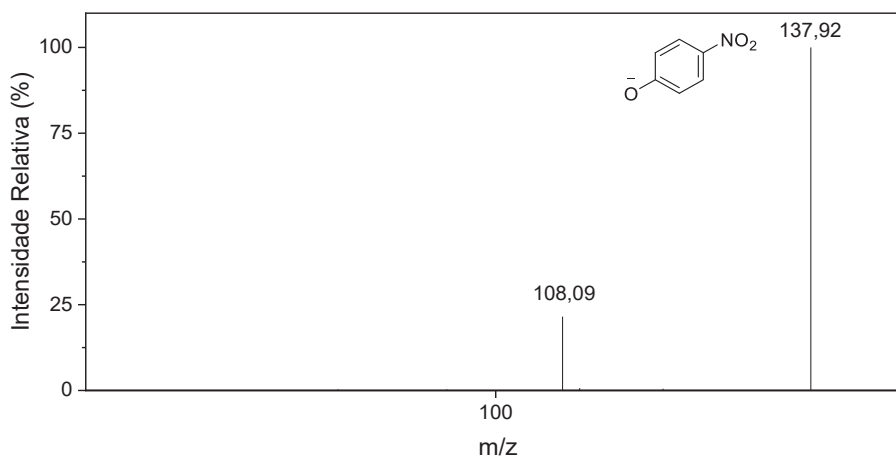
Figura 108 - ESI MS/MS (+) para o íon 97da e CID 35 eV da reação do EPT ($7,5 \times 10^{-4}$ mol L⁻¹) com o IMZ (1 mol L⁻¹) em pH 8, 60°C após 60 minutos de reação



Fonte: O autor (2021)

Esses resultados indicam que, de fato, um dos caminhos reacionais se trata do ataque do IMZ ao carbono alifático do EPT (caminho C; Figura 88). Referente ao caminho de reação B foi observada a presença de espécie condizente com o 4-nitrofenolato (m/z 138) e quebra característica da perda de um grupo NO₂,⁹² comum para essa classe de compostos (ESI MS/MS; Figura 109).

Figura 109 - ESI MS/MS (-) para o íon 138 Da e CID 35 eV da reação do EPT ($7,5 \times 10^{-4}$ mol L⁻¹) com o IMZ (1 mol L⁻¹) em pH 8, 60°C após 60 minutos de reação

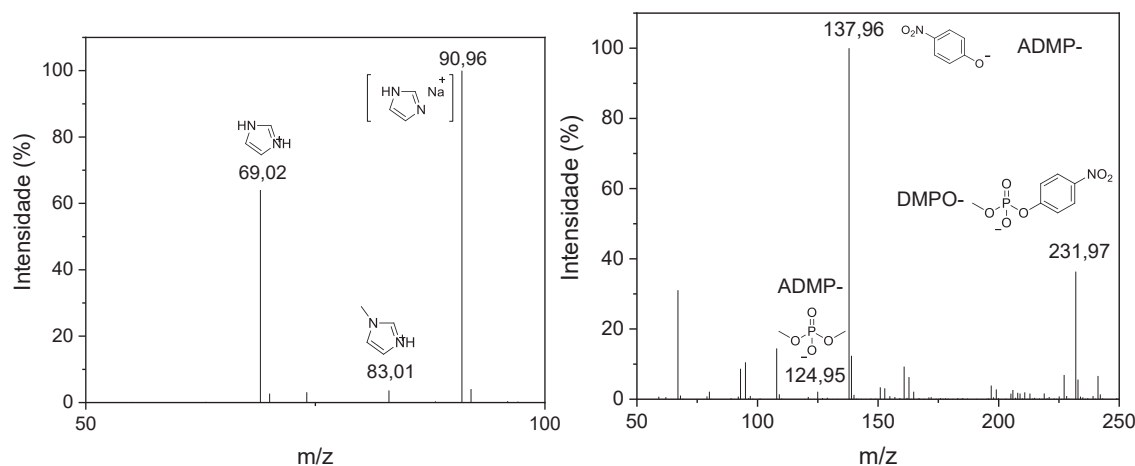


Fonte: O autor (2021)

A espécie IMZPS (caminho B; Figura 88) não foi observada, indicando que a mesma não apresentou estabilidade suficiente para ser analisada, conjuntamente com o fato de que essa espécie faz parte do caminho de reação minoritário, sendo esperada uma baixa concentração dessa espécie. Sendo essa observação de acordo com o observado na análise de RMN, onde o IMZPS se mostrou instável.

Por último, foram analisadas as reações do IMZ com o MPO. Assim como nos casos anteriores as espécies chave para a caracterização da reação foram observadas. A Figura 110 apresenta os espectros de massa em modo positivo e negativo, onde no modo positivo foram detectadas as espécies com massa referente ao próprio IMZ protonado e ao 1-MEI protonado. Além dessas espécies podemos observar um sinal intenso condizente com um complexo entre o IMZ com um cátion sódio de massa 90,96, sendo esses complexos comumente observados em análises de ESI-MS quando há a presença desses cátions.¹²² Para o modo negativo foram observadas as espécies com razão massa/carga condizentes com o DMPO, 4-nitrofenolato e ADMP. Essas espécies eram as esperadas para os caminhos de reação propostos, o ataque do IMZ ao carbono alifático e ao ataque do IMZ ao fósforo (e subsequente clivagem do instável intermediário IMZ fosforilado).

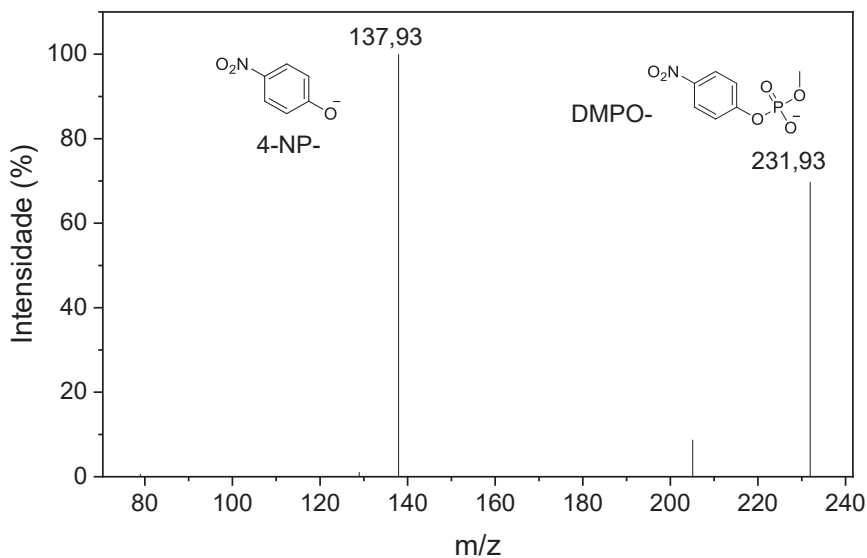
Figura 110 - (A) ESI MS(-) e (B) ESI MS(+) da reação do MPO ($9,2 \times 10^{-4}$ mol L⁻¹) com o IMZ (0,73 mol L⁻¹) em pH 8,28, 60°C após 24h de reação



Fonte: O autor (2021)

As espécies chave foram clivadas sequencialmente (MS/MS) com o objetivo de caracterizá-las, buscando encontrar quebras características. Para o caso do 4-nitrofenolato foi obtido um espectro similar ao observado na reação do IMZ com o EPT (Figura 109), confirmando a presença desse composto. O espectro do 1-MEI (MS/MS) (Apêndice I; Figura A 29) mostrou a resistência a clivagem do 1-MEI, assim como para as reações do IMZ com os tiofosforados discutidos acima. O espectro do DMPO (Figura 110), produto do ataque a metila, apresentou uma espécie com massa condizente com o 4-nitrofenolato, assim como observado para o caso do DEPT, produto advindo do ataque a etila.

Figura 111 - ESI MS/MS (-) para o íon 232 Da e CID 20 eV da reação do do MPO ($9,2 \times 10^{-4}$ mol L⁻¹) com o IMZ (0,73 mol L⁻¹) em pH 8,28, 60°C após 24h de reação

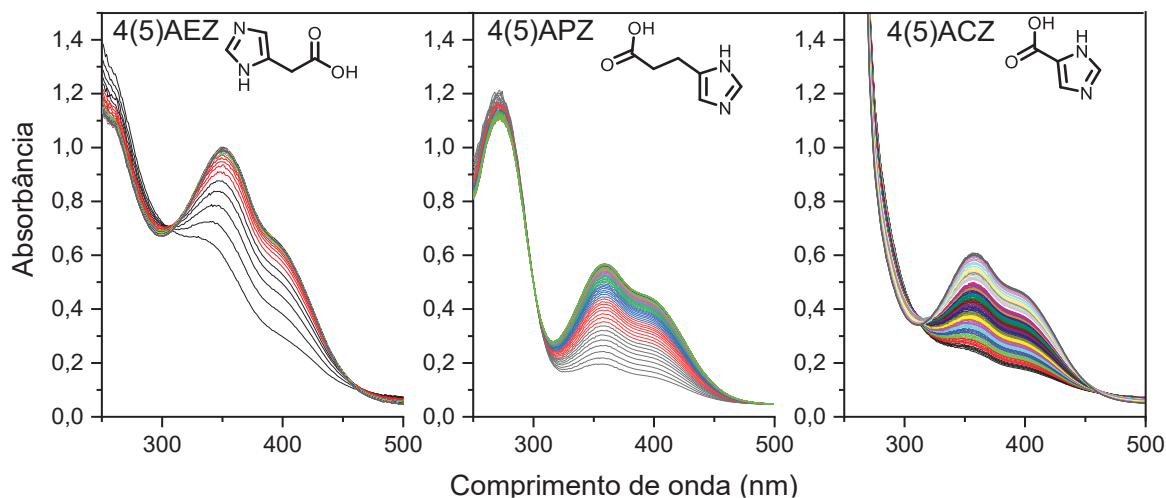


Fonte: O autor (2021)

4.2.3 Reação entre os derivados de IMZ e o DEDNPP

Para o estudo da reatividade dos derivados de IMZ com o grupamento ácido foi escolhido o organofosforado DEDNPP. Essa molécula é amplamente utilizada em nosso grupo de pesquisa como modelo de pesticida, devido sua maior reatividade (relacionada ao bom grupo de saída 2,4-dinitrofenol) e sua reatividade mais comportada (ataques seletivos ao átomo de fósforo). Os resultados obtidos a partir do estudo cinético evidenciaram que a reação ocorreu a partir do ataque dos derivados 4(5)APZ, 4(5)AEZ e 4(5)ACZ diretamente sobre o átomo de fósforo, onde nos espectros de UV-vis foram observadas apenas o consumo do reagente DEDNPP (abaixo de 300 nm onde pode ser observado um ponto isobéstico) e o aparecimento do produto 2,4-dinitrofenol (com seus dois máximos conhecidos em 360 e 400 nm), característico da reação via átomo de fósforo. Entretanto o decaimento do reagente é menos definido, quando comparado às reações de hidrólise alcalina, para o caso do 4(5)ACZ e 4(5)AEZ, pois eles absorvem abaixo dos 300 nm e estão em alta concentração. A Figura 112 apresenta os espectros típicos obtidos nas reações dos derivados de IMZ com o DEDNPP em pH ~ 7,5. Resultados análogos são obtidos em outros pHs.

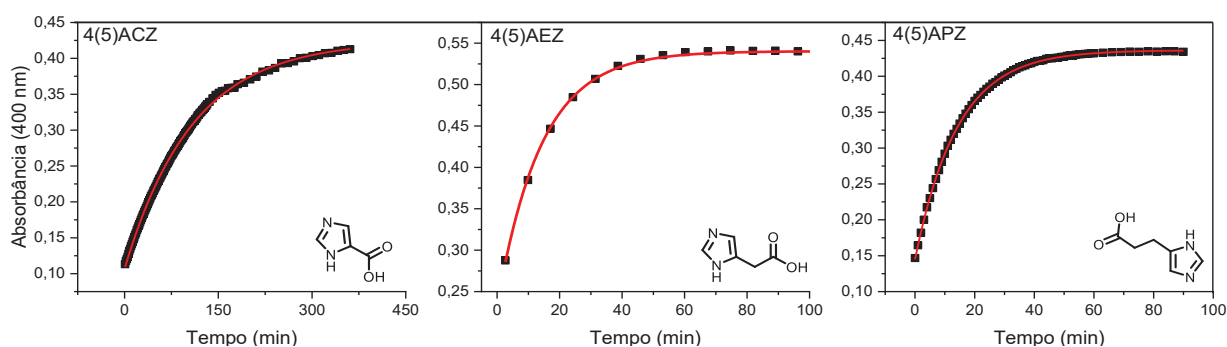
Figura 112 - Sequência de espectros UV-vis para a reação do 4-AEZ (0,5 mol L⁻¹; pH 7,35), 4-APZ (0,1 mol L⁻¹; pH 7,68) e 4 ACZ (0,096 mol L⁻¹; pH 7,77) com o DEDNPP (3,3 x 10⁻⁵ mol L⁻¹) à 25 °C



Fonte: O autor (2021)

Os perfis cinéticos obtidos foram os clássicos de primeira ordem e os mesmos ajustados com a equação de primeira ordem utilizada para a hidrólise dos organofosforados (Equação 3). As constantes de velocidade foram obtidas a partir da formação do produto 2,4-dinitrofenolato. A Figura 113 apresenta os perfis cinéticos típicos em 400 nm para as reações com o 4(5)ACZ, 4(5)AEZ e 4(5)APZ com o DEDNPP.

Figura 113 - Perfis cinéticos (em 400 nm) para as reações do DEDNPP (3,3 x 10⁻⁵ mol L⁻¹) com o 4(5)APZ (0,1 mol L⁻¹; pH 8,05), 4(5)AEZ (0,5 mol L⁻¹; pH 8,04) e 4(5)ACZ (0,096 mol L⁻¹; pH 8,09) ajustadas com a equação 3, à 25 °C.



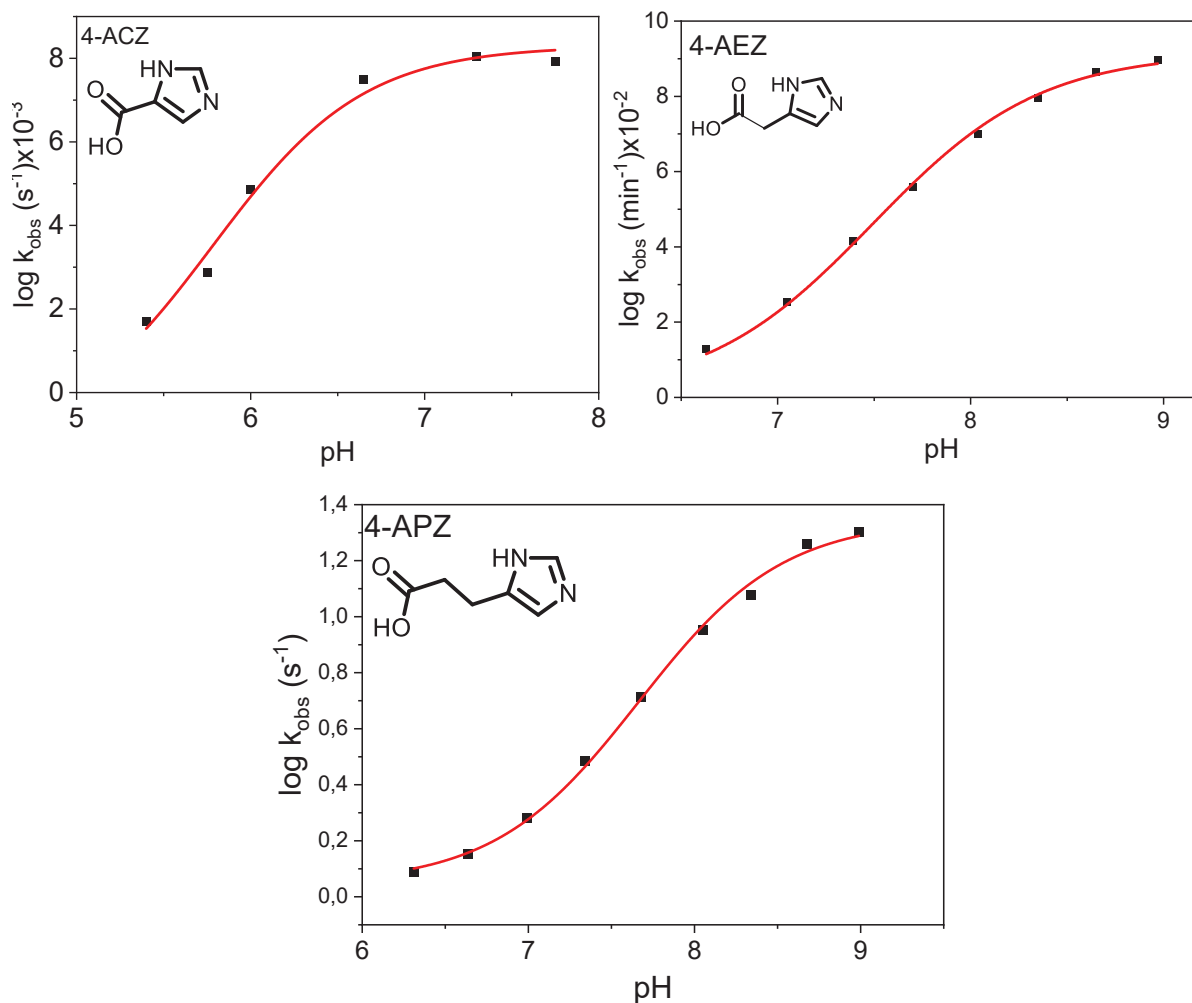
Fonte: O autor (2021)

Foram construídos perfis de pH acompanhando as reações na faixa de pH entre 6 e 9 para o 4(5)APZ, de 6,3 a 8,9 para o 4(5)AEZ e de 5,5 a 8 para o 4(5)ACZ. As faixas foram escolhidas de acordo com o pK_{aH} do ácido conjugado da porção imina do derivado de IMZ, onde a ordem de basicidade é 4(5)APZ > 4(5)AEZ > 4(5)ACZ, de acordo com os valores obtidos pela titulação potenciométrica (Tabela 4). As

constantes de velocidade observada foram obtidas e assim construídos perfis de pH versus k_{obs} (Figura 114). Os perfis obtidos são típicos de reação nucleofílica, onde a constante de velocidade aumenta de forma concomitante com o aumento do pH da solução. Como o pK_{aH} para os 4(5)ACZ, 4(5)ACZ e 4(5)APZ tem valores de pK_{aH} entre 6 e 7,6 os perfis obtidos indicam que o nitrogênio imínico livre é responsável por promover a reação.^{31,43} Assim, podemos ajustar o perfil de pH obtido considerando que o k_{obs} é a soma da contribuição da hidrólise espontânea do DEDNPP e da reação com o derivado de IMZ na forma neutra, conforme mostrado na Figura 120. Da mesma forma que foi feito para as reações com o IMZ e os organofosforados MPO, MPT e EPT.

A Figura 114 apresenta os perfis conjuntamente com o ajuste teórico obtido usando a equação 13. Podemos observar que eles seguem a tendência teórica, indicando que o mecanismo proposto na Figura 120 está de acordo com os dados observados. A Tabela 8 apresenta os dados cinéticos obtidos para as reações dos derivados de IMZ com o DEDNPP. Além disso, está apresentado o incremento catalítico dado pela razão entre a constante de velocidade k_N em relação a constante de velocidade para a hidrólise espontânea, normalizada pela concentração de água do meio reacional ($k_0/55,5 \text{ mol L}^{-1}$). Podemos observar que os incrementos estão na magnitude de 1×10^5 a $1,5 \times 10^6$, ou seja, a reação é até $1,5 \times 10^6$ vezes mais rápida na presença dos derivados de IMZ estudados em relação a hidrólise espontânea, mostrando que são ótimos catalisadores para essa reação.

Figura 114 - Perfil de pH para as reações do 4(5)AEZ (0,5 mol L⁻¹), 4(5)ACZ (0,096 mol L⁻¹), e 4(5)APZ (0,1 mol L⁻¹) com o DEDNPP (3,3x10⁻⁵ mol L⁻¹), à 25 °C, ajustados com a equação 13



Fonte: O autor (2021).

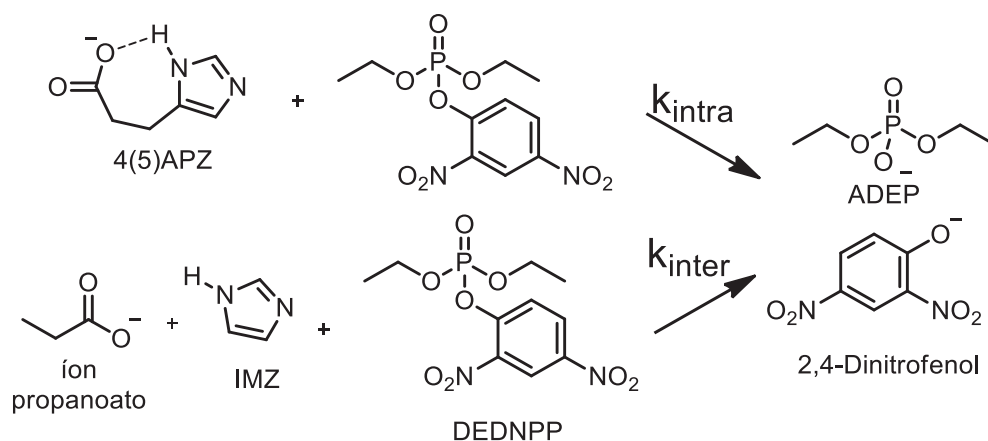
Tabela 8 - Parâmetros cinéticos obtidos para as reações do 4(5)ACZ, 4(5)AEZ, 4(5)APZ e IMZ com o DEDNPP

Reação espontânea^a			
$k_0 (min^{-1}) = 4,8 \times 10^{-4} - ref^{108}$		$k_{OH} (mol L^{-1} min^{-1}) = 15,0 - ref^{108}$	
Reação nucleofílica^a			
Composto	$k_N (mol L^{-1} min^{-1})$	pK_{aH}^b	k_N/k_0
4(5)ACZ	$9,97(\pm 1,31) \times 10^{-2}$	6,05	$11,5 \times 10^3$
4(5)AEZ	$9,11(\pm 0,01) \times 10^{-1}$	7,28	$10,5 \times 10^4$
4(5)APZ	$1,30(\pm 0,02)$	7,58	$15,0 \times 10^4$
IMZ	$1,06(\pm 0,06)^{41}$	7,00	$12,2 \times 10^4$

^aReações realizadas a 25 °C, ^bDeterminado por titulação potenciométrica,

A avaliação da ocorrência de catalise intramolecular foi realizada a partir de análise de uma abordagem chamada de molaridade efetiva. Nela é comparada a razão entre a constante de velocidade do processo intramolecular com o processo intermolecular. Para o caso da reação do 4(5)APZ, onde se espera que o grupamento ácido participe do processo catalítico de forma intramolecular, é proposto como reação comparativa uma condição no qual o grupo ácido e o IMZ estejam presentes sem que estejam ligados covalentemente.

Figura 115 - Reação intra versus intermolecular para a reação com do DEDNPP com o 4(5)APZ



Fonte: O autor (2021)

De acordo com o esquema proposto (Figura 115) a lei de velocidade para a reação intramolecular e intermolecular são as seguintes:

$$\frac{d[DEDNPP]}{dt} = -k_{intramolecular}[4(5)APZ][DEDNPP] \quad \text{Equação 14}$$

$$\frac{d[DEDNPP]}{dt} = -k_{intermolecular}[IMZ][AcO^-][DEDNPP] \quad \text{Equação 15}$$

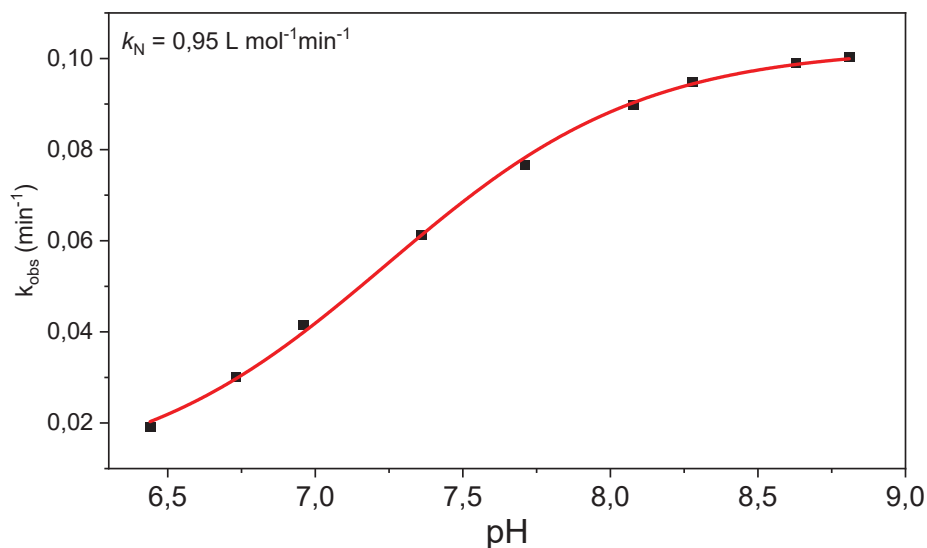
A análise dimensional das constantes de velocidade mostra que o processo intramolecular tem unidades típicas de segunda ordem e o processo intermolecular tem unidades de terceira ordem. Assim ao fazer a razão (molaridade efetiva; equação 16) entre a constante do processo intra e intermolecular obtêm-se um valor em unidades de mol L⁻¹. Essa seria a concentração necessária, de um dos reagentes, da reação intermolecular para obter a mesma velocidade que a reação intramolecular (normalmente muito mais eficiente).

$$\text{Molaridade efetiva} = \frac{k_{\text{intra}}}{k_{\text{inter}}}$$

Equação 16

Assim, reações de desfosforilação do DEDNPP utilizando uma mistura equimolar de IMZ com o ácido propanoico foram realizadas, o seguinte valor de constante de velocidade $0,95 \text{ L mol}^{-2} \text{ min}^{-2}$ (Figura 116), na presença do ácido, (processo intermolecular) foi obtido. Permitindo calcular o valor de molaridade efetiva, sendo obtido o valor de $1,36 \text{ mol L}^{-1}$. Esse baixo valor evidencia de que não há catálise intramolecular ocorrendo. Ainda, quando comparamos com o valor de constante de velocidade obtida para o IMZ na ausência de ácido propanoico, percebemos que os valores são virtualmente os mesmos na presença e na ausência de ácido ($1,06 \text{ L mol}^{-1} \text{ min}^{-1}$ na ausência e $0,95 \text{ L mol}^{-1} \text{ min}^{-1}$ na presença do ácido),⁴¹ sugerindo que a diferença de reatividade entre o IMZ e o 4(5)APZ está relacionada apenas a diferença de basicidade entre eles. Como será discutido a seguir.

Figura 116 - Perfil de constante de velocidade obtidos para a reação do DEDNPP ($3,3 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$) com o IMZ ($0,1 \text{ mol L}^{-1}$) e ácido propanoico ($0,1 \text{ mol L}^{-1}$) à $25 \text{ }^\circ\text{C}$

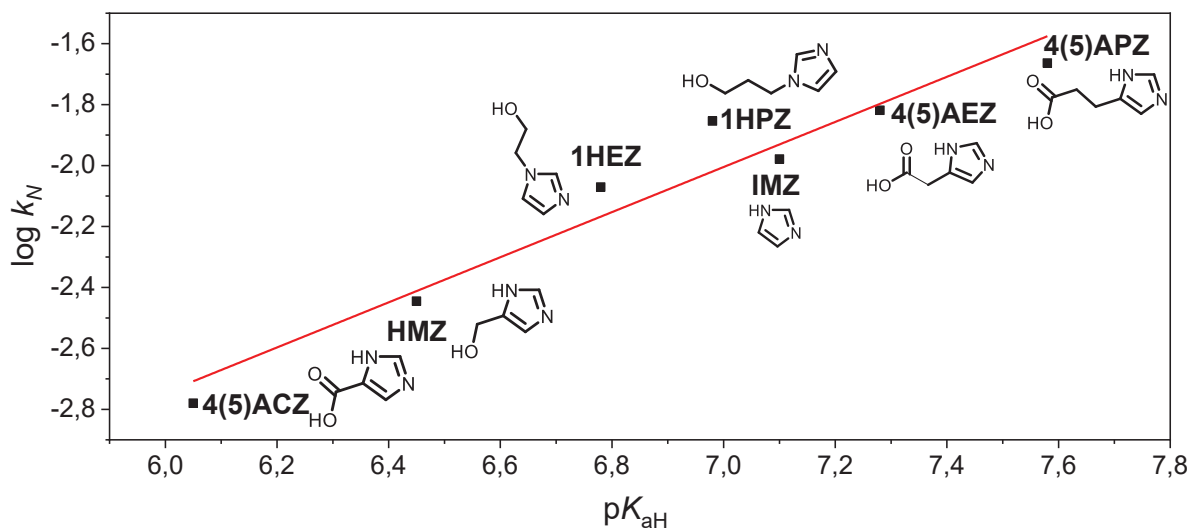


Fonte: O autor (2021)

Para avaliar a reatividade dos derivados de IMZ frente ao DEDNPP foi utilizada a relação de Brønsted ($\log k_N$ versus $\text{p}K_{\text{a}}^{\text{Nu}}$; equação 1), como foi discutido para as reações de hidrólise alcalina dos organofosforados. Nesse caso, correlacionamos o $\text{p}K_{\text{aH}}^{\text{Nu}}$ ($\text{p}K_{\text{a}}$ do ácido conjugado do derivado de IMZ) do equilíbrio ácido-base do nitrogênio imínico do nucleófilo e a constante de velocidade da reação de segunda ordem (k_N). Para fins de comparação e obtenção de um *plot* mais completo foram adicionados dados anteriormente obtidos em nosso grupo de pesquisa: a reação com

IMZ e os derivados com os substituintes alcoólicos 4(5)hidroximetil imidazol (HMZ), *N*(1-hidroxi-etil) imidazol (1-HEZ) e *N*(1-hidroxi-propil) imidazol (1-HPZ).⁴⁶

Figura 117 - *Plot* de Brønsted para a reação dos derivados de IMZ com o DEDNPP em solução aquosa a 25°C, ajustado com a equação 1.



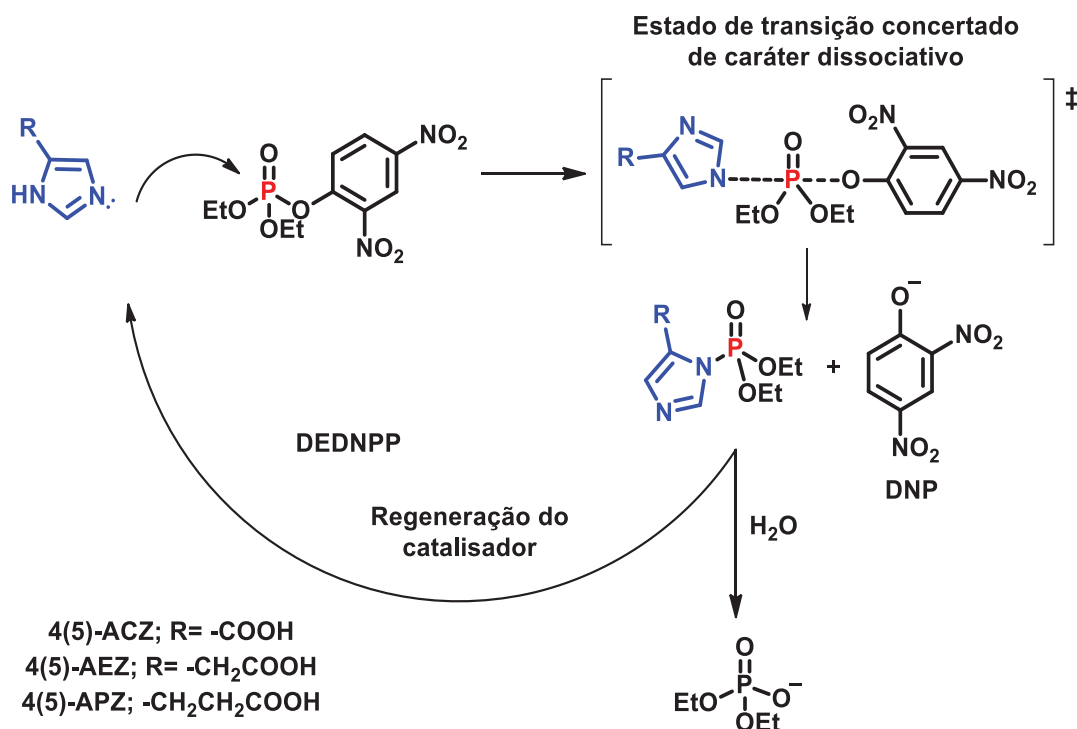
Fonte: O autor (2021)

Dados para o IMZ⁴¹, HMZ,⁸⁹ 1-HPZ⁴⁶ e 1-HEZ⁴⁶ obtidos da literatura.

Observa-se que uma reta se enquadra aos dados experimentais (Figura 117), que indica que na faixa estudada o mecanismo de reação se mantém o mesmo. O alto valor de β_{Nuc} de 0,74 está condizente com o mecanismo de reação nucleofílica concertada.³⁵ A diferença de reatividade para cada derivado de IMZ estudado está relacionado a capacidade do nucleófilo em atacar o centro de fósforo, sendo o mesmo proporcional a habilidade dos mesmos derivados de IMZ em abstrair um próton, isto é a basicidade. Dessa forma podemos inferir que os substituintes carboxílicos não adicionaram nenhum efeito catalítico intramolecular pronunciado (Figura 118), isto é, os mesmos não ficaram fora da reta, o que seria esperado caso houvesse uma catálise cooperativa. Isso é diferente do observado na literatura para a reação com o BDNPP onde para o 4(5)AEZ onde a reatividade observada foi maior do que a esperada através do *plot* de Brønsted.⁸⁵ Esse fato pode estar relacionado a maior reatividade do DEDNPP em relação ao BDNPP, uma vez que se espera que substratos menos reativos se beneficiem mais de processos catalíticos.

Os valores e os sinais obtidos para as constantes ϕ_{LG} ($-1,274 \pm 0,027$) e ϕ_{Nu} ($0,761 \pm 0,010$) evidencia que quanto maior pK_{aH} do derivado de IMZ utilizado e que quanto menor o pK_{aH} do grupo de saída mais rápida se procede a reação. Ainda podemos observar que, quando comparamos o módulo dos valores das constantes, que essa classe de reação é mais sensível a variação do grupo de saída. Dessa forma podemos inferir que mesmo para um mecanismo de reação concertado o início da clivagem da ligação P-O_{Ar} possa estar ocorrendo antes do ataque do nucleófilo, sendo então uma reação concertada com caráter dissociativo, isto é, a clivagem da ligação P-O ocorre de forma adiantada em relação a formação da ligação P-N. A Figura 120 apresenta o mecanismo proposto de acordo com resultados anteriores,^{45,46} obtidos para reações de derivados de IMZ e em concordância com os resultados obtidos com a espectroscopia de UV-Vis, onde a espécie imina livre é responsável pela reatividade.

Figura 120 - Mecanismo de reação proposto para a reação dos derivados de IMZ 4(5)-ACZ, 4(5)-AEZ e 4(5)-APZ com o DEDNPP



Fonte: O autor (2021).

Aqui, novamente o potencial da equação proposta é observado, sugerindo que para uma mesma classe de reações mais de um efeito pode ser avaliado simultaneamente, sendo obtidas informações importantes a respeito do mecanismo de reação. Ainda, a partir dessa abordagem, poderíamos agora prever a constante de

velocidade para a clivagem de um fosfato de dietila e arila com um derivado de IMZ apenas tendo os valores de pK_a do grupo arílico e do pK_{aH} do derivado de IMZ. Assim poupando tempo e recursos experimentais. Infelizmente, para a classe dos tiofosfatos ainda são raros os trabalhos na literatura onde foram realizados estudos cinéticos, prevenindo a aplicação da equação de Bronsted composta para verificar a sua validade e comparar com a classe dos fosfatos, discutida acima.

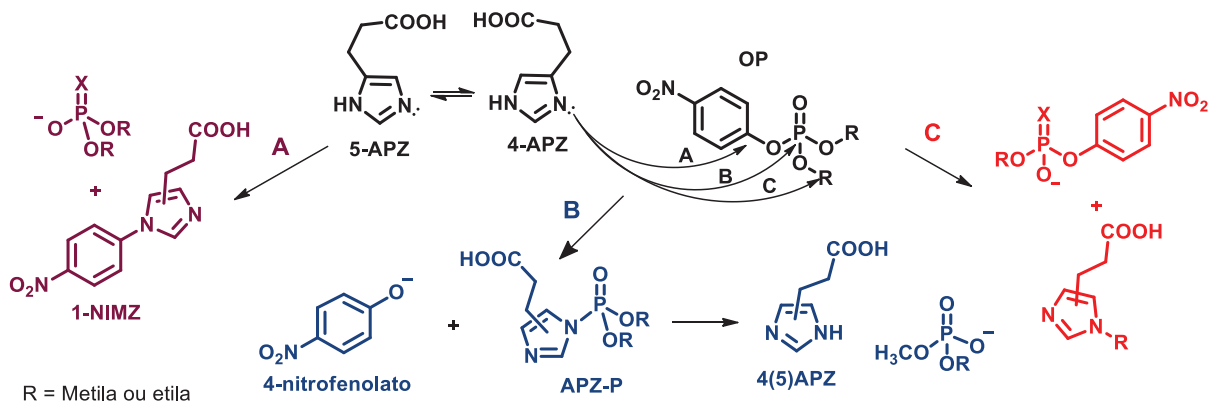
4.2.4 Reações com os organofosforados P=O com o 4(5)APZ

Buscando avaliar o efeito do grupamento ácido ligado ao IMZ foram realizadas reações do 4(5)APZ, o mais reativo na reação com o DEDNPP, descrita acima, com os organofosforados EPO e MPO. Para a reação com o DEDNPP não foram observados efeitos de catálise intramolecular, por outro lado, substratos menos reativos como o MPO e o EPO poderiam ser capazes de se beneficiar de outros tipos de catálise.

Várias reações entre organofosforados e o IMZ já foram descritas na literatura, inclusive para moléculas avaliadas nesse trabalho, como o DEDNPP e o EPO,^{41,43} sempre sendo observado a seletividade para o ataque nucleofílico ao átomo de fósforo. Entretanto, recentemente, foi publicada a reação do MPO com o IMZ em mistura 1:1 acetonitrila/água onde foram detectados dois produtos, a formação do DMPO a partir da desalquilação do MPO (83%) e o ADMP (17%), fruto da clivagem da ligação P-O_{Ar}.¹¹⁷ Sendo que resultado similar foi observado em meio totalmente aquoso nesse trabalho. Para o EPO, a desalquilação já foi observada em alguns casos, como em reações de com o nucleófilo nitrogenados piperidina em líquido iônico.¹²³

Assim como foi apresentado para as reações com os tiofosforados MPT e EPT buscou-se avaliar todos os caminhos possíveis a reação do 4(5)APZ com o MPO e o EPO, os ataques ao fósforo, carbono alifático e à substituição nucleofílica aromática (Figura 121).

Figura 121 - Caminhos reacionais para reações nucleofílicas do 4(5)APZ com os fosfatos EPO e MPO

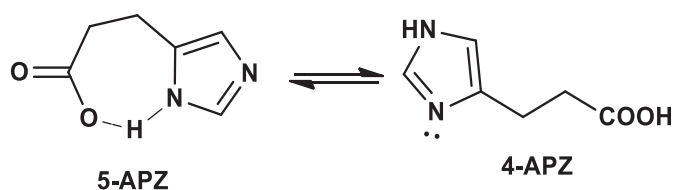


Fonte: O autor (2021).

Contudo, primeiramente, devemos observar que diferente do IMZ que apresenta tautômeros simétricos os tautômeros do 4(5)APZ são assimétricos. Para as reações de ataque ao carbono aromático e carbono alifático, diferentes produtos para cada um dos tautômeros é esperada. Fato já observado com outros derivados de IMZ com substituintes na posição 4(5), em reações de síntese orgânica, como a metilação do 4(5)nitro imidazol,³² e em reações com organofosforados, já anteriormente estudadas em nosso grupo de pesquisa, a reação do 4(5)MEI com o DEDNPP.⁴⁵

Poderíamos esperar que o equilíbrio tautomérico entre as espécies 4-APZ e 5-APZ fosse deslocado para o tautômero 5-APZ, devido a formação de uma ligação de hidrogênio intramolecular (Figura 122). Entretanto, um estudo por RMN de ¹⁴N evidenciou que o substituinte não desloca esse equilíbrio para o tautômero 5-APZ, sendo sugerido pelos autores que a ligação de hidrogênio é desfavorecida por falta da geometria adequada e que os hidrogênios dos grupos CH₂ seriam forçados a ficarem eclipsados, sendo esses fatores determinantes para o não favorecimento da ligação de hidrogênio.

Figura 122 - Equilíbrio tautomérico para o 4(5)APZ e possível ligação de hidrogênio do tautômero da posição 5.

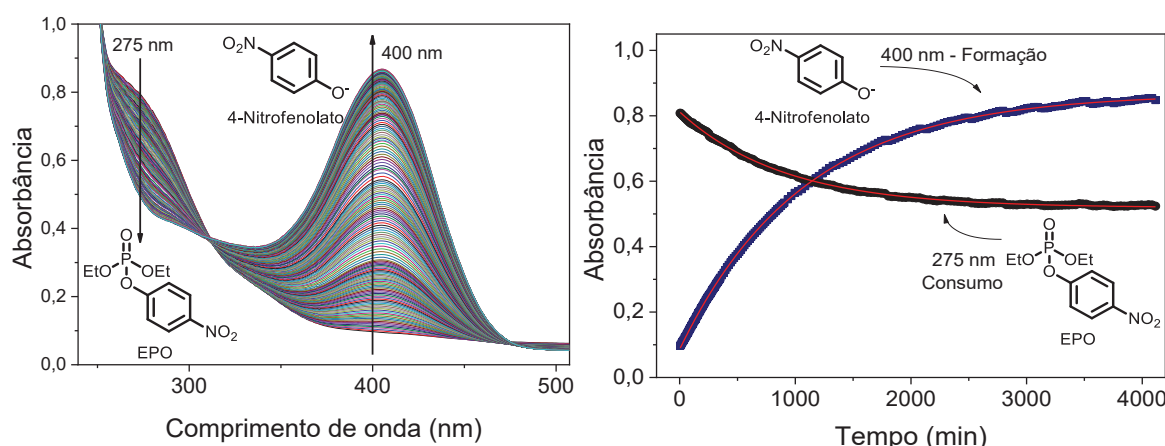


Fonte: O autor (2021).

As reações do 4(5)APZ com o EPO apresentaram espectros diferentes em relação aos observados para as reações do IMZ com o EPT, MPT e MPO. Em pH 8,64 é possível observar que a banda com máximo em 400 nm, referente ao 4-nitrofenolato

apresenta alta intensidade (absorbância de 0,86). Contudo, o valor ainda é abaixo do esperado (absorbância de 1,22) caso todo o EPO fosse convertido em 4-nitrofenol. Esse fato evidencia que ainda outro caminho reacional ocorre de forma minoritária, todavia, o aumento em 310 nm não foi observado, como nas reações do IMZ com o MPT, EPT e MPO, provavelmente relacionada a pequena variação de absorbância e sobreposição das bandas desse produto. Ainda, ao compararmos com a reação descrita para o IMZ⁴³ que ocorre por apenas um caminho o ataque ao fósforo observamos que o 4(5)APZ é menos seletivo em relação ao IMZ.

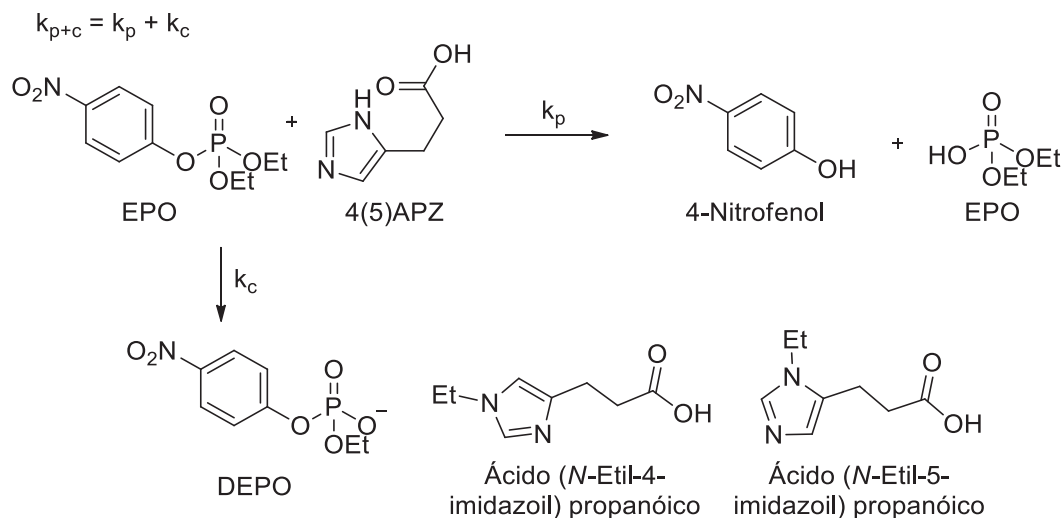
Figura 123 - Espectros sucessivos da reação 4(5)APZ 0,16 mol L⁻¹ com EPO (6,62x10⁻⁵ mol L⁻¹), em pH 8,64, à 60°C, e os ajustes das curvas em 275 nm 400 nm com as equações 10 e 11.



Fonte: O autor (2021)

Entretanto, apesar da expressiva quantidade de 4-nitrofenol gerado como produto da reação, como será discutido mais a frente, o produto de desalquilação também foi observado pela técnica de RMN e espectrometria de massas. Assim, para os ajustes dos perfis cinéticos foram utilizadas as equações deduzidas baseados no esquema de reações paralelas (Figura 124), utilizados para os ajustes das reações do IMZ com o EPT (Equações 10 e 11).

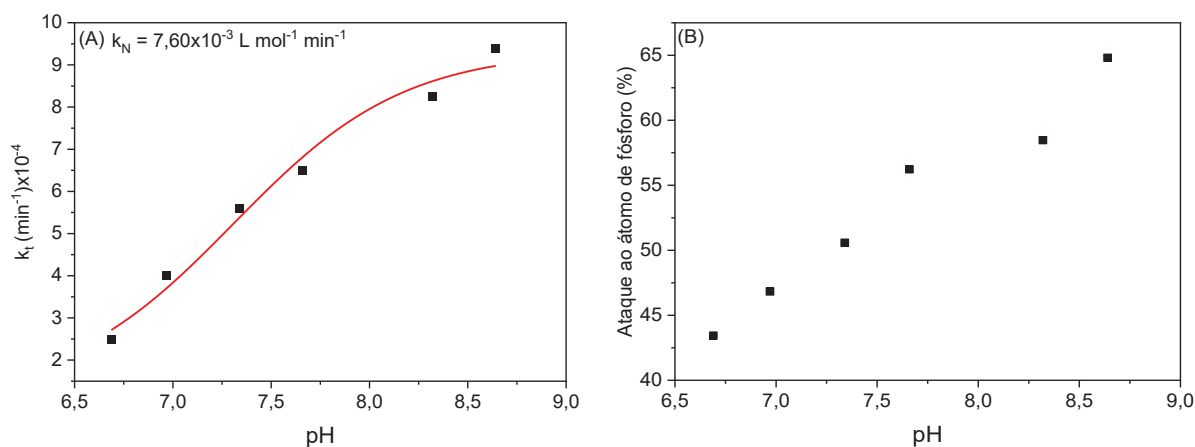
Figura 124 - Esquema reacional utilizado para a escolha das equações cinéticas da reação do EPO com o 4(5) APZ



Fonte: O autor (2021).

Os perfis de pH obtidos para o consumo do reagente (k_{p+c}) e da porcentagem do caminho reacional relacionado ao ataque ao fósforo para as reações com o EPO (Figura 125) e MPO (Figura 127) estão apresentados abaixo, ajustados com a equação 13. A reação do EPO com o 4(5)APZ apresentou as maiores porcentagens de ataque ao átomo do fósforo, mas ainda não foi totalmente seletiva, chegando a 65% em condições de pH mais básicas, mostrando mais uma vez a modulação da reatividade em relação ao pH. Esse resultado é diferente do descrito para o IMZ que é totalmente seletivo para o ataque ao fósforo. Essa diferença na seletividade pode estar relacionada ao efeito do grupo ácido, presente no 4(5)APZ ou ainda a diferença de temperatura no qual as reações foram realizadas (60 °C para o 4(5)APZ) e 25 °C para as reações com o IMZ.

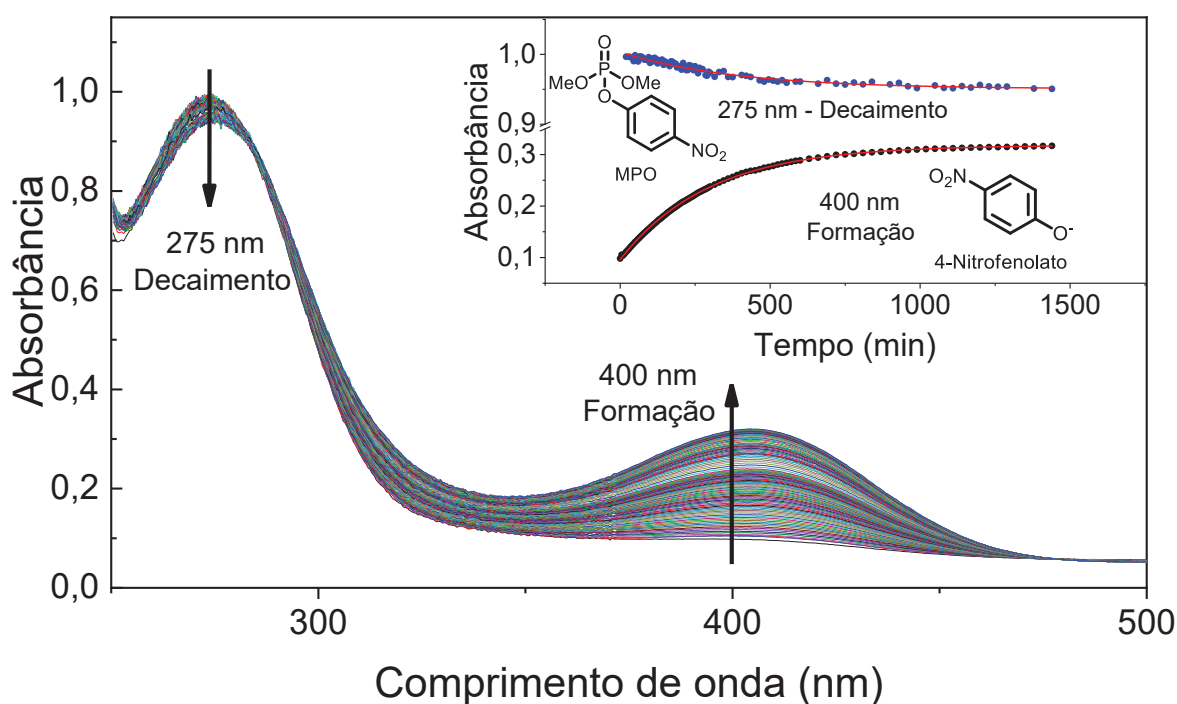
Figura 125 - (A) Perfil de pH para o consumo do reagente EPO, ajustado com a equação 13 e (B) porcentagem de ataque ao fósforo do EPO, calculado a partir da razão k_p/k_{p+c} obtidos em 400 nm para a reação do 4(5)APZ 0,15 mol L⁻¹ com EPO (6,62x10⁻⁵ mol L⁻¹), 60 °C.



Fonte: O autor (2021).

Para a reação do 4(5)APZ com o MPO, também é possível observar que foi gerada, durante a reação, quantidade apreciável de 4-nitrofenol (absorbância de 0,32), mas abaixo do esperado caso a reação ocorresse apenas pelo ataque ao átomo de fósforo (absorbância de 1,20). Assim, os perfis cinéticos foram ajustados utilizando o mesmo conjunto de equações que foi utilizado para a reação com o EPO (equações 10 e 11).

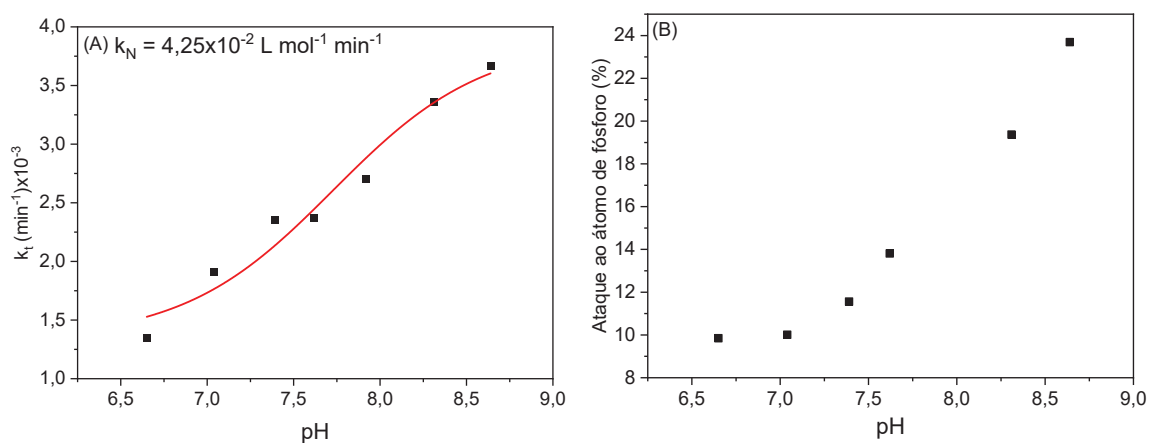
Figura 126 - Espectros sucessivos da reação 4(5)APZ 0,16 mol L⁻¹ com MPO (6,57x10⁻⁵ mol L⁻¹), em pH 8,31 à 60 °C



Fonte: O autor (2021).

Para a reação do MPO com o 4(5)APZ, a dependência do caminho reacional em relação ao pH também é observada, com o ataque ao fósforo aumentando em mais de 14% quando comparadas as reações em pH 6,65 e 8,64 para o MPO. Esse comportamento é diferente do observado para as reações com o IMZ com os MPO, aonde a variação chegou a no máximo 4%. Ainda observamos que o incremento catalítico em relação a reação com o IMZ é bastante tímido, com a reação sendo 1,3 vezes mais rápida com o derivado 4(5)APZ. Esse incremento é similar ao observado na reação com o DEDNPP, onde o 4(5)APZ se mostrou 1,36 vezes mais eficiente com o IMZ, sendo esse um indicio que também na reação com o MPO não ocorre catálise intramolecular.

Figura 127 - (A) Perfil de pH para o consumo do reagente MPO, ajustado com a equação 13 e (B) porcentagem de ataque ao fósforo do MPO, calculado a partir da razão k_2/k_t obtidos em 400 nm para a reação do 4(5)APZ mol L⁻¹ com MPO (6,57x10⁻⁵ mol L⁻¹), 60 °C.



Fonte: O autor (2021).

Dessa forma, observamos que para as reações do 4(5)APZ com o EPO, as reações se mostraram pouco seletivas se dividindo entre dois caminhos, o ataque ao fósforo e ao carbono alifático. Diferente do observado para a reação do IMZ com o EPO, descrito na literatura.⁴³ Para as reações do 4(5)APZ com o MPO, a reação apresentou um grau de seletividade maior, com o ataque ao carbono alifático sendo mais pronunciado em todas as condições de pH. Ao compararmos os valores de constante de velocidade de segunda ordem, obtidas a partir dos perfis de pH, $4,25 \times 10^{-2}$ L mol⁻¹ min⁻¹ para o MPO e $7,60 \times 10^{-3}$ L mol⁻¹ min⁻¹ para o EPO observamos o efeito da metila na reatividade, onde o organofosforado metilado (MPO) é uma ordem de grandeza mais reativo que o EPO, mesmo comportamento observado para a hidrólise alcalina quando comparamos MPO e EPO, MPT e EPT e a reação do IMZ do MPT e EPT.

Assim, podemos concluir que o derivado de imidazol 4(5)APZ, assim como o IMZ nas reações estudadas, apresenta dois caminhos de reação: o ataque ao fósforo e ao carbono alifático para as reações com o MPO. Quando comparamos as reações do IMZ com MPO e do 4(5)APZ com o MPO notamos que o 4(5)APZ aumenta a quantidade de produto da clivagem P-O_{Ar}, sendo esse efeito possivelmente atribuído a diferença de basicidade. Assim, observamos que esse derivado apresenta melhor atividade do ponto de vista de detoxificação química. Isso porque que os produtos da clivagem dessa ligação são menos tóxicos e encorajando o estudo de outros derivados de IMZ para a detoxificação de organofosforados. Para as reações com o MPO e EPO não foi possível construir um gráfico de Brønsted, devido a necessidade de se ter mais dados cinéticos para a reação de derivados de IMZ com esses organofosforados. Assim, prevenindo a análise do efeito do substituinte ácido por essa abordagem. Entretanto, como já discutido, os resultados sugerem que grupamento ácido não conduz a um aumento expressivo da reatividade.

A Tabela 9 apresenta o resumo do estudo cinético, com as constantes de velocidade obtidas e a porcentagem de ataque nos dois centros eletrofílicos, o carbono alifático e o átomo de fosforo.

Tabela 9 - Constantes de velocidade para as reações do 4(5)APZ com o MPO e EPO, IMZ com MPO e EPO, e porcentagens de ataque para o fósforo e o carbono alifático

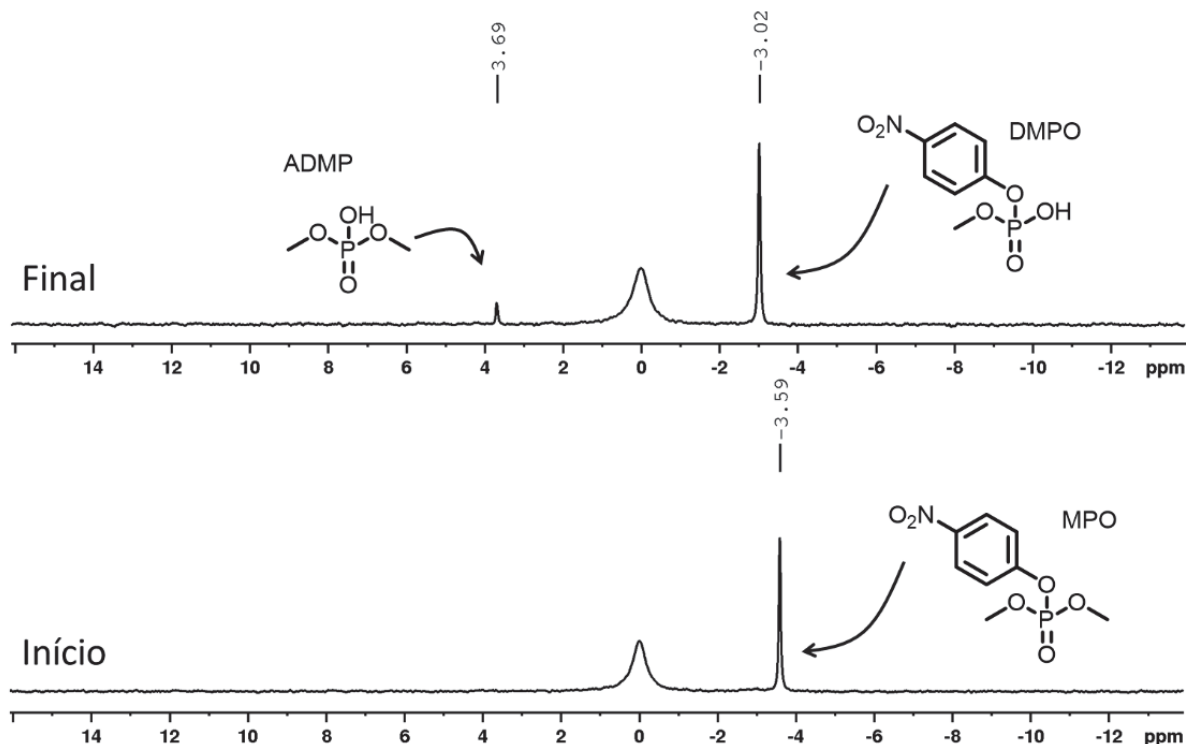
OP	Nucleófilo	k_N (mol L ⁻¹ min ⁻¹)	%P	%C _{alifático}
EPO	IMZ	1,5x10 ⁻⁴ (25 °C)	100%	---
MPO	IMZ	3,3x10 ⁻² (60 °C)	7 – 13%	87 – 93%
MPO	4(5)APZ	4,3x10 ⁻² (60 °C)	10 – 24%	76 - 90%
EPO	4(5)APZ	7,6x10 ⁻³ (60 °C)	43 – 65 %	35 - - 67%

4.2.4.1 Estudo mecanístico por RMN

Em busca de determinar os produtos das reações do 4(5)APZ com o EPO e o MPO (organofosforados P=O) as reações foram investigadas pela técnica de RMN. Para a reação do 4(5)APZ com o MPO, nos espectros de ³¹P, foi observado o mesmo padrão em relação a reação do IMZ com o MPO. Nesses espectros (Figura 128) foi possível determinar o sinal referente ao MPO de partida e em seguida, no espectro final foi observado dois sinais, um referente ao DMPO (-3.02 ppm) e outro ao ADMP (3,69 ppm). A intensidade dos sinais dos produtos está de acordo com o esperado pelo estudo cinético, o DMPO sendo o produto majoritário (96%), advindo do ataque

ao carbono alifático e o ADMP (4%) o produto minoritário, advindo do ataque ao fósforo.

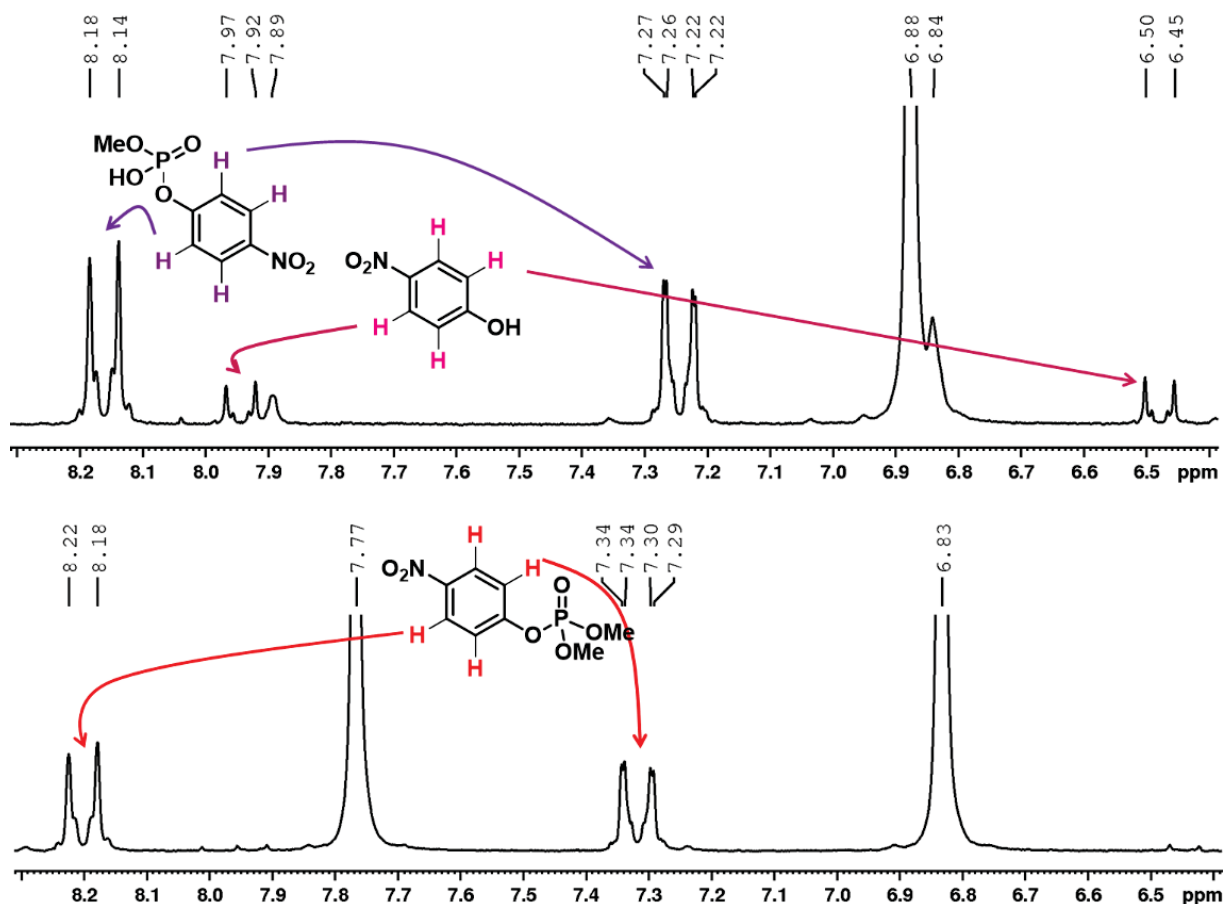
Figura 128 - Espectros consecutivos de ^{31}P da reação entre o 4(5)APZ ($0,19 \text{ mol L}^{-1}$) e MPO ($2,2 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$), D_2O , pD: 8,1, 80 MHz à 60°C e referência H_3PO_4



Fonte: O autor (2021)

Nos espectros obtidos na região dos hidrogênios aromáticos é possível observar o consumo do reagente MPO e o aparecimento dos dois novos conjuntos de sinais, dos produtos 4-nitrofenol e do DMPO (Figura 129). Para o 4(5)APZ também se observa a reação de troca do hidrogênio ligado ao carbono 2 do anel de IMZ (7,77 ppm) por deutério e consequente desaparecimento do sinal do espectro. Ainda se observa um sinal em 6,84 ppm que possivelmente está relacionado ao 4(5)APZ metilado, observando que para o caso dessa reação dois produtos podem ser formados, o ácido 3(1-metil 4-imidazoil)propanóico e/ou ácido 3(1-metil 5-imidazoil)propanóico. Infelizmente, os sinais das metilas referentes a esses dois produtos mostraram uma diferença de apenas 0,03 ppm (sinais em 3,57 e 3,60 ppm), prevenindo a atribuição de qual o tautômero do 4(5)APZ é mais reativo. A razão entre os produtos formados depende da reatividade de cada um dos tautômeros do 4(5)APZ separadamente, sendo essa determinação importante para determinar, inclusive efeitos de catalise intramolecular.

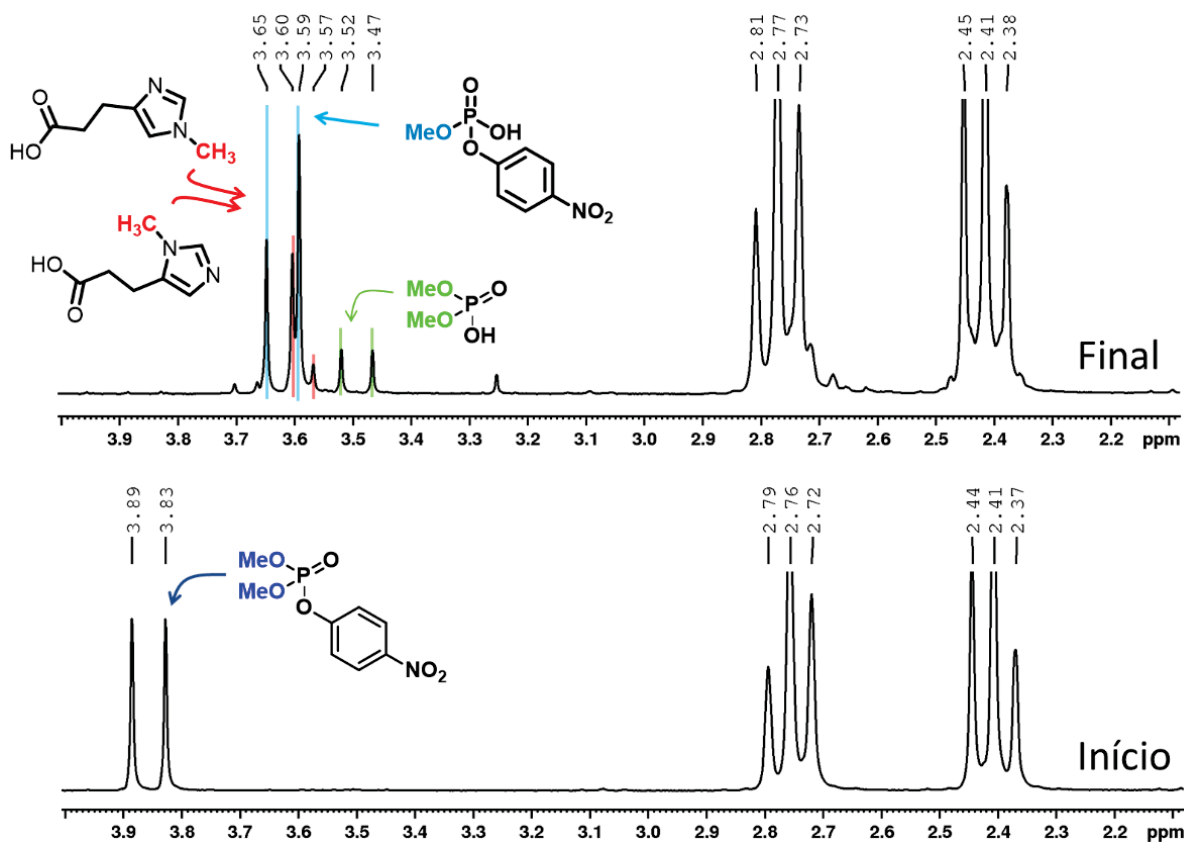
Figura 129 – Zoom dos espectros consecutivos de ^1H da reação entre o 4(5)APZ ($0,19 \text{ mol L}^{-1}$) e MPO ($2,2 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$), D_2O , pH: 8,1, à 60°C e 200 MHz



Fonte: O autor (2021).

Para a região dos hidrogênios alifáticos (Figura 130) podemos observar que o duplete em 3,86 ppm referente ao MPO é totalmente consumido, e os dupletos referentes ao ADMP (3,49 ppm) e ao DMPO (3,62 ppm) aparecem no espectro final, estando eles de acordo com os deslocamentos observados na reação do MPO com o IMZ. É interessante observar que aparece um simpleto mais intenso em 3,60 ppm e outro menos intenso em 3,57 ppm, comparados ao 1-MEI, formado na reação do IMZ com o MPO (3,63 ppm, *vide supra*), sugerem que os mesmos podem ser referentes aos dois produtos de alquilação do 4(5)APZ, evidenciando que existe um dos tautômeros mais reativo. No entanto, essa análise é insuficiente para determinar qual dos dois é o tautômero mais reativo.

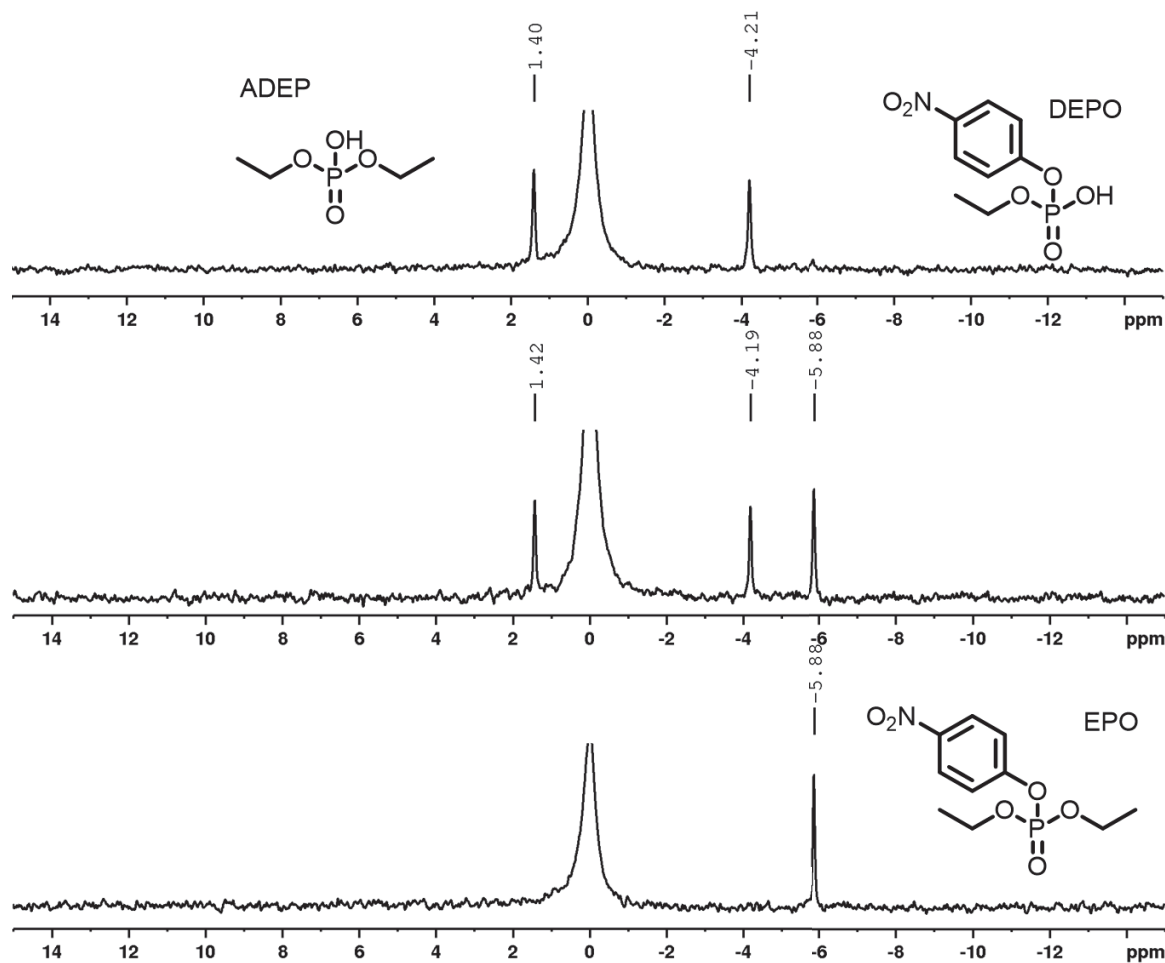
Figura 130 - Zoom da região alifática dos espectros consecutivos de ^1H da reação entre o 4(5)APZ ($0,19 \text{ mol L}^{-1}$) e MPO ($2,2 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$), D_2O , pH: 8,1, à 60°C e 200 MHz



Fonte: O autor (2021)

Para a reação do 4(5)APZ com o EPO a sequência dos espectros de ^{31}P (Figura 131), está de acordo com o observado no estudo cinético, sendo observados dois produtos finais com intensidades semelhantes, o ADEP (1,40 ppm) e o DEPO (-4,20 ppm). A integração dos sinais nos apresenta o valor de 58% para o produto ADEP, advindo do ataque ao fósforo e 42% para o DEPO, advindo do ataque ao carbono alifático, a mesma proporção observada estimada pelo estudo cinético quando comparamos os mesmos valores de pH (8,10).

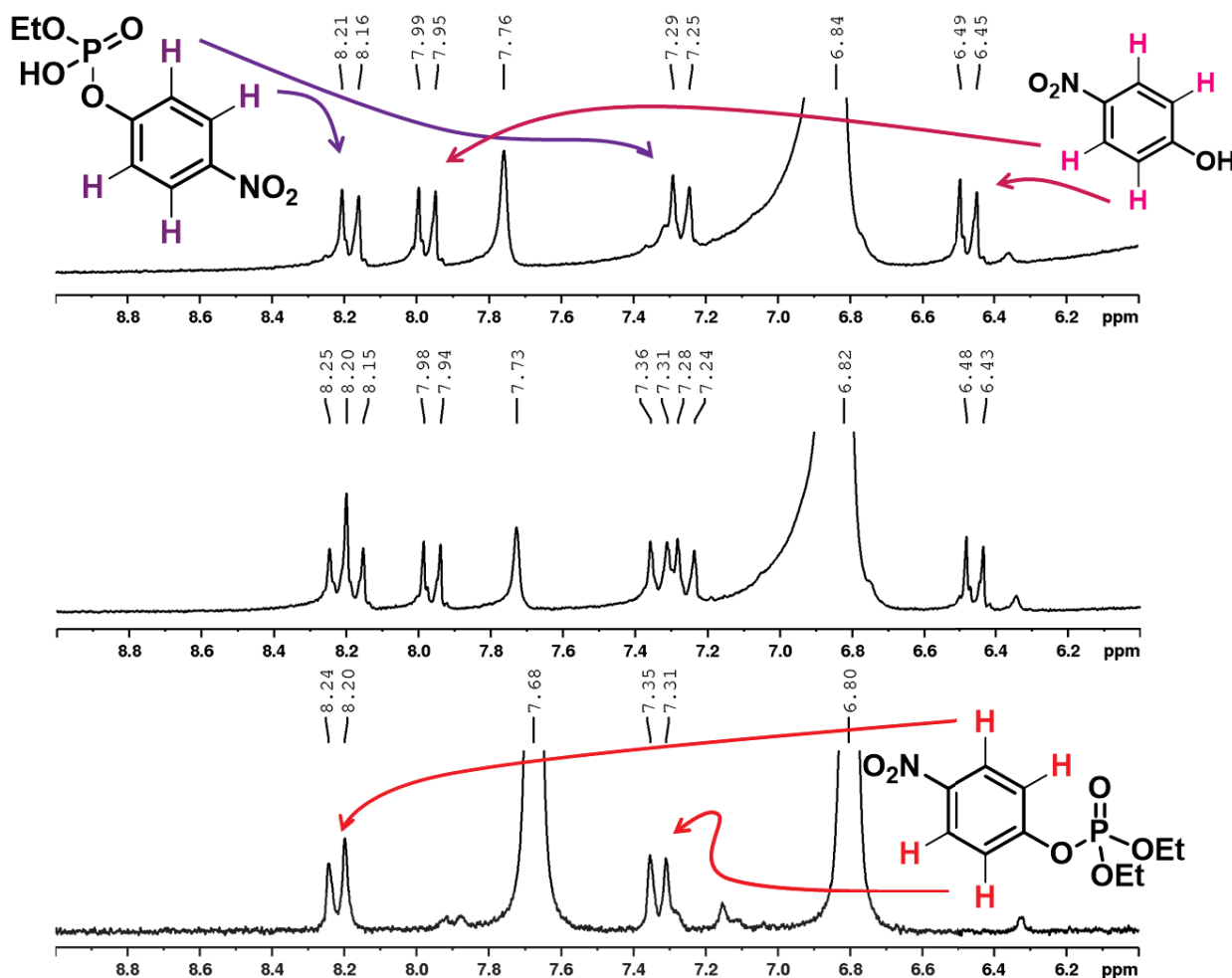
Figura 131 - Espectros consecutivos de ^{31}P da reação entre o 4(5)APZ ($0,19 \text{ mol L}^{-1}$) e EPO ($2,2 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$), D_2O , pD: 8,1, 80 MHz à 60°C e referência H_3PO_4 .



Fonte: O autor (2021)

Na análise do espectro de RMN de ^1H , obtidos na região dos hidrogênios aromáticos observamos o consumo do EPO e o aparecimento dos dois novos conjuntos de sinais, dos produtos 4-nitrofenol e do DEPO (Figura 132), além do já anteriormente observado, a troca do hidrogênio da posição 2 do 4(5)APZ, por deutério. Devido a menor proporção de ataque ao carbono alifático e a formação de dois produtos alquilados diferentes e a possível sobreposição dos sinais, não é possível observar o sinal referente aos hidrogênios aromáticos desses anéis de IMZ.

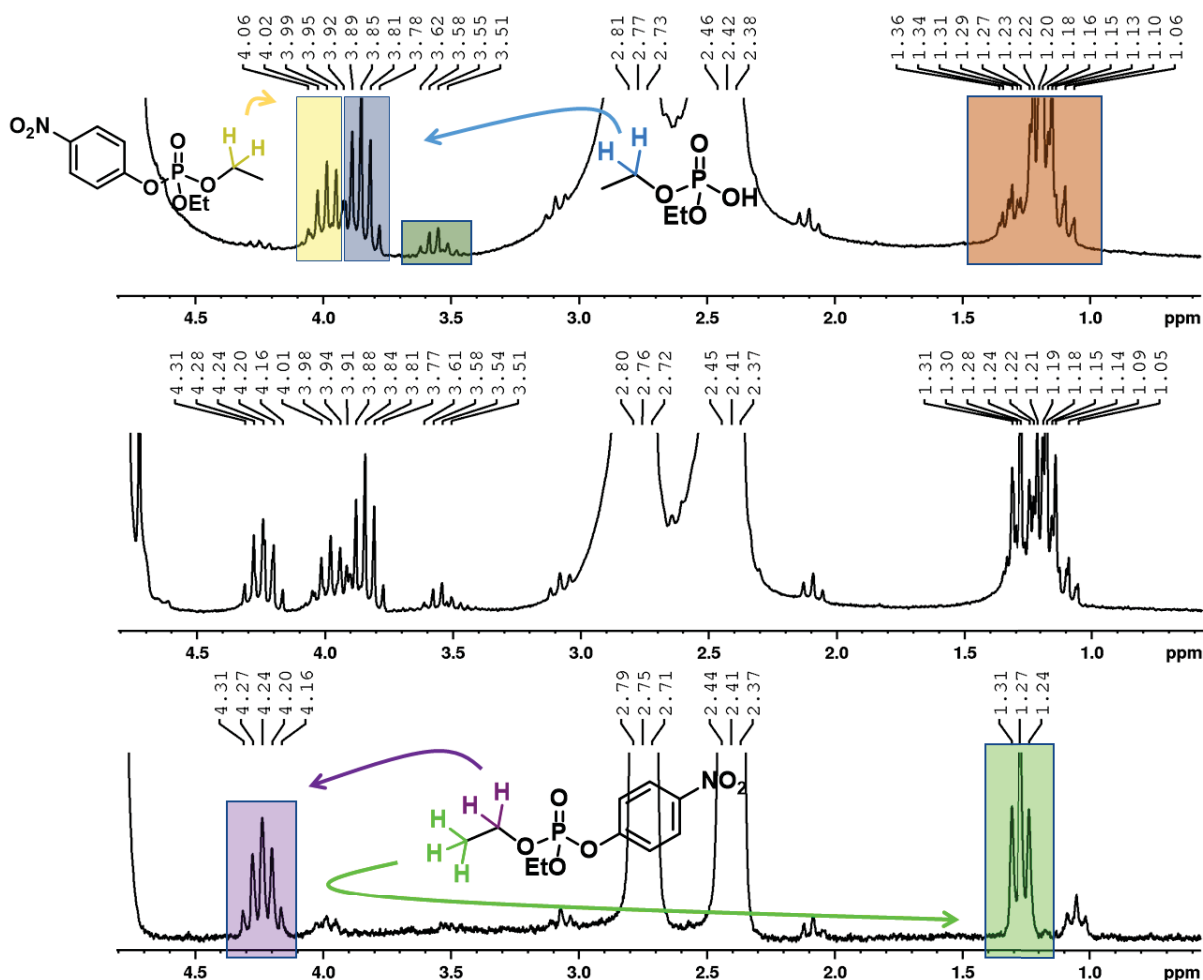
Figura 132 - Zoom da região aromática dos espectros consecutivos de ^1H da reação entre o 4(5)APZ ($0,19 \text{ mol L}^{-1}$) e MPO ($2,2 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$), D_2O , pD: 8,1, à 60°C e 200 MHz



Fonte: O autor (2021)

Os espectros de ^1H na região dos hidrogênios alifáticos para a reação o 4(5)APZ com o EPO apresentam mais sinais, quando comparados ao observado para a reação com o MPO. Esse fato se sucede devido aos conjuntos de sinais das etilas do DEPO, ADEP e 4(5)APZ alquilado. Pode-se perceber que os sinais do reagente EPO desaparecem (1,27 e 4,24 ppm) e novos sinais aparecem, é possível atribuir os quintetos aparentes para os grupamentos $-\text{CH}_2-$ dos produtos DEPO (3,99 ppm) e ADEP (3,89 ppm), para região entre 1 e 1,40 ppm, destacada em vermelho, a sobreposição dos sinais previne a atribuição dos grupos $-\text{CH}_3$ dos produtos. Ainda está destacado em verde um quarteto em 3,56 ppm, possivelmente referente a um dos produtos de alquilação do 4(5)APZ, não sendo distinguido se o produto final é o ácido 3(1-etil 4-imidazolil) propanoico ou ácido 3(1-etil 5-imidazolil) propanoico.

Figura 133 - Zoom da região alifática dos espectros consecutivos de ^1H da reação entre o 4(5)APZ ($0,19 \text{ mol L}^{-1}$) e EPO ($2,2 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$), D_2O , pD: 8,1, à 60°C e 200 MHz



Fonte: O autor (2021).

A Tabela 9 apresenta o resumo dos sinais observados no RMN para as espécies chave no estudo das reações do 4(5)APZ com MPO e EPO.

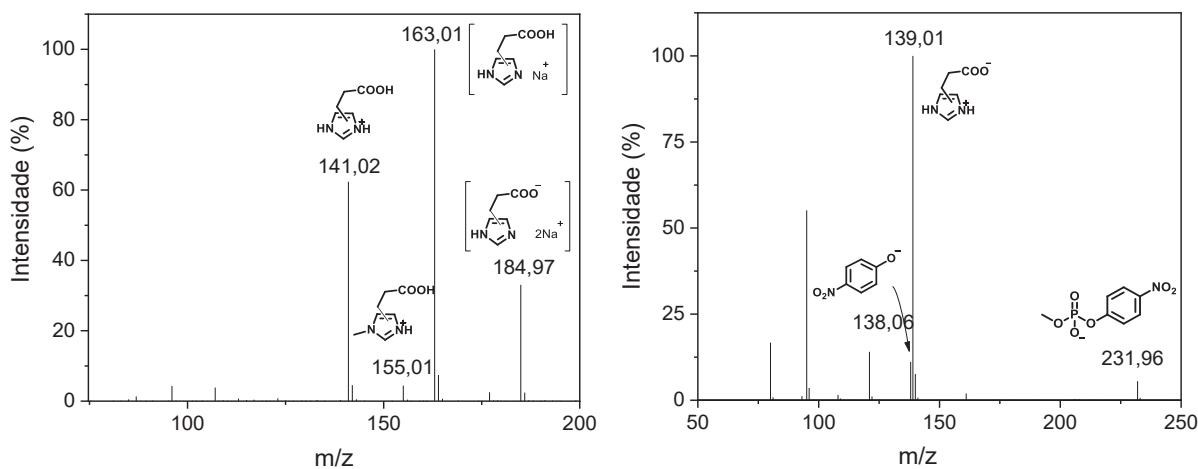
Tabela 10 - Resumo dos deslocamentos químicos para os compostos analisados

COMPOSTO	$\delta^1\text{H}$ (ppm)	$\delta^{31}\text{P}$ (ppm)
EPO	1,27 (6H), 4,24 (4H), 7,33 (2H) e 8,22 (2H)	- 5,88
ADEP	1,09 (6H), 4,24 (4H)	1,40
DEPO	1,11 (6H), 3,99 (4H), 7,18 (2H) e 8,10 (2H)	- 4,20
MPO	3,86 (6H), 7,32 (2H) e 8,20 (2H)	- 3,59
ADMP	3,49 (6 H)	3,69
DMPO	3,62 (3H), 7,24 (2H) e 8,16 (2H)	-3,02
4(5)APZ	2,41 (2H), 2,77 (2H), 6,88 (1H) e 7,77 (1H)	---
4-Nitrofenol	6,38 (2H) e 7,89 (2H)	---

4.2.4.2 Estudo mecanístico por espectrometria de massas

As reações dos organofosforados EPO e MPO com o 4(5)APZ foram acompanhadas por espectrometria de massas, com objetivo de encontrar as espécies chave para a elucidação dos caminhos reacionais. Assim como para as reações anteriormente descritas nesse trabalho foi possível assinalar sinais de compostos com razão massa/carga condizentes com as propostas. A mostra os *full* espectros em modo positivo e negativo para a reação do 4(5) APZ com o MPO. Neles observamos, no modo positivo, espécies com razão massa carga condizentes com o produto *N*-metilado do 4(5)APZ (155,01), e do próprio 4(5)APZ em três formas, a protonada (141,02) e em complexos com um (163,01) e dois cátions sódio (184,97). No modo negativo foram observadas espécies com razão massa carga condizentes com o 4(5)APZ desprotonado (139,01) e os produtos de reação 4-nitrofenolato (138,06) e DMPO (231,96).

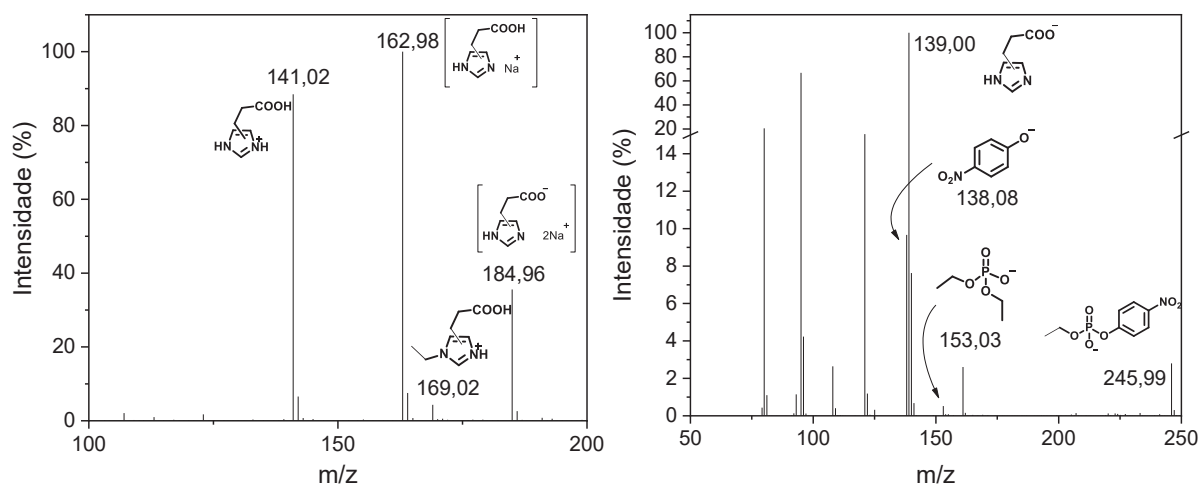
Figura 134 - ESI MS(+) (A) e ESI MS(-) (B) da reação do MPO ($9,4 \times 10^{-4}$ mol L⁻¹) com o 4(5)APZ (0,35 mol L⁻¹) em pH 8,35, 60°C após 24h de reação



Fonte: O autor (2021).

Para a reação do 4(5)APZ com o EPO, um resultado similar foi obtido, no modo positivo foram observadas três formas do 4(5)APZ, protonado e os complexos com um e dois átomos de sódio. Além disso o 4(5)APZ, para esse caso, *N*-etilado. No modo negativo foram observados o 4(5)APZ desprotonado (139,00) e os produtos de reação DEPO (245,99), 4-nitrofenolato (139,08) e, em menor intensidade (0,5 %) o ADEP (153,03).

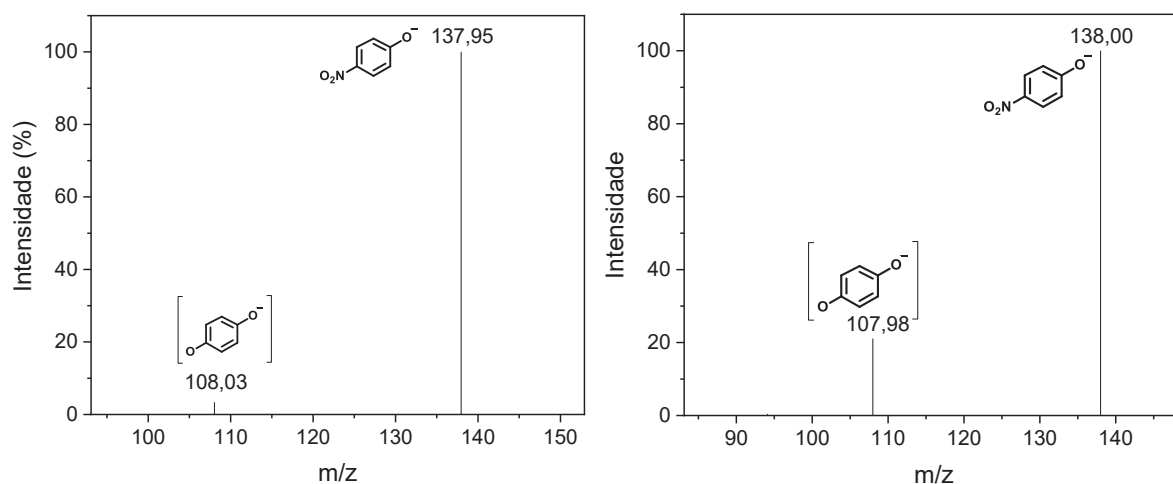
Figura 135 - ESI MS(+) (A) e ESI MS(-) (B) da reação do EPO ($7,6 \times 10^{-4}$ mol L⁻¹) com o 4(5)APZ ($0,35$ mol L⁻¹) em pH 8,35 60°C após 24h de reação



Fonte: O autor (2021)

As espécies condizentes com os produtos de reação foram selecionadas e clivadas por colisão induzida. Observamos que a espécie de massa 138 Da, referente ao 4-nitrofenol, para ambos os casos, apresenta a mesma fragmentação, condizente com a perda de um grupo NO, característico dos compostos aromáticos nitrados.

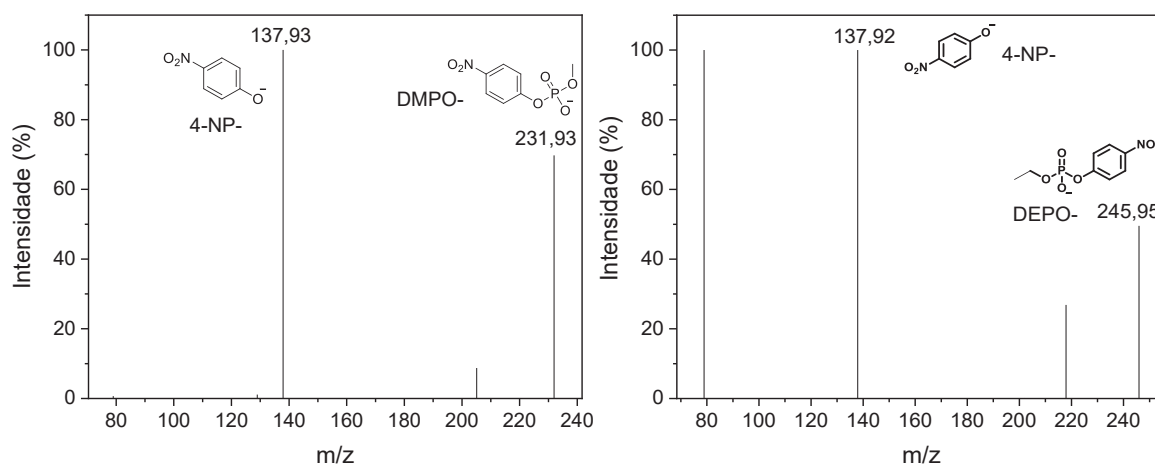
Figura 136 - ESI MS/MS (-) para o íon 138 Da da reação do (A) MPO ($9,4 \times 10^{-4}$ mol L⁻¹), CID 30 eV e (B) (A) EPO ($7,4 \times 10^{-4}$ mol L⁻¹) CID 35 eV, com o 4(5)APZ ($0,35$ mol L⁻¹) em pH 8,35, 60°C após 24h de reação



Fonte: O autor (2021).

A clivagem dos íons referentes a desalquilação do MPO (DMPO; 232 Da) e EPO (DEPO; 246 Da), apresentaram como produto da sua quebra os íons com razão massa carga condizente com o 4-nitrofenolato, como já observado para os tiofosforados MPT e EPT (*Vide supra*). Podendo ser esse um padrão a ser observado no estudo das reações de organofosforados por espectrometria de massas.

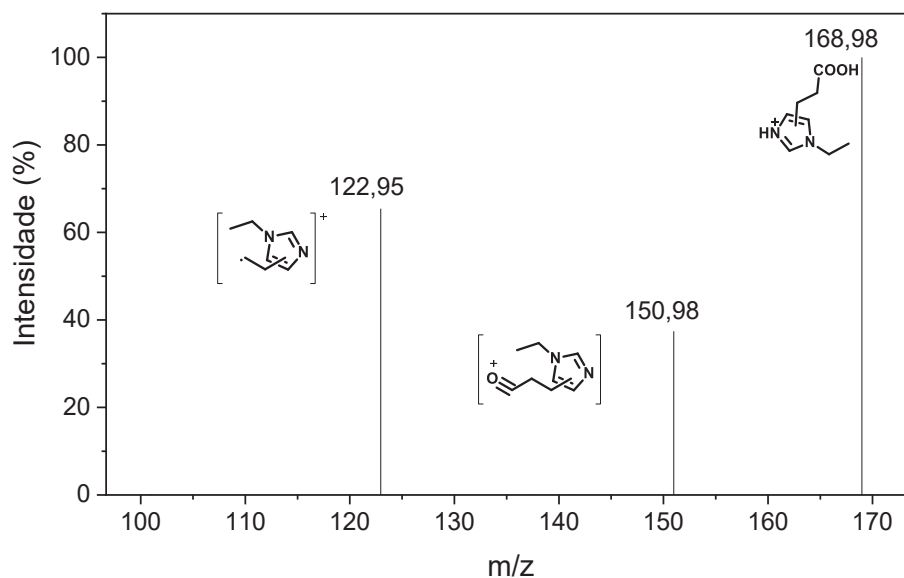
Figura 137 - ESI MS/MS (-) para o (A) íon 232 Da da reação do MPO ($9,4 \times 10^{-4}$ mol L⁻¹), CID 20 eV e (B) íon 232 Da da reação do EPO ($7,4 \times 10^{-4}$ mol L⁻¹) CID 20eV, com o 4(5)APZ (0,35 mol L⁻¹) em pH 8,35, 60°C após 24h de reação



Fonte: O autor (2021).

Ainda o íon correspondente ao ácido 3(1-etil 4 ou 5-imidazolil) propanóico, obtido na reação do EPO com o 4(5)APZ também foi clivado por colisão induzida. Podemos observar o que o padrão de fragmentação é o mesmo para o 4(5)APZ puro, onde há uma primeira perda de água e em seguida um grupo C=O, sendo um forte indicio de que de fato o íon selecionado é o produto proposto.

Figura 138 - ESI MS/MS (-) para o íon 169 Da e CID 20 eV da reação do EPO ($7,4 \times 10^{-4}$ mol L⁻¹) com o 4(5)APZ (0,35 mol L⁻¹) em pH 8,35, 60°C após 24h de reação



Fonte: O autor (2021)

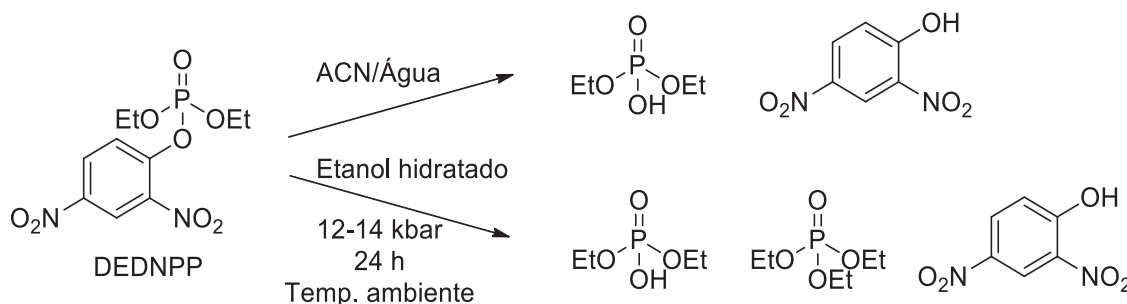
4.3 REAÇÕES DE ORGANOFOSFORADOS SOB CONDIÇÕES DE ALTA PRESSÃO¹

4.3.1 Hidrólise espontânea

Para o estudo das reações dos organofosforados sob condições de alta pressão foram escolhidos 3 organofosforados, os triésteres o MPO, EPO e DEDNPP da classe dos P=O.

Em busca de compreender o efeito da pressão e do solvente foram realizadas reações na ausência de IMZ. Foram conduzidas reações com o DEDNPP em misturas acetonitrila/água e etanol hidratado (96%), a temperatura ambiente e pressão de 12-14 kbar. Em 24h de reação, a partir da análise de RMN, foi determinado que o DEDNPP foi totalmente convertido em produtos em ambas as condições (Figura 139).

Figura 139 - Reações do organofosforado DEDNPP sob 12-14 kbar de pressão



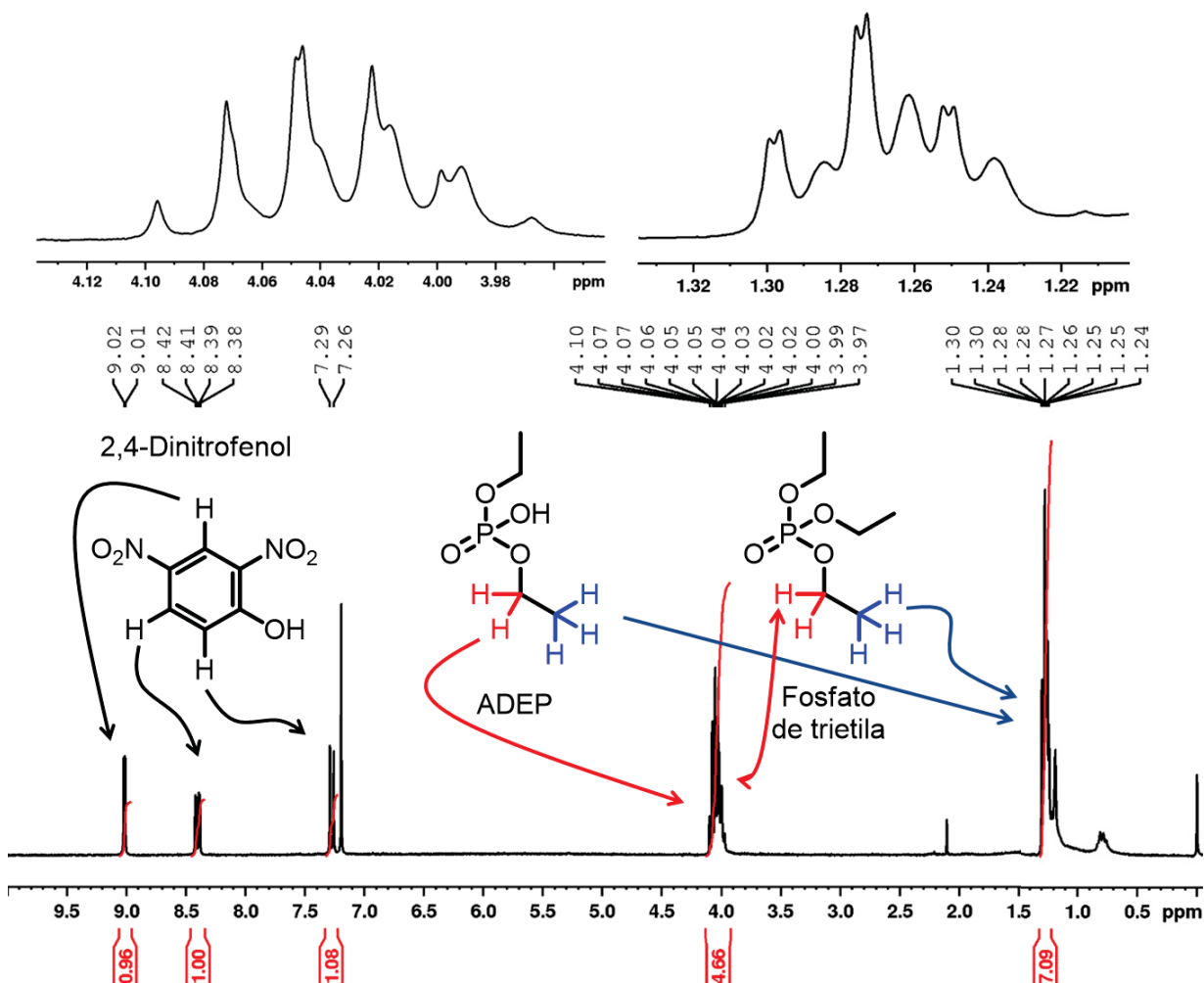
Fonte: O autor (2021)

A seguir está apresentado o espectro de ¹H para os produtos da reação do DEDNPP em etanol onde é possível observar o conjunto de três sinais na região de hidrogênios aromáticos (7 a 9 ppm), condizentes com o produto de reação 2,4-dinitrofenol. Em regiões de menores deslocamento químico é possível observar a presença de sinais sobrepostos em 4 e 1,2 ppm. Em 4 ppm há um quinteto aparente ($J = 7$ Hz), referente ao ADEP e um duplo quarteto ($J_{HP} = 7,5$ Hz e $J_{HH} = 7$ Hz) referente ao fosfato de trietila. Para o caso dos sinais em 1,26 ppm há um triplete ($J_{HH} = 7$ Hz) referente ao ADEP e o duplo triplete ($J_{HH} = 7,5$ Hz e $J_{HP} = 7$ Hz) referente ao fosfato de trietila. A concentração relativa entre os produtos foi determinada a partir do espectro de ³¹P, onde o produto majoritário foi o ADEP (56%) e o minoritário o fosfato

¹ As reações descritas nessa seção foram realizadas durante o estágio de doutorado sanduíche, na Université do Rouen, sob supervisão do Dr. Julien Legros, com bolsa do projeto CAPES-PrInt

de trietila (44%), evidenciando que, nas condições analisadas, a água é melhor nucleófilo que o etanol, pois mesmo em concentração muito menor, gerou o produto majoritário.

Figura 140 - Espectro de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, TMS) para os produtos da reação do DEDNPP em etanol hidratado a 12-14 kbar, temperatura ambiente e 24h de reação.



Fonte: O autor (2021).

No espectro de ^1H para os produtos da reação realizada em acetonitrila/água (Apêndice I; Figura A 30) foi possível observar apenas os conjuntos de sinais referentes ao 2,4-dinitrofenol e ao ADEP, sendo os deslocamentos químicos de acordo com os observados para a reação em etanol.

O resultado obtido para o DEDNPP, de total conversão do OP em produtos menos tóxicos, nos encorajou a testar realizar reações com o EPO e MPO, organofosforados menos reativos, nos mesmos sistemas de solvente e condições de alta pressão. Nesses casos, entretanto, não foi detectada a conversão dos organofosforados em produtos. Todavia a conversão observada para as reações com o DEDNPP nos mostram o potencial do uso de altas pressões, uma vez que a pressão

ambiente o tempo de meia vida, em água, para o DEDNPP é de 24h.¹⁰⁸ Ainda, não há, na literatura, descrição do uso de altas pressões na detoxificação de organofosforados, sendo fundamental conhecer o comportamento da reatividade dos organofosforados na ausência de nucleófilos mais potentes como o IMZ.

Assim, devido a não conversão do MPO e EPO em produtos, a 12-14 kbar foram conduzidas reações com esses organofosforados, ainda na ausência de IMZ sob condições de pressão ainda mais altas, a 16 kbar.

Para ambas as reações (hidrólise do MPO e EPO em acetonitrila/água) houve o consumo de parte do material de partida, formando os produtos de desalquilação e o produto de clivagem da ligação P-O_{ar}. Para o caso do EPO, 65% do material de partida inicial se manteve intacto, 15% foi convertido em DEPO e 20% em ADEP. Para o caso do MPO, apenas 11% do material de partida se manteve intacto, sendo 55% convertido em ADMP e 34% DMPO. Como brevemente discutido na introdução, a relação entre as constantes de velocidade e a pressão é exponencial, isto é, pequenas variações na pressão podem levar a grandes variações na constante de velocidade. Assim não é inusitado que os organofosforados não apresentem reatividade apreciável em 12-14 kbar e em 16 kbar sejam detectados produtos de reação. Relacionados a esse resultado promissor, outros sistemas de solvente foram testados para a reação com o EPO a 16 kbar. Foram realizadas reações do EPO utilizando os solventes metanol, trifluoroetanol, hexafluoroisopropanol e THF, todos com a adição de 1% de água (v/v), mas para esses casos não foi determinada nenhuma conversão do EPO em produtos. A Tabela 11 apresenta um resumo dos resultados obtidos para as reações de hidrólise espontânea.

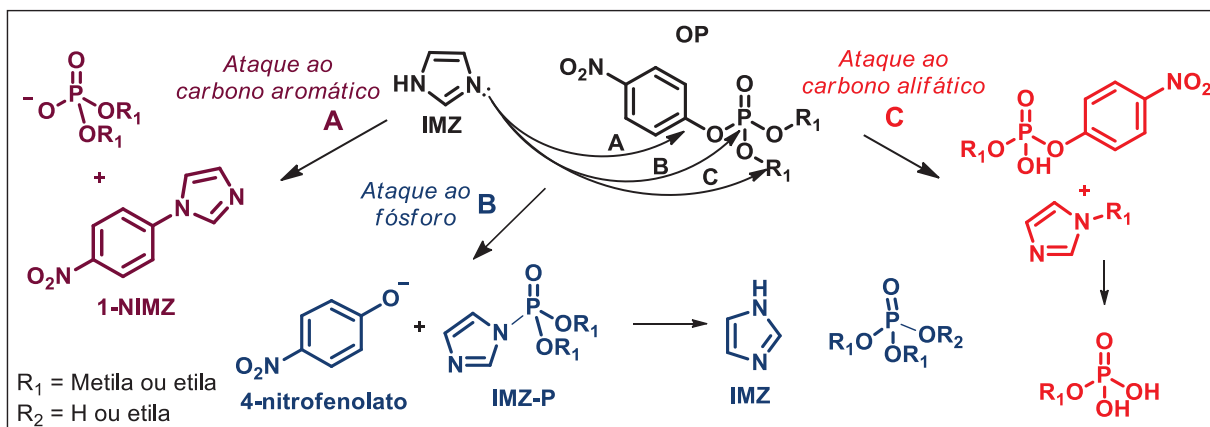
Tabela 11 - Resumo dos resultados das reações de solvólise dos organofosforados sob alta pressão

OP	Solvente	Nucleófilo	Pressão (kbar)	Tempo de reação	Produtos
DEDNPP	Ethanol 96%	Etanol/água	12-14	24 h	TEP (43%) ADEP (56%)
DEDNPP	ACN/Água (99:1 v/v)	Água	12-14	24 h	ADEP (100%)
EPO	Etanol 96%	Etanol/água	12-14	24 h	EPO (100%)
EPO	ACN/Água (99:1 v/v)	Água	12-14	24 h	EPO (100%)
EPO	ACN/Água (99:1 v/v)	Água	16	24 h	EPO (65%) ADEP (21%) DEPO (14%)
EPO	HFIP/Água (99:1 v/v)	HFIP	16	24 h	EPO (100%)
EPO	THF/Água (99:1 v/v)	THF	16	24 h	EPO (100%)
EPO	TFE/Água (99:1 v/v)	TFE	16*	24 h	EPO (100%)
EPO	MeOH/Água (99:1 v/v)	Metanol/água	16*	24 h	EPO (100%)
MPO	ACN/Água (99:1 v/v)	Água	12-14	24 h	MPO (100%)
MPO	ACN/Água (99:1 v/v)	Água	16	24 h	MPO (11%) ADMP (54%) DMPO (34%)

4.3.2 Reações mediadas pelo IMZ sob alta pressão

Uma vez que o DEDNPP foi totalmente convertido em produtos, na ausência de IMZ, o estudo na presença de IMZ foi realizado com os organofosforados EPO e MPO (P=O). Assim como para o estudo cinético foram avaliadas as três possibilidades de reação nucleofílica, o ataque ao fósforo (caminho B), ao carbono alifático (caminho C) e ao carbono aromático (caminho A) (Figura 141). Buscou-se encontrar condições reacionais que levassem aos produtos menos tóxicos, organofosforados onde ocorresse a clivagem da ligação fósforo-oxigênio aromático, *i.e.* ataque ao fósforo.

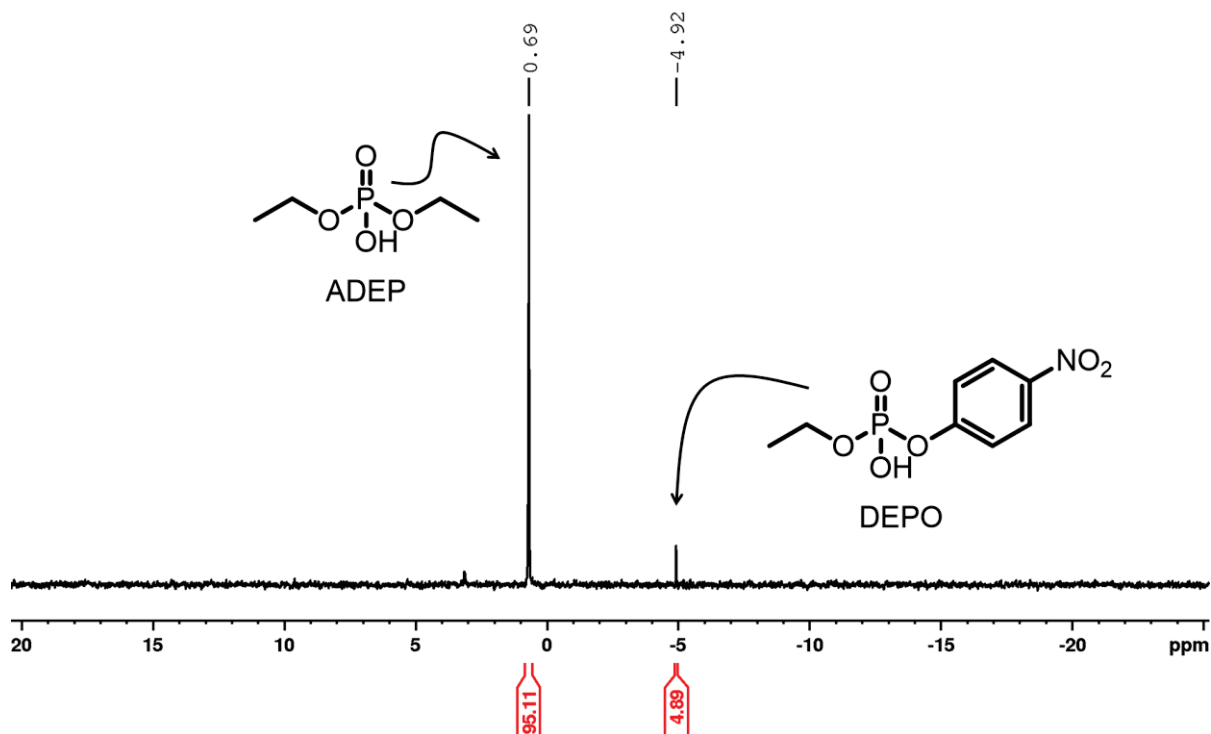
Figura 141 - Possibilidade de reações nucleofílicas do IMZ com organofosforados



Fonte: O autor (2021)

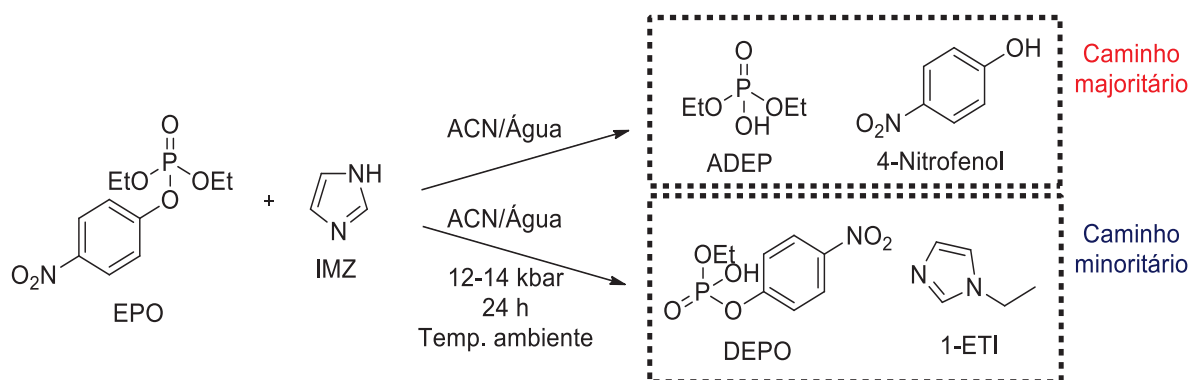
Assim, sob 12-14 kbar foi reagido EPO com 6 equivalentes de IMZ, por 24h, nos mesmos sistemas de solvente (i) solução acetonitrila/água e (ii) etanol hidratado. Ao analisarmos o espectro de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$, da reação realizada em acetonitrila/água (Figura 142), podemos observar a existência de dois sinais, um majoritário (0,7 ppm) com concentração relativa de 95%, sendo atribuído ao ADEP, e outro sinal minoritário com concentração de 5% (-4,9 ppm), sendo o mesmo atribuído ao DEPO, estando os deslocamentos químicos de acordo com a literatura.⁴³ A Figura 143 apresenta os caminhos de reação observados para a reação do IMZ com o EPO em acetonitrila/água à 12-14 kbar.

Figura 142 - Espectro de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (D_2O ; 120 MHz) para os produtos da reação do IMZ com o EPO em acetonitrila/água, a 12-14 kbar, temperatura ambiente e 24h de reação.



Fonte: O autor (2021)

Figura 143 - Caminhos reacionais para a reação do IMZ com EPO, a 12-14 kbar, temperatura ambiente e 24h de reação.



Fonte: O autor (2021)

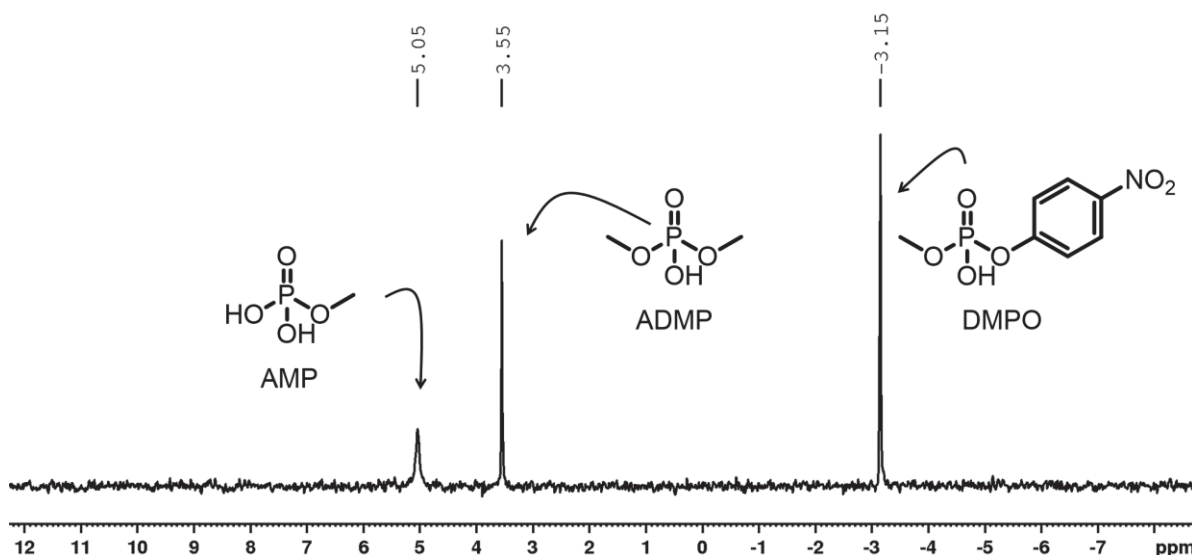
No espectro de ^1H (Apêndice I; Figura A 31) a atribuição dos sinais referentes aos produtos minoritários, ADEP e 1-ETI é dificultada, devido à baixa concentração deles e a sobreposição dos sinais. Esse resultado está de acordo com o desejado em termos de detoxificação química, pois o produto majoritário é o produto menos tóxico.

Para as reações desenvolvidas em etanol hidratado o EPO não foi consumido em sua totalidade, sendo ainda observado no espectro de ^{31}P (Apêndice I; Figura A 32) que o sinal do reagente EPO apresentou 28% de proporção relativa, sendo 15%

de ADEP e 57% de fosfato de trietila. Devido a não conversão total do EPO em produtos utilizando etanol hidratado como solvente, as reações com do MPO com IMZ foram desenvolvidas, em sua totalidade, utilizando a mistura acetonitrila/água.

O estudo avançou para as reações do IMZ com o MPO. Para essa reação, os resultados mostraram que o IMZ foi menos comportado do que para o caso do EPO, onde majoritariamente foi observado o produto advindo da quebra da ligação P-O_{ar}, ADEP. Ao analisarmos o espectro de fósforo (Figura 144) é possível observar que o MPO foi totalmente consumido e 3 produtos fosforilados foram gerados, com deslocamentos químicos de -3,1, 3,5 e 5,0 ppm, respectivamente.

Figura 144 - Espectro de ³¹P (D₂O, 300 MHz) para os produtos da reação do IMZ com o MPO em acetonitrila/água, a 12-14 kbar, temperatura ambiente e 24h de reação.



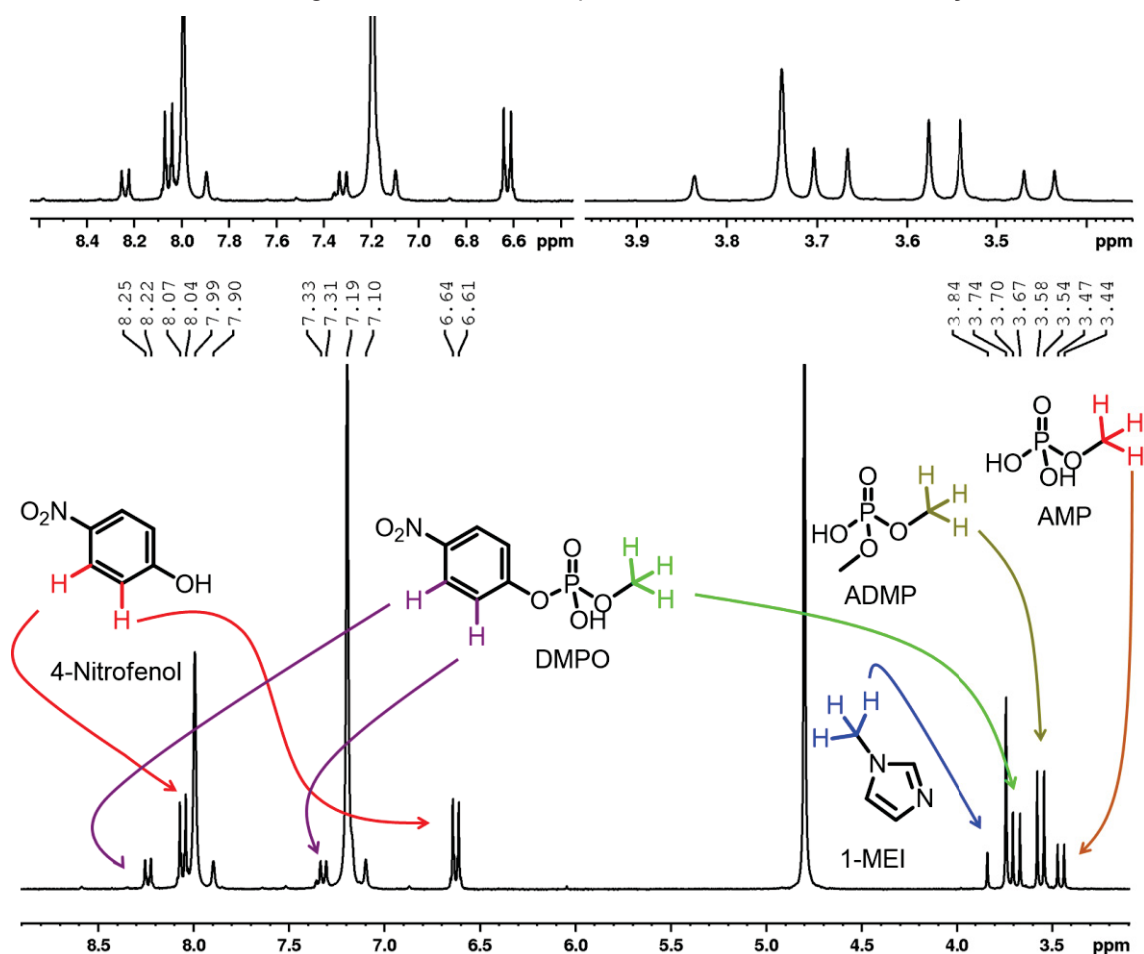
Fonte: O autor (2021).

A luz dos caminhos de reação apresentados anteriormente no estudo cinético, ataque ao átomo de fósforo, ao carbono alifático e ao carbono aromático podemos observar que para esses caminhos reacionais geram apenas dois produtos fosforilados diferentes. São eles o ADMP e o DMPO, estando esses produtos de acordo com os sinais de deslocamento químico de -3,1 e 3,5 ppm, restando um sinal em 5,0 ppm, atribuído ao AMP. Considerando que os diésteres de fosfato, mesmo que com uma menor taxa, também podem continuar sendo hidrolisados, formando um monoéster de fosfato, constituem o provável precursor do AMP.

Essa proposta foi analisada a partir do espectro de ¹H, ao observarmos a região entre 3 e 4 ppm percebemos a presença de 3 dupletos, com constantes de acoplamento de entre 10 e 11 Hz, evidenciando que há três organofosforados com um substituinte metila. Assim, ao olharmos os diésteres formados (DMPO e ADMP),

ambos podem ser hidrolisados, sendo formado o monoéster ácido metilfosforico (AMP), que estaria de acordo com o proposto. Dessa forma, podemos atribuir os três dupletos aos respectivos organofosforados, AMP, ADMP e DMPO. Ainda podemos observar dois simpletos em 3,74 e 3,84 ppm, o sinal mais intenso em 3,74 está de acordo com o esperado para o 1-MEI, sendo observado também, os sinais em 7,10 e 7,90 ppm referentes aos hidrogênios aromáticos do 1-MEI, formado a partir do ataque do IMZ ao carbono alifático do MPO.

Figura 145 - Espectro de ^1H (D_2O , 300 MHz) para os produtos da reação do IMZ com o MPO em acetonitrila/água, a 12-14 kbar, temperatura ambiente e 24h de reação.



Fonte: O autor (2021)

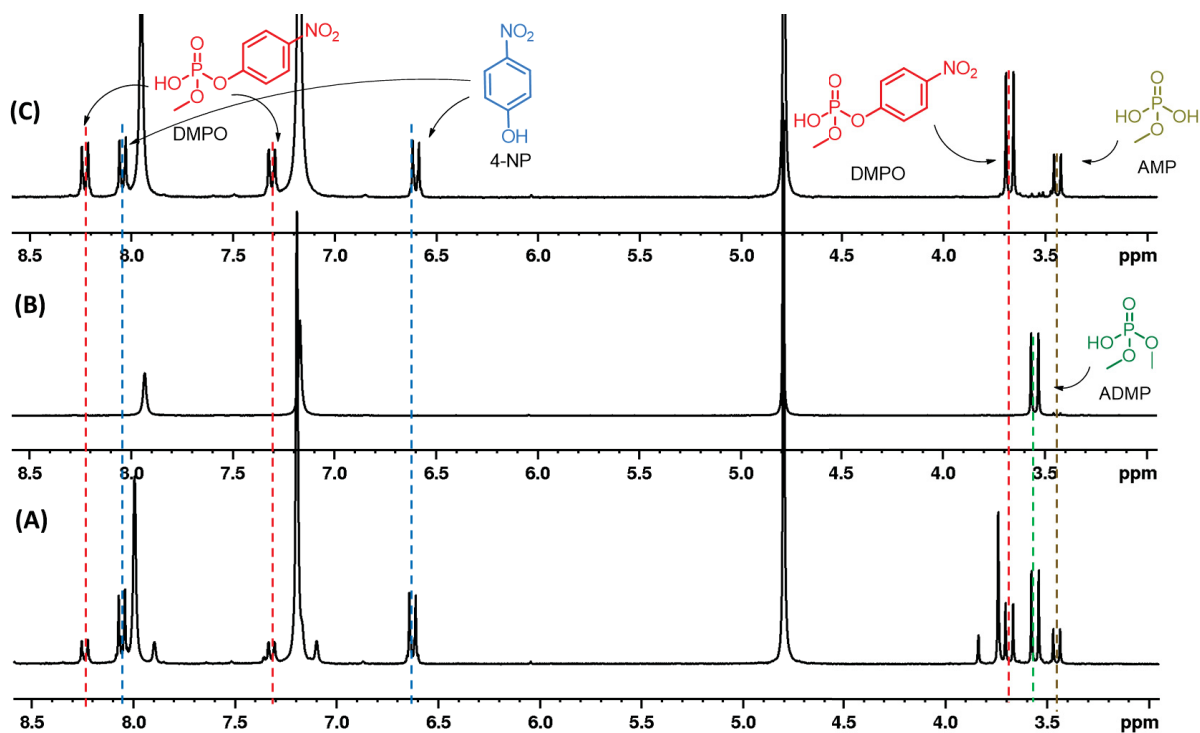
Ainda na região de hidrogênios aromáticos podemos observar dois conjuntos de sinais característicos de anéis para substituídos, um deles mais intenso em 6,6 e 8,0 ppm, referente ao 4-nitrofenol. O outro conjunto de sinais em 7,3 e 8,2 ppm foi atribuído ao DMPO. Por fim, podemos ainda atribuir os sinais referentes ao IMZ em 7,19 e 7,99 ppm. Entretanto ainda percebemos que o simpleto em 3,74 ppm não pôde ser atribuído a nenhuma das estruturas propostas, levantando a possibilidade do 1-MEI formado reagir novamente com o MPO, levando a formação do cátion

1,3-dimetilimidazol (1,3-DMEI). Por outro, lado os sinais referentes ao anel aromático do mesmo não estão definidos claramente no espectro, dificultando a confirmação desse caminho reacional.

A análise do espectro de ^1H para a reação do MPO trouxe informações valiosas a respeito dos produtos gerados na reação. No entanto mais experimentos foram necessários para confirmar (i) a origem do monoéster ácido metil fosfórico e (ii) o ataque sequencial do 1-MEI sobre o MPO.

Assim, para confirmar a origem do AMP os diésteres DMPO e ADMP foram sintetizados e reagidos com o IMZ nas mesmas condições de alta pressão (12-14 kbar). Como era esperado, para o caso da reação do ADMP com IMZ a análise do meio reacional indicou a presença de apenas um produto fosforilado, o próprio ADMP, mostrando que nenhuma reação ocorreu. Por outro lado, quando o DMPO foi reagido com o IMZ, houve o aparecimento de um produto de reação, o AMP e o 4-nitrofenol (Figura 146). Isso evidencia que a clivagem do DMPO ocorre via clivagem da ligação P-O_{ar} , além disso, observamos, pela intensidade dos sinais, que o AMP foi gerado apenas em pequena proporção, evidenciando que o diéster formado é menos reativo que o triéster de partida, MPO.

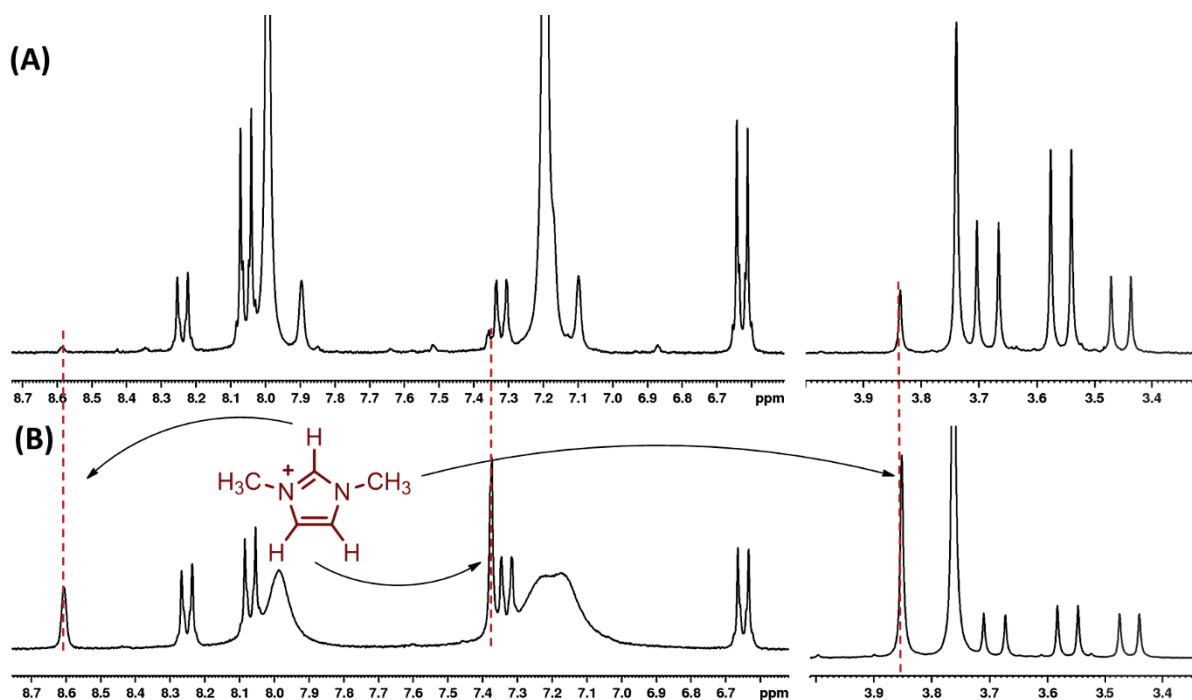
Figura 146 - Comparação do espectro de ^1H (300 MHz; D_2O) pós reação para as reações do IMZ com o (A) MPO, (B) ADMP e (C) DMPO em acetonitrila/água, a 12-14 kbar, temperatura ambiente e 24h de reação.



Fonte: O autor (2021)

Buscando confirmar que o 1-MEI formado na reação entre o MPO e o IMZ pode reagir novamente com o MPO, levando a formação do cátion 1,3-DMEI foi promovida a reação do 1-MEI com o MPO. A Figura 147 apresenta os espectros para a reação do IMZ e do 1-MEI com o MPO, é possível observar um padrão semelhante para o conjunto de sinais para os produtos de reação, os três dupletos entre 3 e 4 ppm, sendo gerados como produtos o ADMP, AMP e DMPO. Conjuntamente ao aparecimento dos sinais do DMPO, produto da desalquilação, é possível agora confirmar a formação do cátion 1,3-DMEI. Na Figura 147 estão destacados os sinais referentes a esse cátion e quando olhamos para os mesmos deslocamentos químicos no espectro (A), referente a reação do IMZ com o MPO fica claro que a baixa concentração desse produto foi o fator determinante para não conseguirmos assinalar com confiança os sinais desse produto apenas com a primeira análise.

Figura 147 - Comparação do espectro de ^1H (300 MHz; D_2O) pós reação para as reações do (A) IMZ com o MPO e (B) 1-MEI com o MPO em acetonitrila/água, a 12-14 kbar, temperatura ambiente e 24h de reação.

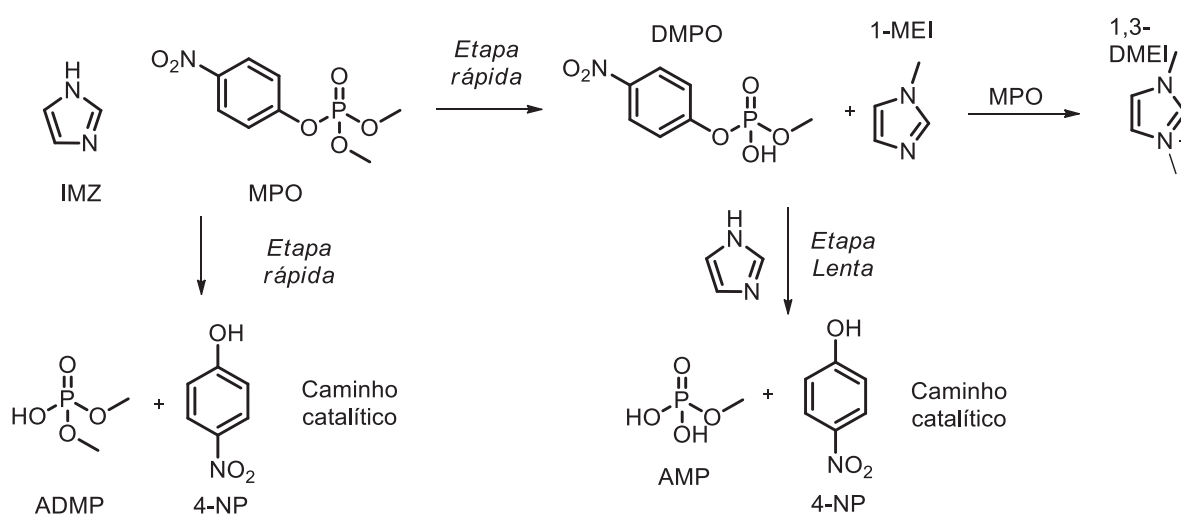


Fonte: O autor (2021)

Em termos de detoxificação química de organofosforados, é desejável que sejam obtidos produtos sem bons grupos de saída, pois esses organofosforados ainda apresentam relativa toxicidade. Nesse sentido, a formação do diéster DMPO é indesejada. Por outro lado, sob as condições de alta pressão foi possível observar que o diéster também é degradado a uma taxa apreciável. Dessa forma, o tempo para a reação entre o MPO e o IMZ foi ampliado para 72h, buscando observar se o DMPO

seria totalmente consumido, onde seriam formados apenas os ácidos AMP e ADMP, de menor toxicidade. Entretanto as porcentagens observadas para a formação do diéster em 24 e 72 h foram virtualmente iguais (entre 44 e 47%), evidenciando que a taxa do consumo do diéster (DMPO) é, de fato, muito menor em relação ao triéster (MPO). A Figura 148 apresenta um resumo das reações obtidas com o do IMZ com o MPO, sendo determinados todos os caminhos reacionais (Figura 148).

Figura 148 - Produtos da reação entre o IMZ e o MPO quando realizadas em acetonitrila/água, temperatura ambiente e 12-14 kbar



Fonte: O autor (2021).

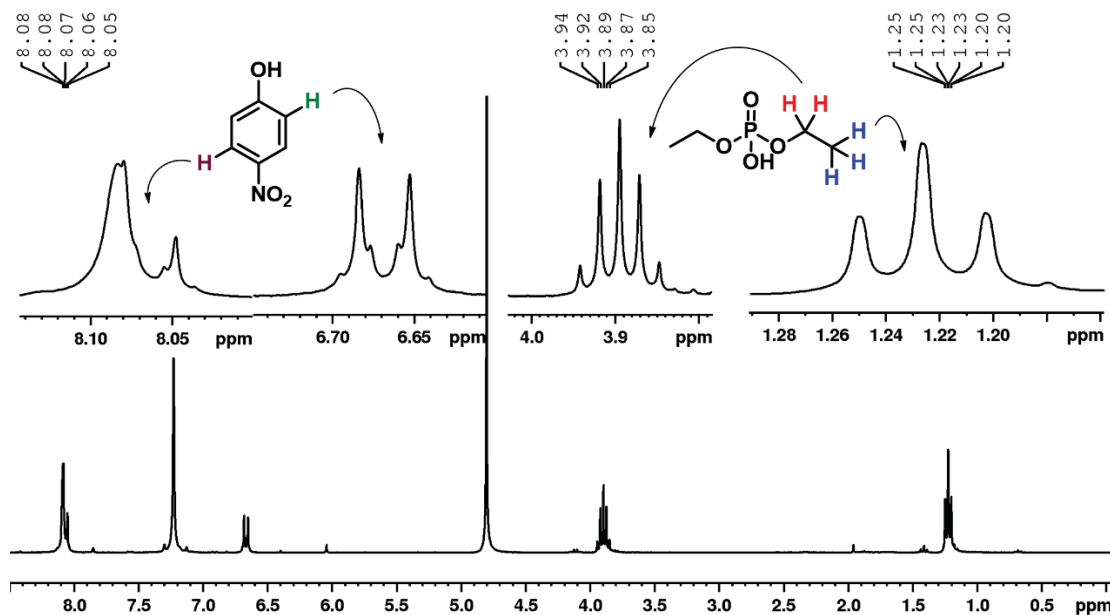
Para o caso do ataque ao fósforo o IMZ pode atuar como catalisador nucleofílico ou básico. Na literatura há a descrição de que em reações de desalquilação em misturas acetonitrila/água, mediadas pelo IMZ, a reação ocorre de forma concomitante com ambos os tipos de catálise, sobretudo quando o meio é mais rico em acetonitrila.^{124,125} Considerando as particularidades das reações sob alta pressão, é possível inferir, que uma reação de catálise nucleofílica bimolecular seria favorecida em relação a uma reação trimolecular, como ocorre em uma catálise básica. Entretanto, uma investigação mais profunda se faz necessária para a determinação dos mecanismos de reação.

Considerando que os produtos de desalquilação são indesejáveis do ponto de vista de detoxificação química, buscou-se desenvolver as reações em condições de pressão ainda mais alta, 16 kbar, buscando a obtenção de apenas produtos menos tóxicos.

Para o caso do EPO que já havia se mostrado mais comportado na reação realizada de 12-14 kbar onde 95% do produto formado foi o ADEP (menos tóxico), à

16 kbar o resultado foi ainda mais promissor. Agora a reação ocorreu totalmente via clivagem da ligação P-O_{ar}, onde foi gerado somente o ADEP. Esse resultado pode ser observado no espectro de ¹H (Figura 149) onde é observado apenas os sinais referentes a esse produto (ADEP) e ao 4-nitrofenol.

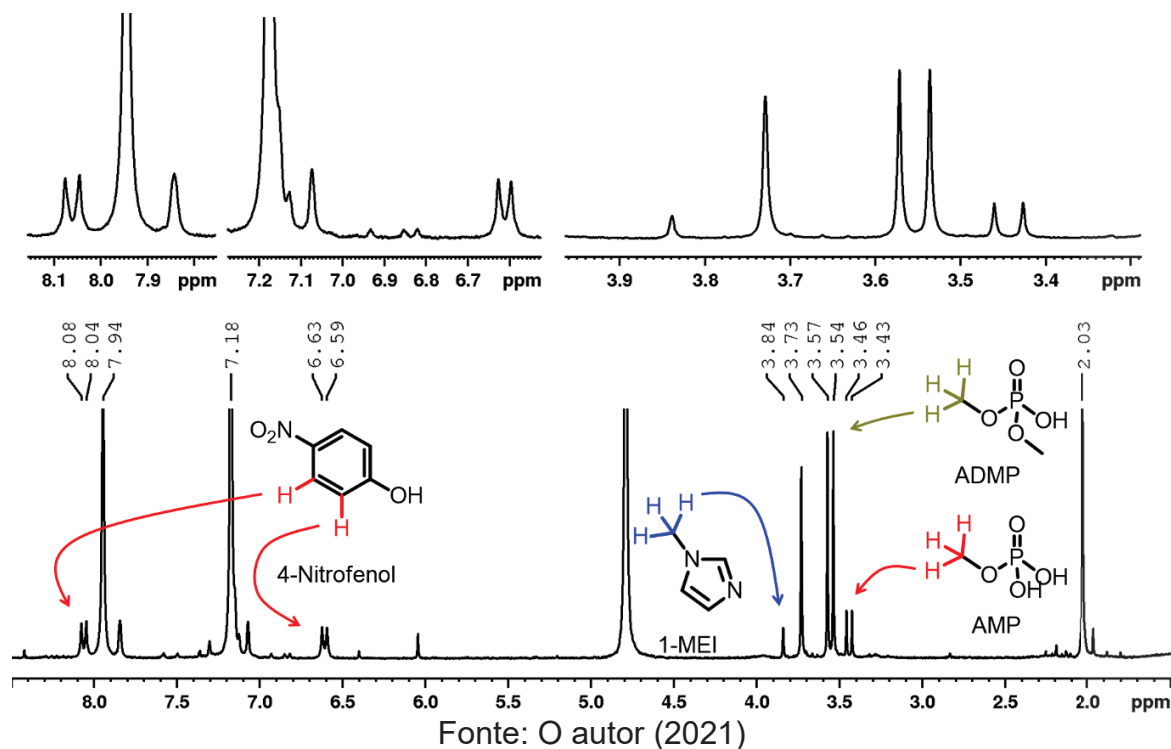
Figura 149 - Espectro de ¹H (D₂O, 300 MHz) para os produtos da reação do IMZ com o MPO em acetonitrila/água, a 16 kbar, temperatura ambiente e 24h de reação.



Fonte: O autor (2021)

A reação do MPO a 16 kbar também apresentou melhores resultados, do ponto de vista da detoxificação química. Após 24h de reação foram detectados apenas dois produtos organofosforados, o ADMP, majoritário (70%) e o AMP, minoritário (30%). Além disso foi possível observar um simpleto intenso em 2 ppm, sendo esse sinal condizente com o deslocamento químico do ácido acético,¹²⁶ indicando que em uma pequena extensão o solvente acetonitrila pode estar sendo hidrolisado.

Figura 150 - Espectro de ^1H (D_2O , 300 MHz) para os produtos da reação do IMZ com o MPO em acetonitrila/água, a 16 kbar, temperatura ambiente e 24h de reação.



Assim, podemos observar dois pontos importantes, a reação do IMZ com o MPO, quando realizada a 16 kbar apenas dois produtos são detectados, os ácidos AMP (minoritário) e o ADMP (majoritário). O ADMP advindo do ataque do IMZ ao átomo de fósforo e o AMP, advindo da clivagem do DMPO (formado inicialmente pelo ataque do IMZ no carbono alifático). Isso nos indica que em condições maiores de pressão o caminho de quebra da ligação P-O_{Ar} é favorecida em relação a condições menores pressão. Essa observação nos leva a conclusão de que o volume de ativação para o caminho de ataque ao fósforo (formação do ADMP) é mais negativo em relação a reação de desalquilação (formação do DMPO). Assim, desenvolver a reação em pressões ainda maiores que 16 kbar poderia tornar a reação totalmente seletiva para o caminho desejado, onde o IMZ atua apenas como catalisador, na clivagem da ligação P-O_{Ar} . Comparativamente as reações de IMZ com o MPO em solução aquosa, descritas no estudo cinético evidenciaram o potencial do uso de altas pressões para detoxificação química. No caso das reações em solução aquosa mais de 80% da reação ocorre via ataque ao átomo de carbono alifático, gerando o produto indesejado DMPO.

A Tabela 12 apresenta todos os valores de conversão para as reações com o IMZ discutidas nessa seção.

Tabela 12 - Resumo dos resultados das reações dos organofosforados com o IMZ

OP	Solvente	Nucleófilo	Pressão (kbar)	Tempo de reação	Produtos	Porcentagem de produtos não-tóxicos
EPO	Etanol 96%	IMZ	12-14	24 h	TEP (59%) ADEP (14%) EPO (27%)	73%
EPO	ACN/Água (99:1 v/v)	IMZ	12-14	24 h	ADEP (95%) DEPO (5%)	95%
EPO	ACN/Água (99:1 v/v)	IMZ	16	24 h	ADEP (100%)	100%
MPO	ACN/Água (99:1 v/v)	IMZ	12-14	24 h	AMP (26 %) ADMP (30 %) DMPO (44%)	56 %
MPO	ACN/Água (99:1 v/v)	IMZ	12-14	72 h	AMP (17 %) ADMP (34 %) DMPO (47%)	51 %
MPO	ACN/Água (99:1 v/v)	IMZ	16	24 h	AMP (30 %) DMPO (70 %)	100 %
MPO	ACN/Água (99:1 v/v)	1-MEI	12-14	24 h	AMP (38 %) ADMP (21 %) DMPO (41%)	49 %
ADMP	ACN/Água (99:1 v/v)	IMZ	12-14	24 h	ADMP (100 %)	---
DMPO	ACN/Água (99:1 v/v)	IMZ	12-14	24 h	AMP (25%) DMPO (75%)	---

Dessa forma concluímos que dentre os sistemas de solvente testados a mistura acetonitrila/água foi a mais promissora, onde mesmo na ausência de IMZ foi possível detectar produtos de reação. Ainda, para o organofosforado DEDNPP, que em água a temperatura ambiente apresenta tempo de meia vida de 24h,¹⁰⁸ o tempo de meia vida foi reduzido para pelo menos 4,8h (o mínimo para 97% de conversão), considerando que em 24h todo o DEDNPP havia se convertido em produtos. Para as reações com o IMZ também se observou a potencialidade do emprego de reações sob alta pressão, onde em 24h, também foi possível converter todo o EPO em produtos menos tóxicos. Considerando que em água a temperatura ambiente o tempo de meia-vida desse OP é maior que 20 anos⁶ e em reações com IMZ em água (1 mol L⁻¹) o tempo de meia vida é de 3,19 dias⁴³ a eficiência da reação sob alta

pressão (16 kbar) é expressivo, uma vez que o tempo de meia vida seria muito menor que 24h. Em relação as reações com o MPO, apesar de parte do IMZ se comportar como um nucleófilo suicida, atacando o carbono alifático podemos observar que também em 24h, à 16 kbar, todo o MPO foi convertido em produtos menos tóxicos, um diester e um monoester de fosfato, mais uma vez encorajando mais estudos de detoxificação sob altas pressões.

Por fim, todos esses resultados estão suportados pelas análises de RMN dos produtos pós-reação, que permitiram elucidar todos os caminhos reacionais paralelos que estavam ocorrendo.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Esse trabalho buscou determinar relações de estrutura-reatividade em reações de (tio)fosfatos de dialquila e arila, baseados nas estruturas dos pesticidas EPO e EPT. Foram avaliados os efeitos dos grupos espectadores, grupo de saída, heteroátomo e nucleófilos. As classes de nucleófilos avaliados foram os íons hidróxido, o IMZ, e uma série de derivados de IMZ contendo substituintes grupos ácido carboxílico. Também foram avaliadas condições reacionais de alta pressão, sendo elas ainda não exploradas na literatura em reações com organofosforados. Assim, permitindo a compreensão de como essas reações podem ser utilizadas como ferramenta de neutralização de organofosforados tóxicos. A Figura 151 apresenta um resumo das conclusões obtidas nesse trabalho.

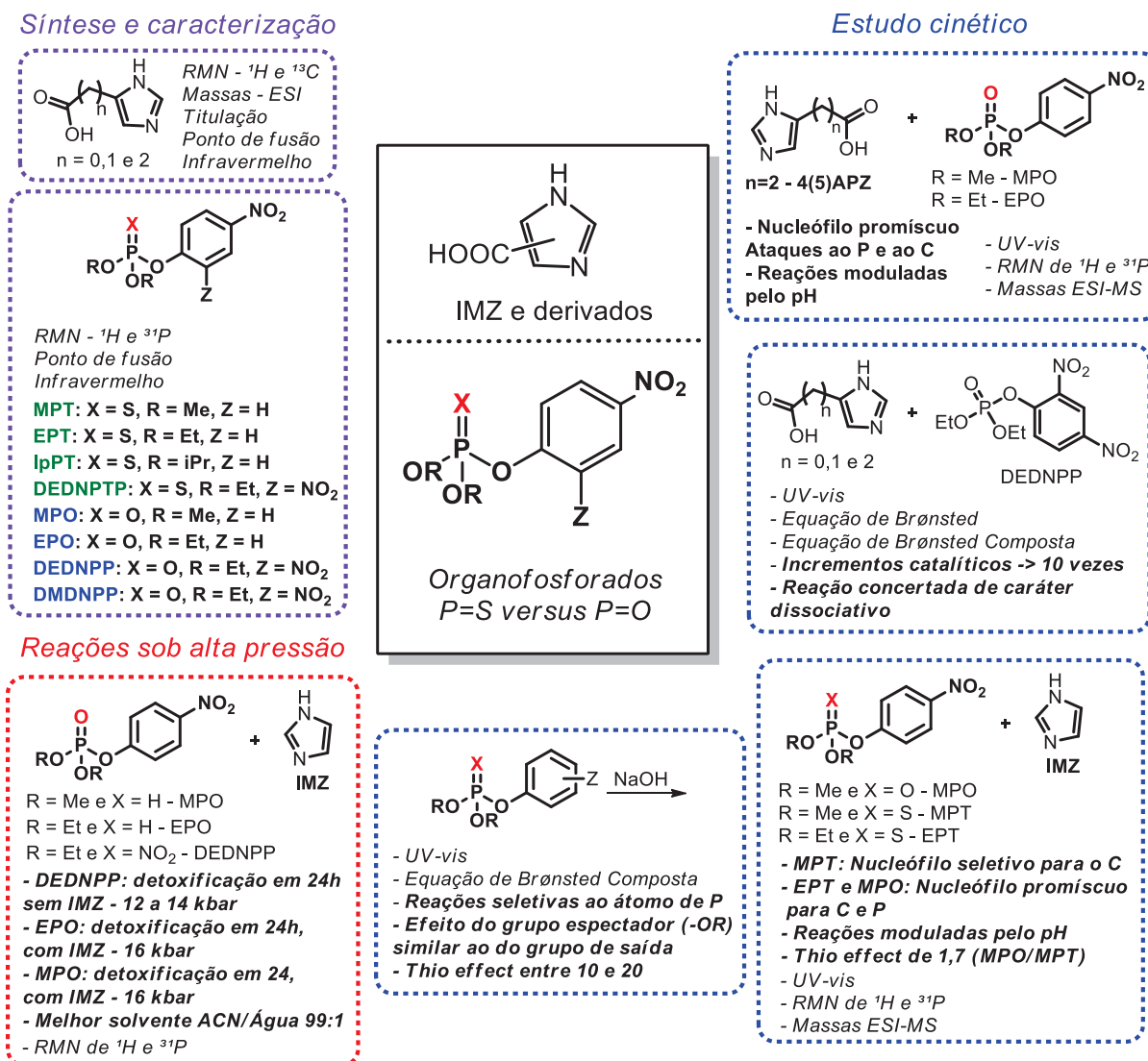
- Foram sintetizados 8 organofosforados com estruturas baseadas nos pesticidas EPO e EPT, sendo 4 da classe dos fosfatos e 4 dos tiofosfatos, caracterizados por técnicas clássicas como RMN, infravermelho e ponto de fusão. Foram sintetizados 3 derivados de IMZ com grupamentos ácido carboxílico, caracterizados por RMN, titulação potenciométrica e espectrometria de massas. Além disso foram sintetizados 3 organofosforados como padrões de produtos de reação (DMPO, ADMP e IMZPS).
- As reações de hidrólise alcalina, avaliadas por espectrometria UV-vis, mostrou que os grupos espectadores e abandonadores podem contribuir de forma significativa na reatividade, vertente pouco explorada na literatura. A proposta de uma equação de *Brønsted composta* que em único gráfico consegue avaliar a magnitude de ambos os fatores é muito promissora como ferramenta de previsão de reatividade. Onde foi determinado que para a hidrólise de organofosfatos (P=O) o efeito do grupo de saída e grupo espectador tem magnitude semelhante e no caso dos tiofosfatos (P=S) a influência dos grupos espectadores é ainda maior que a do grupo abandonador. Ainda, a equação pode ser usada para estimar a constante de velocidade para a hidrólise alcalina para uma série organofosforados.
- Os resultados obtidos para as reações dos organofosforados MPT e EPT (P=S) e MPO (P=O) com o IMZ foram diferentes do esperado, evidenciando um comportamento não usual: o ataque aos carbonos alifáticos. Os resultados mostraram que para o caso do MPT a reação ocorre exclusivamente no átomo de carbono alifático, para o EPT o esperado ataque ao fósforo ocorre em

pequena extensão (até 20% em pHs próximos a nove), mas ainda a reação apresenta alto grau de seletividade para o ataque ao carbono alifático. Mostrando que a compreensão desses efeitos pode ser uma ferramenta interessante para o uso desses compostos em síntese orgânica, onde esses pesticidas proibidos podem ser utilizados como agentes alquilantes para a síntese de derivados de IMZ em solvente aquoso e condições brandas de pH. Por outro lado, a reação do IMZ com o MPO evidenciou que o ataque ao grupo alifático não é efeito exclusivo da presença do átomo de enxofre, onde o inesperado ataque ao átomo de fósforo ocorreu apenas em pequena extensão e que a presença da metila tem efeito preponderante na reatividade.

- Para as reações dos derivados de IMZ com os grupamentos ácidos, observou-se que não há um efeito pronunciado do grupamento ácido carboxílico na reatividade dos mesmos com o organofosforado DEDNPP, como já observado para outro organofosforado (BDNPP) e em outras classes de reações descritas na literatura. Nesse caso a reação foi totalmente governada pela diferença de pK_{aH} dos nucleófilos estudados. Apesar de não terem sido observadas evidências de catalise intramolecular cooperativa, os incrementos catalíticos são bastante altos, na ordem de 10^5 e 10^6 vezes, em relação a hidrólise espontânea do DEDNPP. Ainda, utilizando a abordagem do uso da equação de *Brønsted composta* foi possível inferir que o mecanismo de reação é concertado de caráter dissociativo.
- Para as reações do 4(5)APZ com o EPO e MPO foi observado que esse derivado é mais reativo que o IMZ, assim como observou-se na reação com o DEDNPP, relacionado a maior basicidade do 4(5)APZ. Além disso quando comparamos a reação do MPO com o IMZ e 4(5)APZ observamos que o IMZ é mais seletivo ao ataque a metila, indicando que também pode existir uma relação entre o pK_{aH} do nucleófilo e o centro eletrofílico preferido, entretanto mais estudos são necessários para compreender completamente os fatores que governam essas reações, sendo esse trabalho um importante passo para colocar luz a esse problema.
- Sob condições de alta pressão a reatividade do IMZ foi potencializada, sendo possível determinar condições para a total conversão dos organofosforados EPO e MPO em produtos não tóxicos. Para o caso do EPO as reações, desenvolvidas a 16 kbar, foram totalmente seletivas para o átomo de fósforo *i.e*

catalíticas. Para o MPO, apesar da ocorrência do ataque ao carbono alifático, todo o diester formado por esse caminho reacional foi neutralizado em produtos não tóxicos. Por fim, o aumento das condições de pressão (de 12-14 para 16 kbar) foram capazes de aumentar a seletividade das reações para o átomo de fósforo, o caminho desejado em termos de neutralização química.

Figura 151 - Resumo das conclusões obtidas nesse trabalho



Fonte: O autor (2021)

REFERÊNCIAS

1. HORSMAN, G. P.; ZECHEL, D. L. Phosphonate Biochemistry. **Chemical Reviews**, v. 117, n. 8, p. 5704–5783, 2017.
2. WESTHEIMER, F. H. Nature Chose Phosphates The Role of Phosphates The Importance of Being Ionized. **Science (New York, N.Y.)**, v. 235, n. 1, p. 1173–1178, 1987.
3. DU, J.; LI, H.; XU, S.; ZHOU Q.; JIN, M. e TANG, J. A review of organophosphorus flame retardants (OPFRs): occurrence, bioaccumulation, toxicity, and organism exposure. **Environmental Science and Pollution Research**, v. 26, n. 22, p. 22126–22136, 2019.
4. JOHNSON, D. W.; HILS, J. E. Phosphate esters, thiophosphate esters and metal thiophosphates as lubricant additives. **Lubricants**, v. 1, n. 4, p. 132–148, 2013.
5. GUPTA, R. C. **Toxicology of organophosphate and carbamate compounds**. Academic Press, 2011.
6. SILVA, V. B.; CAMPOS, R.B.; PAVEZ, P.; MEDEIROS, M; ORTH, E.S. Nucleophilic Neutralization of Organophosphates: Lack of Selectivity or Plenty of Versatility? **The Chemical Record**, v. 21, n. 10, p. 2638–2665, 11 out. 2021.
7. GOREN, H. J.; FRIDKIN, M. The Hydrolysis of p-Nitrophenylacetate in Water. Mechanism and Method of Measurement. **European Journal of Biochemistry**, v. 41, n. 2, p. 263–272, jan. 1974.
8. TIMPERLEY, C. **Best synthetic methods: organophosphorus (V) chemistry**. Academic Press, 2014.
9. DELFINO, R. T.; RIBEIRO, T. S.; FIGUEROA-VILLAR, J. D. Organophosphorus compounds as chemical warfare agents: A review. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 20, n. 3, p. 407–428, 2009.
10. KIM, K., TSAY, O. G., ATWOOD, D. A., & CHURCHILL, D. G. Destruction and Detection of Chemical Warfare Agents. **Chemical Reviews**, v. 111, n. 9, p. 5345–5403, 14 set. 2011.
11. MARRS, T. C. Organophosphate poisoning. **Pharmacology and Therapeutics**, v. 58, n. 1, p. 51–66, 1993.
12. DOMINGOS, J. B., LONGHINOTTI, E., MACHADO, V. G., NOME, F. A química dos ésteres de fosfato. **Química Nova**, v. 26, n. 5, p. 745–753, 2003.
13. FEST, C.; SCHMIDT, K.-J. **The chemistry of organophosphorus pesticides**. 2ª Ed. Springer Science & Business Media, 2012.
14. LASSILA, J. K.; ZALATAN, J. G.; HERSCHLAG, D. Biological Phosphoryl-Transfer Reactions: Understanding Mechanism and Catalysis. **Annual Review of Biochemistry**, v. 80, n. 1, p. 669–702, 7 jul. 2011.

15. KIRBY, A. J.; NOME, F. Fundamentals of Phosphate Transfer. **Accounts of Chemical Research**, v. 48, n. 7, p. 1806–1814, 2015.
16. VAN HOOIDONK, C.; GINJAAR, L. On the reactivity of organophosphorus compounds. Part III: Application of the Hammett relation to the rates of alkaline hydrolysis of a number of diethyl substituted phenyl phosphates. **Recueil des Travaux Chimiques des Pays-Bas**, v. 86, n. 4, p. 449–457, 1967.
17. CASTRO, E. A., UGARTE, D., ROJAS, M. F., PAVEZ, P., SANTOS, J. G. Nucleophilic substitution reactions of diethyl 4-nitrophenyl phosphate triester: Kinetics and mechanism. **International Journal of Chemical Kinetics**, v. 43, n. 12, p. 708–714, dez. 2011.
18. WANDERLIND, E. H., MEDEIROS, M., SOUZA, B. S., FIEDLER, H. D., NOME, F. Recent advances on the decomposition of neurotoxic phosphorous triesters. **Revista Virtual de Química**, v. 6, n. 3, p. 632–652, 2014.
19. ANTHONY J. K.; MEDEIROS, M. O.; PEDRO S. M.; ORTH, E. S.; BRANDÃO, T. A. S.; WANDERLIND, E. H.; AMER, A. W.; WILLIAMS, N. H. NOME, F. Activating water: Important effects of non-leaving groups on the hydrolysis of phosphate triesters. **Chemistry - A European Journal**, v. 17, n. 52, p. 14996–15004, 2011.
20. PURCELL, J.; HENGGE, A. C. The thermodynamics of phosphate versus phosphorothioate ester hydrolysis. **Journal of Organic Chemistry**, v. 70, n. 21, p. 8437–8442, 2005.
21. UM, I. H., SHIN, Y. H., LEE, S. E., YANG, K., BUNCEL, E. Alkali metal ion catalysis and inhibition in nucleophilic displacement reactions at phosphorus centers: Ethyl and methyl paraoxon and ethyl and methyl parathion. **Journal of Organic Chemistry**, v. 73, n. 3, p. 923–930, 2008.
22. ROUGIER, N. M., VICO, R. V., DE ROSSI, R. H., BUJÁN, E. I. Reactivity of the insecticide fenitrothion toward O and N nucleophiles. **Journal of Organic Chemistry**, v. 75, n. 10, p. 3427–3436, 2010.
23. 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. 202–211, 2013.
24. DEWANGAN, H. K., KANDPALA, N., NAGWANSHI, R. Hydrolytic cleavage of paraoxon and parathion by oximate and functionalized oximate ions: A comparative study. **Indian Journal of Chemistry - Section A Inorganic, Physical, Theoretical and Analytical Chemistry**, v. 55A, n. 5, p. 560–565, 2016.
25. GHOSH, K. K., SINHA, D., SATNAMI, M. L., SHRIVASTAVA, A. K., DUBEY, D. K., MUNDHARA, G. L. Kinetic study of hydrolytic decomposition of organophosphates and thiophosphate by N-hydroxyamides in cationic micellar media. **Indian Journal of Chemistry - Section B Organic and Medicinal Chemistry**, v. 45, n. 3, p. 726–730, 2006.
26. DOUMANDJI, L., MOUSSIDEN, A., IHDENE, Z., HAMADA, B. Hydrolytic

decontamination of methyl parathion in the presence of 2-aminoethanol: Kinetics study. **Journal of Pesticide Science**, v. 43, n. 1, p. 59–41, 2018.

27. WILLIAMS, A. **Free Energy Relationships in Organic and Bio-Organic Chemistry**. Cambridge: Royal Society of Chemistry, 2007.

28. GINJAAR, L.; VEL, S. On the reactivity of organophosphorus compounds. I. The alkaline hydrolysis of some dialkyl p-nitrophenyl phosphates. **Recueil des Travaux Chimiques des Pays-Bas**, v. 77, n. 10, p. 956–962, 2 set. 1958.

29. GINJAAR, L.; BLASSE-VEL, S. On the reactivity of organophosphorus compounds: II. The effects of structural variations in the alkyl and alkoxy groups on the values of ΔH^* and ΔS^* for the alkaline hydrolysis of a number of organophosphorus esters. **Recueil des Travaux Chimiques des Pays-Bas**, v. 85, n. 7, p. 694–700, 2 set. 2010.

30. SUNDBERG, R. J. Interactions of histidine and other imidazole derivatives with transition metal ions in chemical and biological systems. **Chemical Reviews**, v. 74, n. 4, p. 471–517, 1974.

31. ORTH, E. S. **Reações Nucleofílicas De Desfosforilação Com Imidazol E Hidroxamato: Modelagem Em Sistemas Intra- E Intermolecular, Polimérico E Micelar**. Florianópolis, Universidade Federal de Santa Catarina, 2011.

32. HOFMANN, C. **Chemistry of Heterocyclic Compounds: Imidazole and Its derivatives**. Hoboken, NJ, USA: John Wiley & Sons, Inc., 1953.

33. JOULE, J. A.; MILLS, K. **Heterocyclic Chemistry**. 5^a Ed. John Wiley & Sons, 2013.

34. GUPTA, R. R.; KUMAR, M.; GUPTA, V. **Heterocyclic Chemistry: Volume II: Five-Membered Heterocycles**. Springer Science & Business Media, 2013. v. 2

35. E.HOUSE, J. **Principles of Chemical Kinetics**. 2^a Ed. Academic Press, 2007.

36. SILVA, V.; ORTH, E. Imidazol e catálise: Um par perfeito. **Química Nova**, v. 44, n. 3, p. 318–333, 2021.

37. EREZ, E.; FASS, D.; BIBI, E. How intramembrane proteases bury hydrolytic reactions in the membrane. **Nature**, v. 459, n. 7245, p. 371–378, 2009.

38. Nishikawa, S.; Morioka, H.; Kim, K. J.; Fuchimura, K.; Tanaka, T.; Uesugi, S.; Hakoshima, T.; Tomita, K.; Ohtsuka, E.; Ikehara, M. Two Histidine Residues Are Essential for Ribonuclease T1 Activity as Is the Case for Ribonuclease A. **Biochemistry**, v. 26, n. 26, p. 8620–8624, 1987.

39. MOCK, W. L.; MORSCH, L. A. Low barrier hydrogen bonds within salicylate monoanions. **Tetrahedron**, v. 57, n. 15, p. 2957–2964, 2001.

40. CAMPOS, R. B. **A reatividade de derivados de imidazol na transferência do grupo fosforila**. Curitiba, Universidade Federal do Paraná, 2017.

41. ORTH, E. S.; WANDERLIND, E. H.; MEDEIROS, M.; OLIVEIRA, P. S. M.; VAZ, B. G.; EBERLIN, M. N.; KIRBY, A. J.; Nome, F. Phosphorylimidazole derivatives: Potentially biosignaling molecules. **Journal of Organic Chemistry**, v. 76, n. 19, p. 8003–8008, 2011.
42. BA-SAIF, S. A.; WILLIAMS, A. Transfer of the Diethoxyphosphoryl Group [(EtO)₂PO] between Imidazole and Aryloxy Anion Nucleophiles. **Journal of Organic Chemistry**, v. 53, n. 10, p. 2204–2209, 1988.
43. ORTH, E. S.; ALMEIDA, T. G.; SILVA, V. B.; OLIVEIRA, A. R. M.; 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. 93–98, 2015.
44. BRESLOW, R.; LABELLE, M. Sequential General Base-Acid Catalysis in the Hydrolysis of RNA by Imidazole. **Journal of the American Chemical Society**, v. 108, n. 10, p. 2655–2659, 1986.
45. CAMPOS, R. B.; MENEZES, L. R.; BARISON, A.; TANTILLO, D. J.; ORTH, E. S. The Importance of Methyl Positioning and Tautomeric Equilibria for Imidazole Nucleophilicity. **Chemistry - A European Journal**, v. 22, n. 43, p. 15521–15528, 2016.
46. SILVA, V. B. **Catálise com derivados de imidazol em reações com organofosforados: efeito do substituinte**. Curitiba, Universidade Federal do Paraná, 2017.
47. MALLICK, I. M.; D'SOUZA, V. T.; YAMAGUCHI, M.; LEE, J.; CHALABI, P.; GADWOOD, R. C.; BENDER, M. L. An organic chemical model of the acyl- α -chymotrypsin intermediate. **Journal of the American Chemical Society**, v. 106, n. 23, p. 7252–7254, 1 nov. 1984.
48. BOWDEN, K.; BROWNHILL, A. Intramolecular catalysis. Part 9.1 the hydrolysis of p-nitrophenyl acetate catalysed by imidazoles having proximate carboxylate groups. **Journal of the Chemical Society. Perkin Transactions 2**, n. 2, p. 219–221, 1997.
49. KOMIYAMA, M. Cooperation of Imidazolyl and Carboxylate Residues for Efficient Cleavage of Bis(nitrophenyl) Hydrogenphosphates. **Bulletin of the Chemical Society of Japan**, v. 63, n. 2, p. 626–627, fev. 1990.
50. OAKENFULL, D. G. Catalysis by imidazole and by the imidazol-4-ylacetate ion in the hydrolysis of aryl acetates. **Journal of the Chemical Society B: Physical Organic**, p. 197, 1970.
51. CRAMER, K. D.; ZIMMERMAN, S. C. Kinetic Effect of a Syn-Oriented Carboxylate on a Proximate Imidazole in Catalysis: A Model for the Histidine-Aspartate Couple in Enzymes. **Journal of the American Chemical Society**, n. 2, p. 3680–3682, 1990.
52. ZIMMERMAN, S. C.; KORTHALS, J. S.; CRAMER, K. D. Syn and anti-oriented imidazole carboxylates as models for the histidine-aspartate couple in serine proteases and other enzymes. **Tetrahedron**, v. 47, n. 14–15, p. 2649–2660, 1991.

53. GOLINKIN, H. S.; LEE, I.; HYNE, J. B. The Initial-State Contribution to the Activation Volume for Benzyl Chloride Solvolysis. **Journal of the American Chemical Society**, v. 89, n. 6, p. 1307–1312, 1 mar. 1967.
54. MATSUMOTO, K.; HAMANA, H.; IIDA, H. Compendium of Cycloaddition Reactions under High Pressure. **Helvetica Chimica Acta**, v. 88, n. 8, p. 2033–2234, ago. 2005.
55. YAMAMOTO, Y.; FURUTA, T.; MATSUO, J.; KURATA, T. Cleavage of esters under nearly neutral conditions at high pressure. Chemo- and regioselective hydrolysis in organic solvents. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 56, n. 20, p. 5737–5738, 1 set. 1991.
56. CAMERON, C.; SALUJA, P. P.; FLORIANO, M. A.; WHALLEY, E. Chemical kinetics at very high pressures. 2. A new method of distinguishing between S_N1 and S_N2 solvolyses. **Journal of Physical Chemistry**, v. 92, n. 12, p. 3417–3421, 1988.
57. HARWOOD, L. M.; PITT, P.; SCOTT, J. L.; SOUSA, D. Ultra-high pressure direct syntheses of bis(imidazolium-3-yl)alkane dichlorides. **Tetrahedron**, v. 75, n. 44, p. 130639, nov. 2019.
58. KOTSUKI, H.; HAYASHIDA, K.; SHIMANOUCI, T.; NISHIZAWA, H. High-Pressure Organic Chemistry. 19. High-Pressure-Promoted, Silica Gel-Catalyzed Reaction of Epoxides with Nitrogen Heterocycles. **Journal of Organic Chemistry**, v. 61, n. 3, p. 984–990, 1 jan. 1996bf.
59. PELAEZ, V.; DA SILVA, L. R.; ARAÚJO, E. B. Regulation of pesticides: A comparative analysis. **Science and Public Policy**, v. 40, n. 5, p. 644–656, 2013.
60. ARMAREGO, W. L. F. **Purification of Laboratory Chemicals**. 8^a. ed. Oxford: Butterworth-Heinemann, 2017.
61. CATRINA, I. E.; HENGGE, A. C. Comparisons of phosphorothioate with phosphate transfer reactions for a monoester, diester, and triester: Isotope effect studies. **Journal of the American Chemical Society**, v. 125, n. 25, p. 7546–7552, 2003.
62. SLADKOV, I. B. Determination of the critical parameters of inorganic molecular liquids from data on their density. **Russian Journal of Applied Chemistry**, v. 73, n. 9, p. 1511–1516, 2000.
63. DIENG, T.; FRAIX, A.; SALAÜN, J. Y.; DEZ, I.; GEBBINK, R. J. K.; VAN KOTEN, G.; JAFFRES, P. A. Synthesis of O,O-diethyl arylthiophosphonate from O-aryl-O,O-diethylthiophosphate. **Synlett**, n. 20, p. 3121–3124, 2008.
64. LI, Z.; ZHU, C.; ZHAO, Y. A facile synthesis of trialkylsilylphosphites and phosphates. **Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements**, v. 86, n. 1–4, p. 229–232, 1994.
65. DIENG, T.; FRAIX, A.; SALAÜN, J. Y.; DEZ, I.; GEBBINK, R. J. K.; VAN KOTEN, G.; JAFFRES, P. A. Trichloroisocyanuric acid: An efficient reagent for the synthesis of dialkyl chlorophosphates from dialkyl phosphites. **Tetrahedron Letters**, v. 46, n. 32, p. 5293–5295, 2005.

66. MOSS, R. A.; IHARA, Y. Cleavage of Phosphate Esters by Hydroxyl-Functionalized Micellar and Vesicular Reagents. **Journal of Organic Chemistry**, v. 48, n. 4, p. 588–592, 1983.
67. STEC, W. J.; GODDARD, N.; VAN WAZER, J. R. Effect of P-H deuterium substitution on the Phosphorus 31 nuclear magnetic resonance spectroscopy of several dialkyl phosphonates. **Journal of Physical Chemistry**, v. 75, n. 23, p. 3547–3549, 1971.
68. van Loo, B.; Bayer, C. D.; Fischer, G.; Jonas, S.; Valkov, E.; Mohamed, M. F.; Vorobieva, A.; Dutruel, C.; Hyvonen, M.; Hollfelder, F. Balancing Specificity and Promiscuity in Enzyme Evolution: Multidimensional Activity Transitions in the Alkaline Phosphatase Superfamily. **Journal of the American Chemical Society**, v. 141, n. 1, p. 370–387, 2019.
69. SANTSCHI, N.; GEISSBÜHLER, P.; TOGNI, A. Reactivity of an electrophilic hypervalent iodine trifluoromethylation reagent with hydrogen phosphates - A mechanistic study. **Journal of Fluorine Chemistry**, v. 135, p. 83–86, 2012.
70. KRALL, J.; BRYGGER, B. M.; SIGURÐARDÓTTIR, S. B.; NG, C. K. L.; BUNDGAARD, C.; KEHLER, J.; NIELSEN, B.; BEK, T.; JENSEN, A. A.; FRØLUND, B. Discovery of α -Substituted Imidazole-4-acetic Acid Analogues as a Novel Class of $\rho 1\gamma$ -Aminobutyric Acid Type A Receptor Antagonists with Effect on Retinal Vascular Tone. **ChemMedChem**, v. 11, n. 20, p. 2299–2310, 2016.
71. SELEY, K. L.; SALIM, S.; ZHANG, L.; O'DANIEL, P. I. "Molecular chameleons". Design and synthesis of a second series of flexible nucleosides. **Journal of Organic Chemistry**, v. 70, n. 5, p. 1612–1619, 2005.
72. WAGNER, E. C.; MILLET, W. H. Benzimidazole. **Organic Syntheses**, v. 19, n. September, p. 12, 1939.
73. AKSENOV, A. V.; SMIRNOV, A. N.; AKSENOV, N. A.; BIJIEVA, A. S.; AKSENOVA, I. V.; RUBIN, M. Benzimidazoles and benzoxazoles via the nucleophilic addition of anilines to nitroalkanes. **Organic and Biomolecular Chemistry**, v. 13, n. 14, p. 4289–4295, 2015.
74. CASTLE, R. N.; SEESE, W. S. Imidazo[4,5-d]pyridazines. I. Synthesis of 4,7-Disubstituted Derivatives 1. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 23, n. 10, p. 1534–1538, 1 out. 1958.
75. BRIDGER, GARY; KALLER, AL; HARWIG, CURTIS; SKERLJ, RENATO; BOGUCKI, DAVID; WILSON, TREVOR R.; CRAWFORD, JASON; MCEACHERN, ERNEST J.; ATSMAN, BEM; NAN, SIQIAO; ZHOU, YUANXI; SCHOLS, DOMINIQUE; SMITH, CHRISTOPHER D.; DI FLURI, M. R. **Chemokine receptor binding heterocyclic compounds with enhanced efficacy** United States of America, 2004.
76. MARTELL, A. E.; MOTEKAITIS, R. J. **Determination and use of stability constants**. 2^a Ed., Wiley & Sons, 1996.
77. STILL, W. C.; KAHN, M.; MITRA, A. Rapid chromatographic technique for preparative separations with moderate resolution. **The Journal of Organic**

Chemistry, v. 43, n. 14, p. 2923–2925, 1 jul. 1978.

78. Almerindo, G. I.; Buratto, S. C.; Wanderlind, E. H.; Nicolazi, L. M.; Sangaletti, P.; Medeiros, M.; Schneider, F. S. S.; Caramori, G. F.; Parreira, R. L. T.; Micke, G. A. Kinetics and adsorption calculations: insights into the MgO-catalyzed detoxification of simulants of organophosphorus biocides. **Journal of Materials Chemistry A**, v. 8, n. 36, p. 19011–19021, 2020.

79. DAVIS, D. P.; KIRK, K. L.; COHEN, L. A. New synthesis of 2-nitroimidazoles. **Journal of Heterocyclic Chemistry**, v. 19, n. 2, p. 253–256, 1982.

80. VITENBERG, I. .; PESIN, V. G. Synthesis of S-2,4-dinitrophenyl O,O-diethyl phosphorothioate. **Journal of general chemistry of the USSR**, v. 39, p. 1238–1240, 1969.

81. METCALF, R. L.; MARCH, R. B. Further Studies¹ on the Mode of Action of Organic Thionophosphate Insecticides. **Annals of the Entomological Society of America**, v. 46, n. 1, p. 63–74, 1953.

82. FLETCHER, J. H.; HAMILTON, J. C.; HECHENBLEIKNER, I.; HOEGBERG, E. I.; SERTL, B. J.; CASSADAY, J. T. The Synthesis of Parathion and Some Closely Related Compounds. **Journal of the American Chemical Society**, v. 72, n. 6, p. 2461–2464, 1950.

83. BA-SAIF, S. A.; DAVIS, A. M.; WILLIAMS, A. Effective Charge Distribution for Attack of Phenoxide Ion on Aryl Methyl Phosphate Monoanion: Studies Related to the Action of Ribonuclease. **Journal of Organic Chemistry**, v. 54, n. 23, p. 5483–5486, 1989.

84. WONG, F. F.; LIN, C. M.; CHEN, K. L.; SHEN, Y. H.; HUANG, J. J. Improvement of the thermal latency for epoxy-phenolic resins by novel amphiphatic imidazole catalysts. **Macromolecular Research**, v. 18, n. 4, p. 324–330, 2010.

85. MEHLER, A. H.; TABOR, H.; BAUER, H. The oxidation of histamine to imidazoleacetic acid *in vivo*. **Journal of Biological Chemistry**, v. 197, n. 1, p. 475–480, jul. 1952.

86. SCHNEIDER, F.; SCHAEG, W. Schwermetallkomplexe von Derivaten des Imidazols und verwandter Heterocyclen. **Hoppe-Seyler's Zeitschrift fur Physiologische Chemie**, v. 327, n. 1, p. 74–85, 1962.

87. TAMILSELVI, A.; MUGESH, G. Hydrolysis of organophosphate esters: Phosphotriesterase activity of metallo- β -lactamase and its functional mimics. **Chemistry - A European Journal**, v. 16, n. 29, p. 8878–8886, 2010.

88. FERNANDES, J. M.; SOEK, R. N.; DO NASCIMENTO, T. C.; MENEZES, L. R.; SASSAKI, G. L.; CAMPOS, R. B. Degradation of Organophosphates Promoted by 1,2,4-Triazole Anion: Exploring Scaffolds for Efficient Catalytic Systems. **Journal of Organic Chemistry**, v. 86, n. 5, p. 4027–4034, 2021.

89. Campos, R. B.; Silva, V. B.; Menezes, L. R. A.; Ocampos, F. M. M.; Fernandes, J. M.; Barison, A.; Oliveira, A. R. M.; Tantillo, D. J.; Orth, E. S. Competitive reactivity of

tautomers in the degradation of organophosphates by imidazole derivatives. **Chemistry – A European Journal**, v. 26, n. 22, p. 5017-5026, 2020.

90. GORENSTEIN, D. G. **Phosphorus-31 Chemical Shifts: Principles and Empirical Observations**. Orlando: Academic Press, 1984.

91. TERRENI, M.; PREGNOLATO, M.; RESNATI, G.; BENFENATI, E. Selective sulfur oxygenation in phosphoroamidate, thionophosphate, and thiophosphate agrochemicals by perfluoro-cis-2,3-dialkyloxaziridine. **Tetrahedron**, v. 51, n. 29, p. 7981–7992, jul. 1995.

92. DABKOWSKI, W.; MICHALSKI, J.; SKRZYPCZYŃSKI, Z. A Convenient Synthesis Of Phosphorus And Sulfonyl Substituted N -Imidazoles (Triazoles) Using The Corresponding Acid Chlorides And N -Trimethylsilyl Imidazoles (Triazoles) . **Phosphorous and Sulfur and the Related Elements**, v. 26, n. 3, p. 321–326, 1986.

93. CHEN, Y. F.; KAO, C. L.; LEE, W. K.; HUANG, P. C.; HSU, C. Y.; KUEI, C. H. ¹³C-Isotope Labeled Surrogate for Estimating Organophosphorus Pesticides in Agricultural Products by Gas Chromatography-Mass Spectrometry. **Journal of the Chinese Chemical Society**, v. 63, n. 9, p. 751–757, 2016.

94. ZHONG, Z.; XU, P.; ZHOU, A. Electrochemical phosphorylation of arenols and anilines leading to organophosphates and phosphoramidates. **Organic and Biomolecular Chemistry**, v. 19, n. 24, p. 5342–5347, 2021.

95. POCKER, Y.; SARKANEN, S. Oxonase and Esterase Activities of Erythrocyte Carbonic Anhydrase. **Biochemistry**, v. 17, n. 6, p. 1110–1118, 1978.

96. ARTETXE, B.; REINOSO, S.; SAN FELICES, L.; VITORIA, P.; PACHE, A.; MARTÍN-CABALLERO, J.; GUTIERREZ-ZORRILLA, J. M. Functionalization of Krebs -type polyoxometalates with N,O-chelating ligands: A systematic study. **Inorganic Chemistry**, v. 54, n. 1, p. 241–252, 2015.

97. WIJTMANS, M.; DE GRAAF, C.; DE KLOE, G.; ISTYASTONO, E. P.; SMIT, J.; LIM, H.; BOONNAK, R.; NIJMEIJER, S.; SMITS, R. A.; JONGEJAN, A. Triazole ligands reveal distinct molecular features that induce histamine H4 receptor affinity and subtly govern H4/H3 subtype selectivity. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 54, n. 6, p. 1693–1703, 2011.

98. BRUICE, T. C.; STURTEVANT, J. M. Imidazole Catalysis. V. The Intramolecular Participation of the Imidazolyl Group in the Hydrolysis of Some Esters and the Amide of γ -(4-Imidazolyl)-butyric Acid and 4-(2'-Acetoxyethyl)-imidazole 2. **Journal of the American Chemical Society**, v. 81, n. 11, p. 2860–2870, 1 jun. 1959.

99. SARI, H.; COVINGTON, A. K. Determination of acid dissociation constants of 4-(2'-benzimidazolyl) -3-thiabutanoic acid and related compounds and stability constants of their divalent metal complexes with copper, nickel, and zinc. **Journal of Chemical and Engineering Data**, v. 50, n. 4, p. 1425–1429, 2005.

100. LITCHFIELD, G. J.; SHAW, G. Purines, pyrimidines, and imidazoles. Part XXXV. Potentiometric and spectroscopic studies of some imidazoles related to intermediates in the biosynthesis de novo of purine nucleotides. **Journal of the Chemical Society**

C: Organic, v. mic, p. 817, 1971.

101. RAMASAMY, R. Vibrational Spectroscopic Studies of Imidazole. **Armenian Journal of Physics**, v. 8, n. 1, p. 51–55, 2015.

102. THOMAS, L. C.; CHITTENDEN, R. A. Characteristic infra-red absorption frequencies of organophosphorus compounds-V. Phosphorus-carbon bonds. **Spectrochimica Acta**, v. 21, n. 11, p. 1905–1914, 1965.

103. CHITTENDEN, R. A.; THOMAS, L. C. Characteristic infra-red absorption frequencies of organophosphorus compounds-III. Phosphorus-sulphur and phosphorus-selenium bonds. **Spectrochimica Acta**, v. 20, n. 11, p. 1679–1696, 1964.

104. MIDDLEMISS, N. E.; HARRISON, A. G. The structure and fragmentation of protonated carboxylic acids in the gas phase. **Canadian Journal of Chemistry**, v. 57, n. 21, p. 2827–2833, 1979.

105. ROSS, B. S.; GANAPATI REDDY, P.; ZHANG, H. R.; RACHAKONDA, S.; SOFIA, M. J. Synthesis of diastereomerically pure nucleotide phosphoramidates. **Journal of Organic Chemistry**, v. 76, n. 20, p. 8311–8319, 2011.

106. KIRBY, A. J.; MEDEIROS, M.; MORA, J. R.; OLIVEIRA, P. S.; AMER, A.; WILLIAMS, N. H.; NOME, F. Intramolecular general base catalysis in the hydrolysis of a phosphate diester. calculational guidance to a choice of mechanism. **Journal of Organic Chemistry**, v. 78, n. 4, p. 1343–1353, 2013.

107. WANAMAKER, E. C.; CHINGAS, G. C.; MCDUGAL, O. M. Parathion hydrolysis revisited: In situ aqueous kinetics by ¹H NMR. **Environmental Science and Technology**, v. 47, n. 16, p. 9267–9273, 2013.

108. WANDERLIND, E. H. **Cinética e mecanismo de hidrólise do triéster dietil 2,4-dinitrofenil fosfato**. Florianópolis, Universidade Federal de Santa Catarina, 2014.

109. HALKIDES, C. J.; FREY, P. A. The mechanism of the hydrolysis of μ -monothiopyrophosphate. **Journal of the American Chemical Society**, v. 113, n. 26, p. 9843–9848, 1 dez. 1991.

110. SANTOS, J. G.; ALIAGA, M. E.; ALARCÓN, K.; TORRES, A.; CÉSPEDES, D.; PAVEZ, P. Reactivity and selectivity of the reaction of: O, O -diethyl 2,4-dinitrophenyl phosphate and thionophosphate with thiols of low molecular weight. **Organic and Biomolecular Chemistry**, v. 14, n. 27, p. 6479–6486, 2016.

111. HONG, S. B.; RAUSHEL, F. M. Stereochemical constraints on the substrate specificity of phosphotriesterase. **Biochemistry**, v. 38, n. 4, p. 1159–1165, 1999.

112. MOCHIDA, K.; MATSUI, Y.; OTA, Y.; ARAKAWA, K.; DATE, Y. Substrate Specificity in the Cyclodextrin-catalyzed Cleavage of Organic Phosphates and Monothiophosphates in Alkaline Solutions. **Bulletin of the Chemical Society of Japan**, v. 49, n. 11, p. 3119–3123, nov. 1976.

113. EDWARDS, D. R.; MAXWELL, C. I.; HARKNESS, R. W.; NEVEROV, A. A.; MOSEY, N. J.; STAN B. R. Experimental and computational determination of Brønsted

coefficients for equilibrium transfer of the O,O-dimethyl phosphorothioyl group between oxyanion nucleophiles. **Journal of Physical Organic Chemistry**, v. 25, n. 3, p. 258–266, 2012.

114. WU, T.; GAN, Q.; JANS, U. Nucleophilic substitution of phosphorothionate ester pesticides with bisulfide (HS⁻) and polysulfides (Sn²⁻). **Environmental Science and Technology**, v. 40, n. 17, p. 5428–5434, 2006.

115. AGRAWAL, SUDHIR; MISRA, K. O-Alkyl p,p'-Dianisyl Phosphinite - A New Phosphorylating Reagent. **Indian Journal of Chemistry - Section B Organic and Medicinal Chemistry**, v. 19, n. 6, p. 513–515, 1980dk.

116. BOWERS JR, G. N.; MCCOMB, R. B.; CHRISTENSEN, R. G.; SCHAFFER, R. High-purity 4-nitrophenol: purification, characterization, and specifications for use as a spectrophotometric reference material. **Clinical Chemistry**, v. 26, n. 6, p. 724–729, 1980.

117. WILSON, C.; COOPER, N. J.; BRIGGS, M. E.; COOPER, A. I.; ADAMS, D. J. Investigating the breakdown of the nerve agent simulant methyl paraoxon and chemical warfare agents GB and VX using nitrogen containing bases. **Organic and Biomolecular Chemistry**, v. 16, n. 47, p. 9285–9291, 2018.

118. Zhang, Y.; Zhu, W.; Liu, Y. L.; Wang, H.; Wang, K.; Li, K.; No, J. H.; Ayong, L.; Gulati, A.; Pang, R. Chemo-immunotherapeutic antimalarials targeting isoprenoid biosynthesis. **ACS Medicinal Chemistry Letters**, v. 4, n. 4, p. 423–427, 2013.

119. ZALATAN, J. G.; HERSCHLAG, D. Alkaline phosphatase mono- and diesterase reactions: Comparative transition state analysis. **Journal of the American Chemical Society**, v. 128, n. 4, p. 1293–1303, 2006.

120. KHULBE, K.; ROY, P.; RADHAKRISHNAN, A.; MUGESH, G. An Unusual Two-Step Hydrolysis of Nerve Agents by a Nanozyme. **ChemCatChem**, v. 10, n. 21, p. 4840–4845, 2018.

121. HASHIMOTO, S.; ONO, K.; TAKEUCHI, H.; HARADA, I. Vibrational analysis of the imidazolone ring. **Spectrochimica Acta Part A: Molecular Spectroscopy**, v. 50, n. 8–9, p. 1647–1660, 1994.

122. STECKEL, A.; SCHLOSSER, G. An organic chemist's guide to electrospray mass spectrometric structure elucidation. **Molecules**, v. 24, n. 3, p. 1–11, 2019.

123. PAVEZ, P.; MILLÁN, D.; MORALES, J. I.; CASTRO, E. A.; LÓPEZ A. Mechanisms of Degradation of Paraoxon in Different Ionic Liquids. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 78, n. 19, p. 9670–9676, 4 out. 2013.

124. NEUVONEN, H. Effect of the acyl group in the reaction of imidazole with acylsubstituted 4-nitrophenyl acetates in acetonitrile and in aqueous acetonitrile with a low water content. **Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2**, n. 5, p. 951–954, 1995.

125. NEUVONEN, H. Kinetics and mechanisms of reactions of pyridines and imidazoles with phenyl acetates and trifluoroacetates in aqueous acetonitrile with low

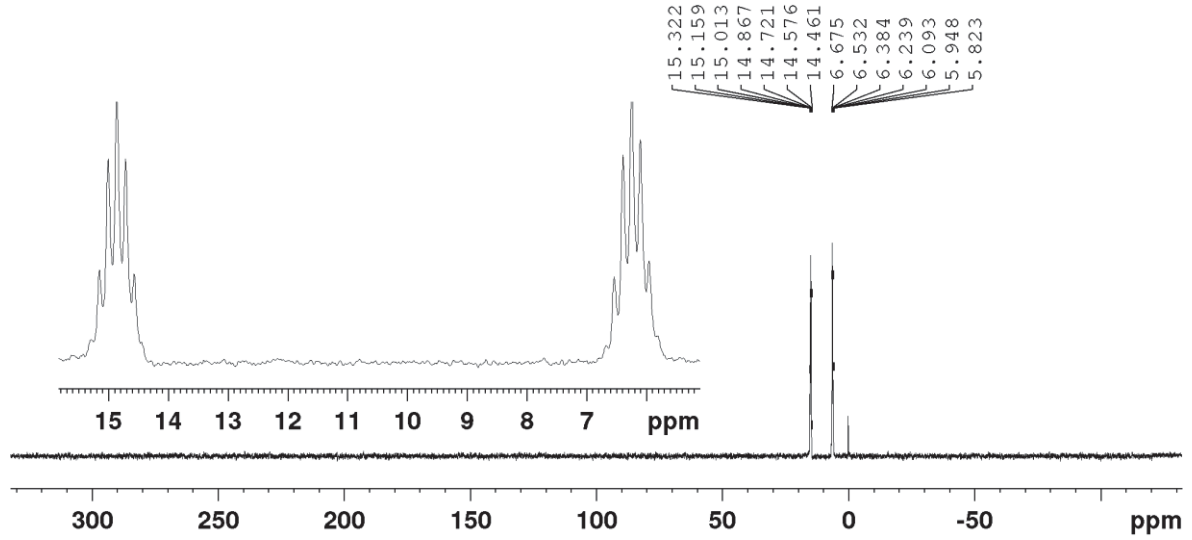
content of water: Nucleophilic and general base catalysis in ester hydrolysis. **Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2**, n. 2, p. 159–167, 1987.

126. Fulmer, G. R.; Miller, A. J. M.; Sherden, N. H.; Gottlieb, H. E.; Nudelman, A.; Stoltz, B. M.; Bercaw, J. E.; Goldberg, K. NMR chemical shifts of trace impurities: Common laboratory solvents, organics, and gases in deuterated solvents relevant to the organometallic chemist. **Organometallics**, v. 29, n. 9, p. 2176–2179, 2010.

APÊNDICE 1 – Dados complementares

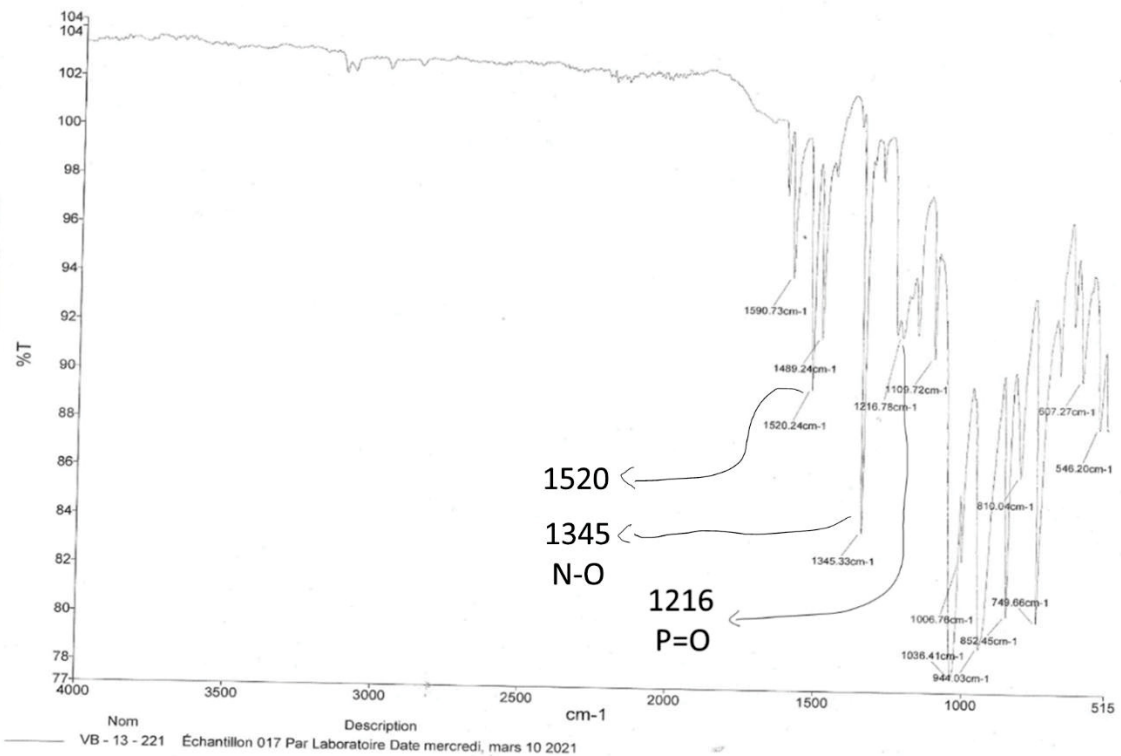
1A. CARACTERIZAÇÃO DOS COMPOSTOS

Figura A 1 - Espectro de ³¹P para o fosfito de dimetila, CDCl₃, 80 MHz e H₃PO₄ (referência)



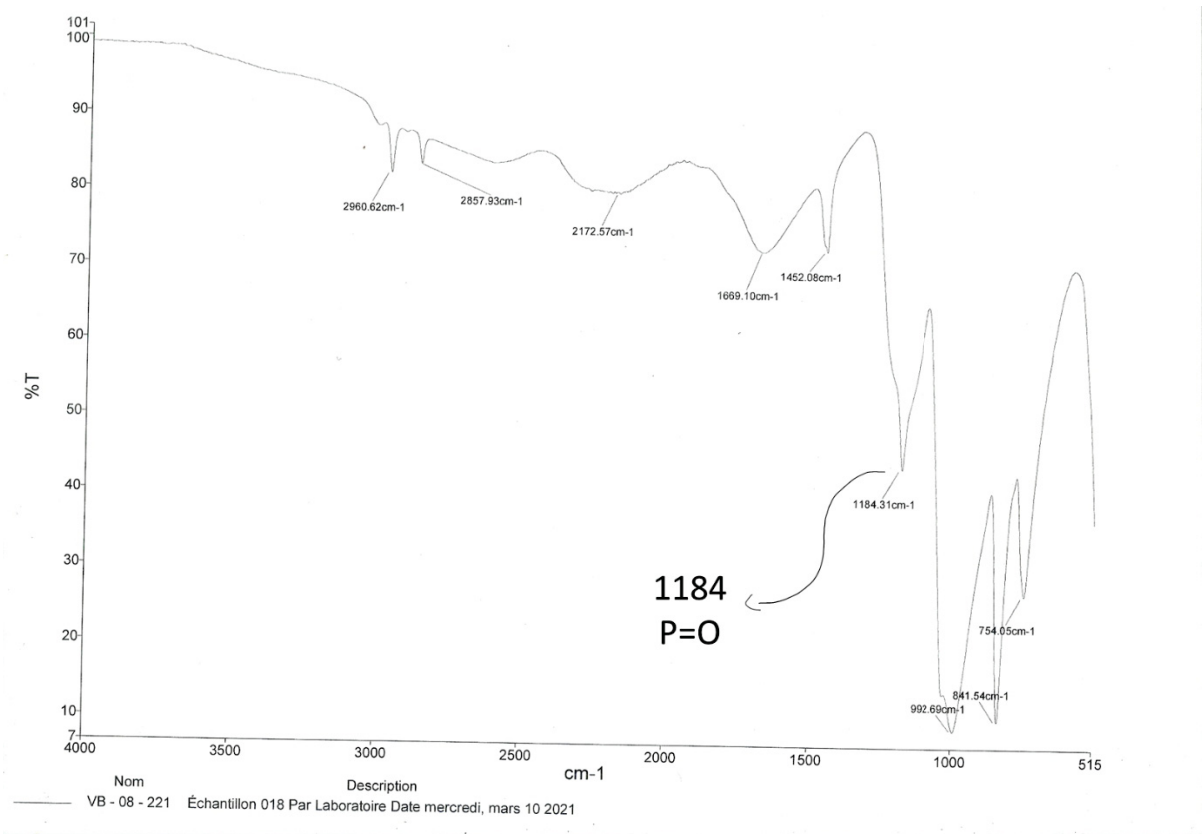
Fonte: O autor (2021).

Figura A 2 - Espectro do DMPO na região do IV médio (4000 a 515 cm⁻¹) em pastilha de KBr



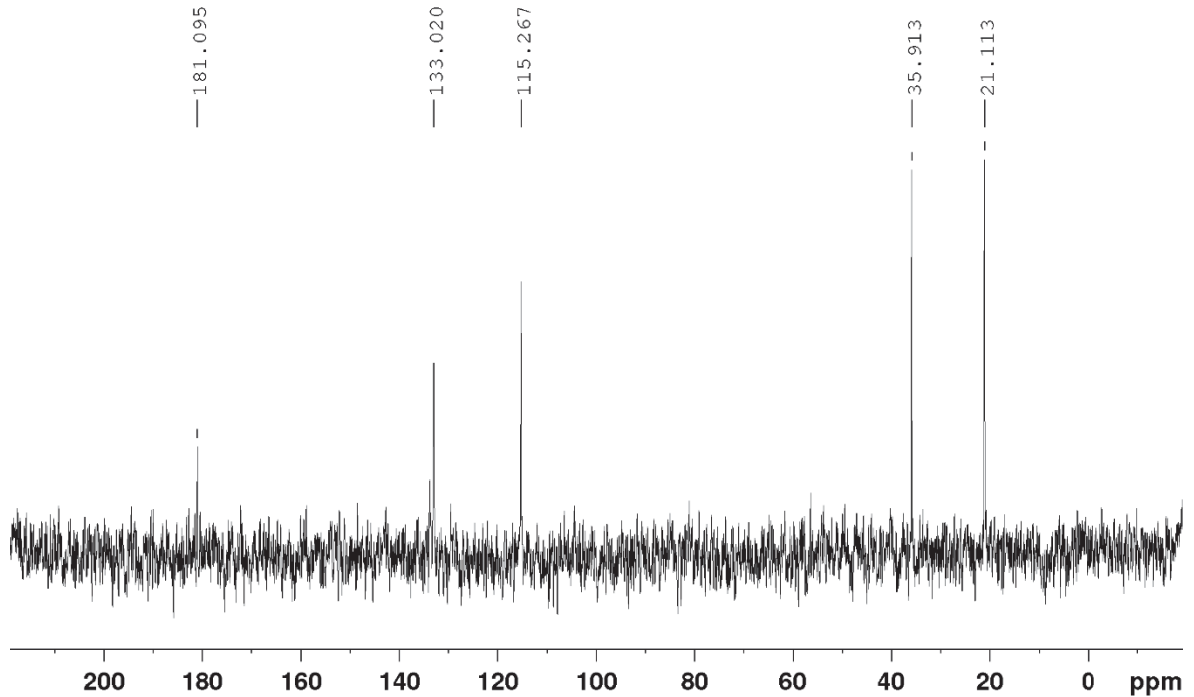
Fonte: O autor (2021).

Figura A 3 - Espectro do ADMP na região do IV médio (4000 a 515 cm^{-1}) em pastilha de KBr

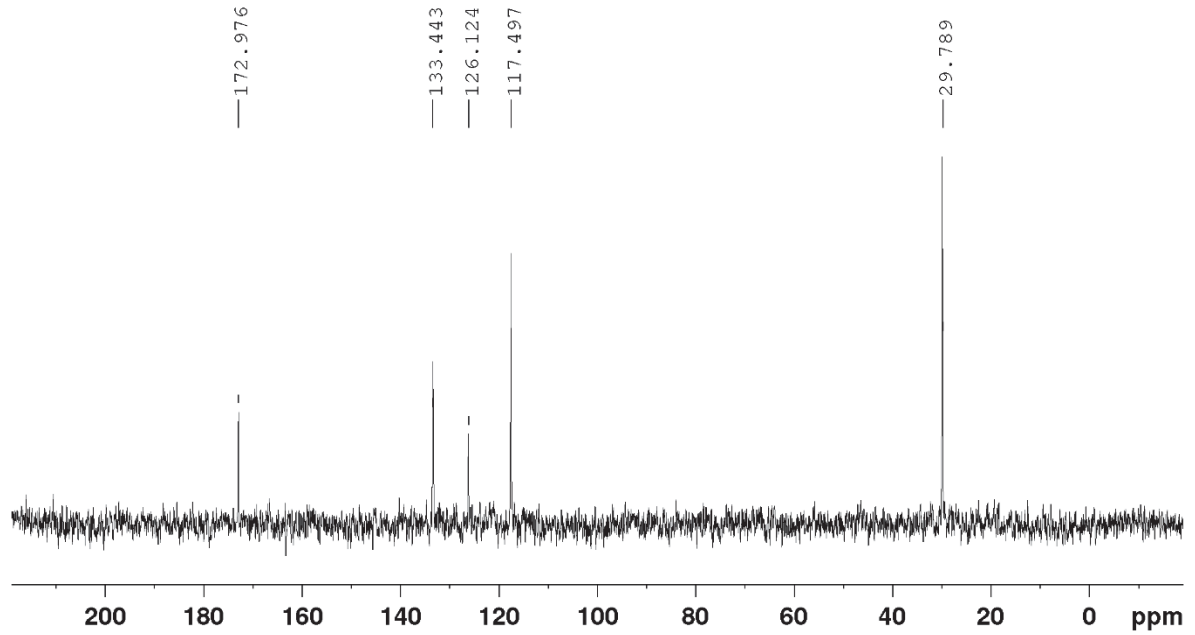


Fonte: O Autor (2021)

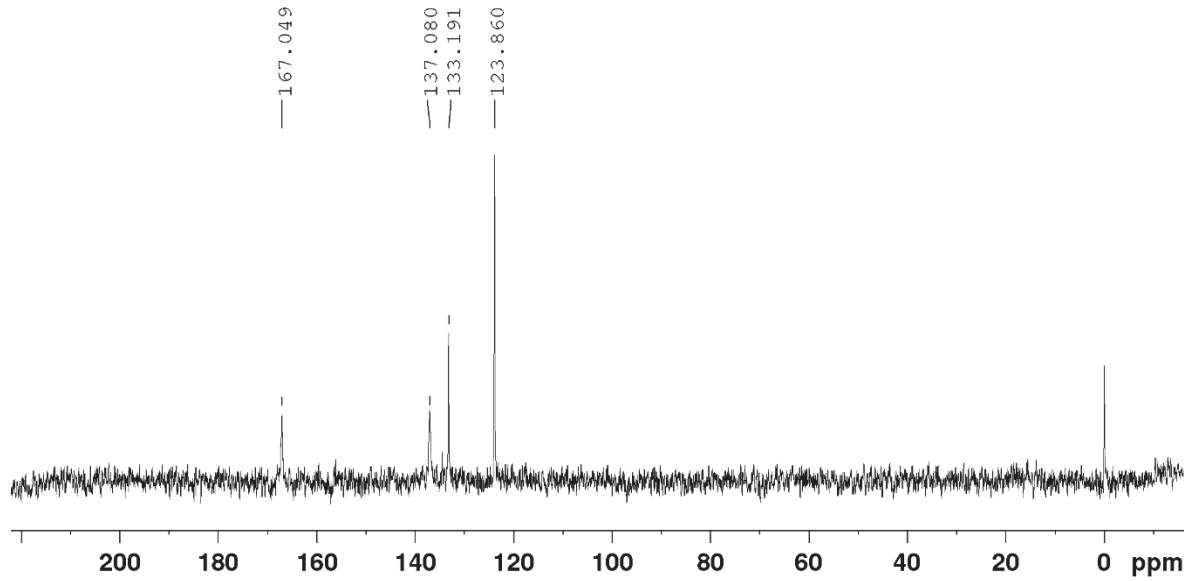
Figura A 4 - RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ para o 4(5)APZ, D_2O , 50 MHz



Fonte: O autor (2021).

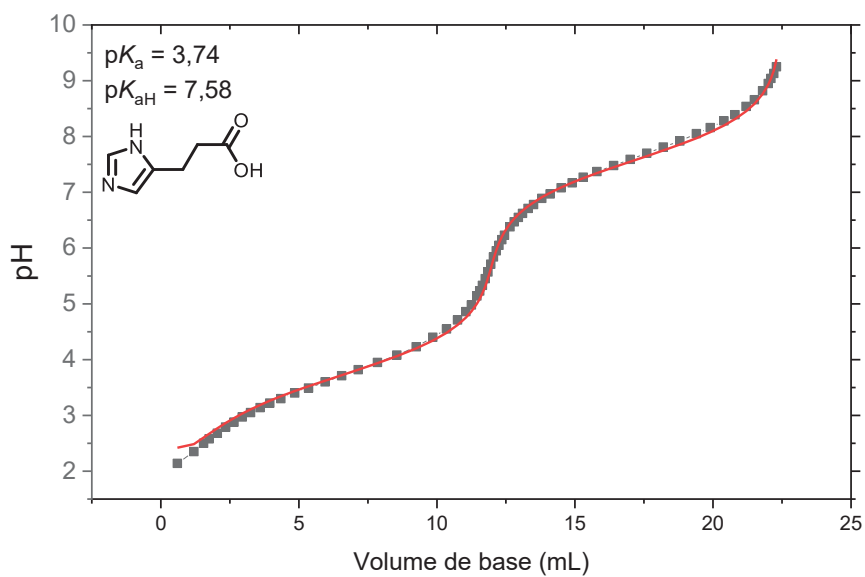
Figura A 5 - RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ para o 4(5)AEZ.HCl, D_2O , 50 MHz

Fonte: O autor (2021).

Figura A 6 - RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ para o 4(5)ACZ, D_2O , 50 MHz, TMSP

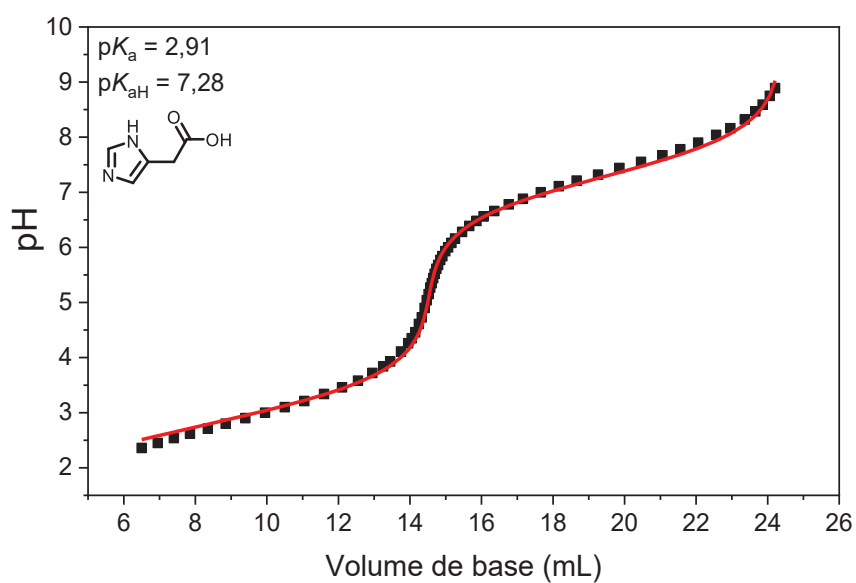
Fonte: O autor (2021).

Figura A 7 - Curva de titulação do 4(5)APZ, 1 mmol, à 25°C



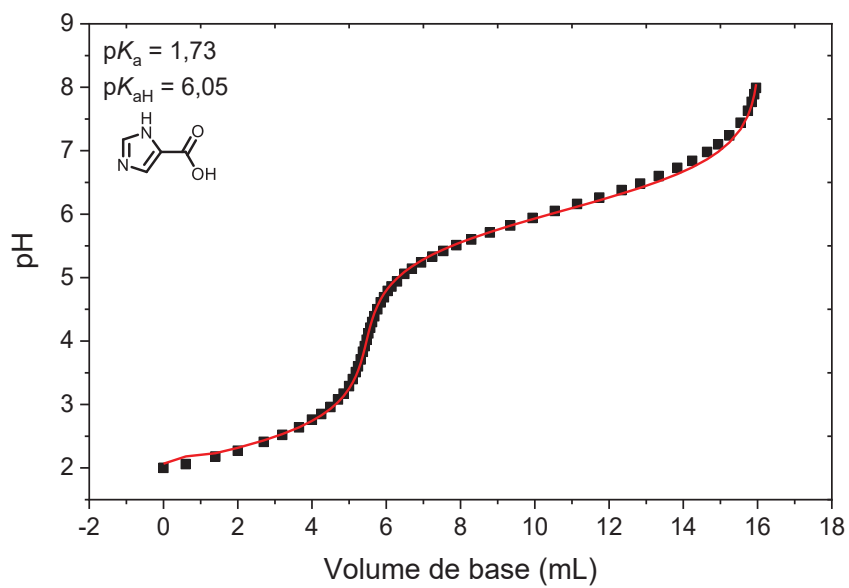
Fonte: O autor (2021).

Figura A 8 - Curva de titulação do 4(5)AEZ, 1 mmol, à 25°C



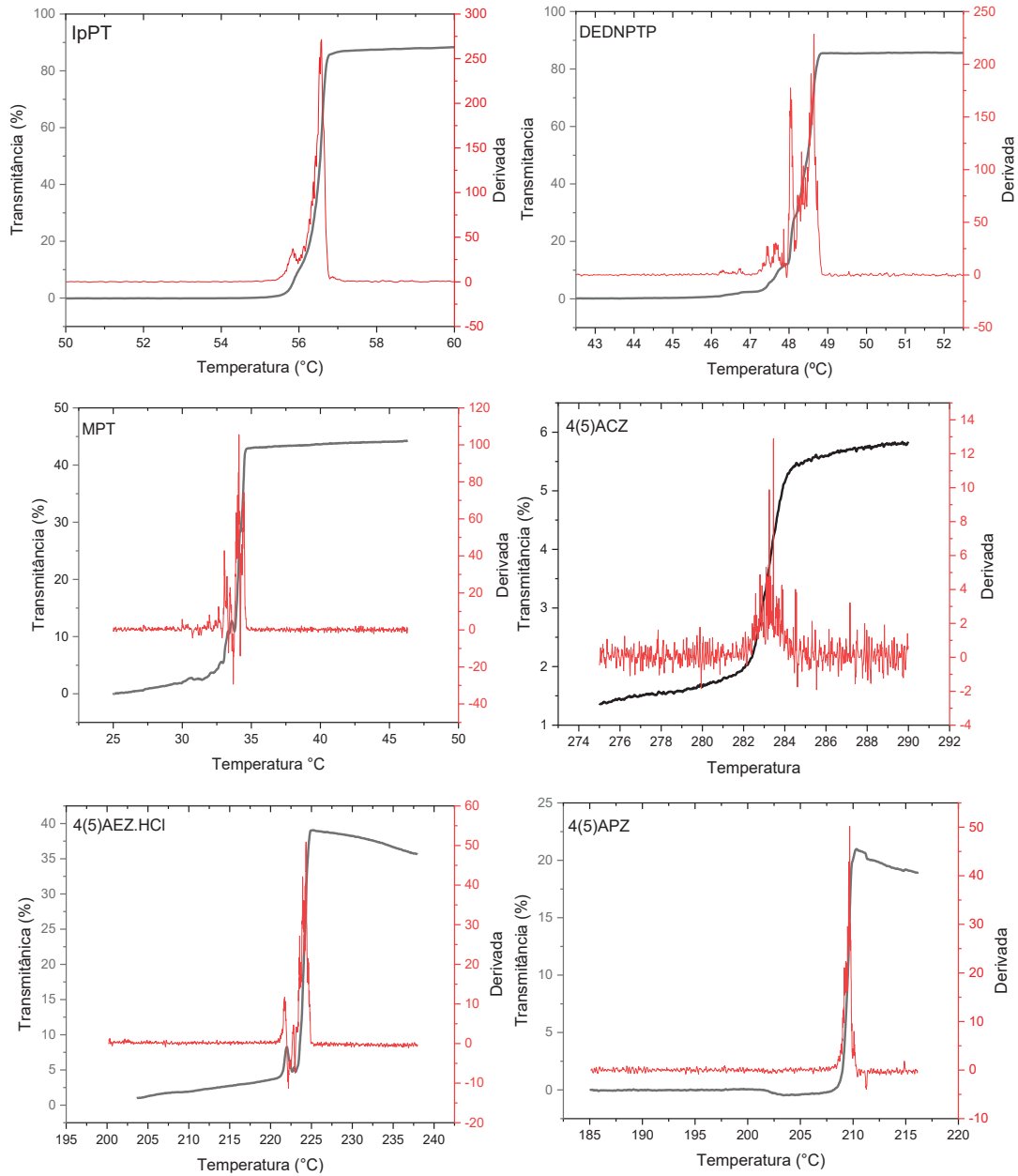
Fonte: O autor (2021).

Figura A 9 - Curva de titulação do 4(5)ACZ, 1 mmol, à 25°C



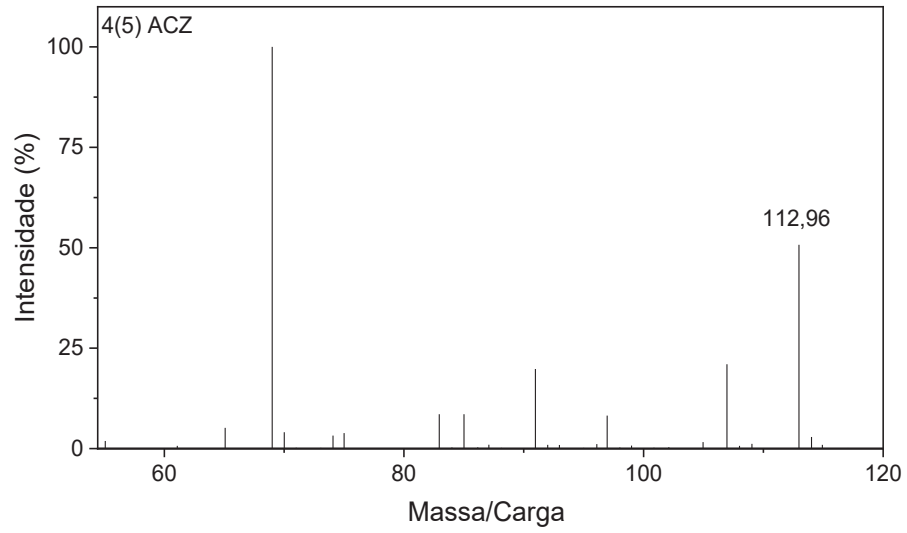
Fonte: O autor (2021).

Figura A 10 – Gráficos de transmitância *versus* temperatura para determinação dos pontos de fusão dos compostos IpPT, MPT, DEDNPT, 4(5)ACZ, 4(5)AEZ e 4(5)APZ



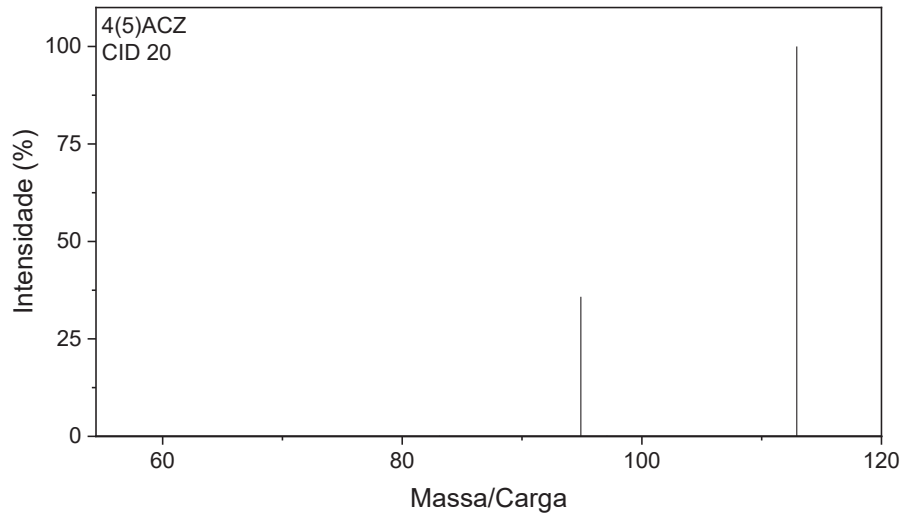
Fonte: O autor (2021).

Figura A 11 - ESI MS (+) para o 4(5)ACZ



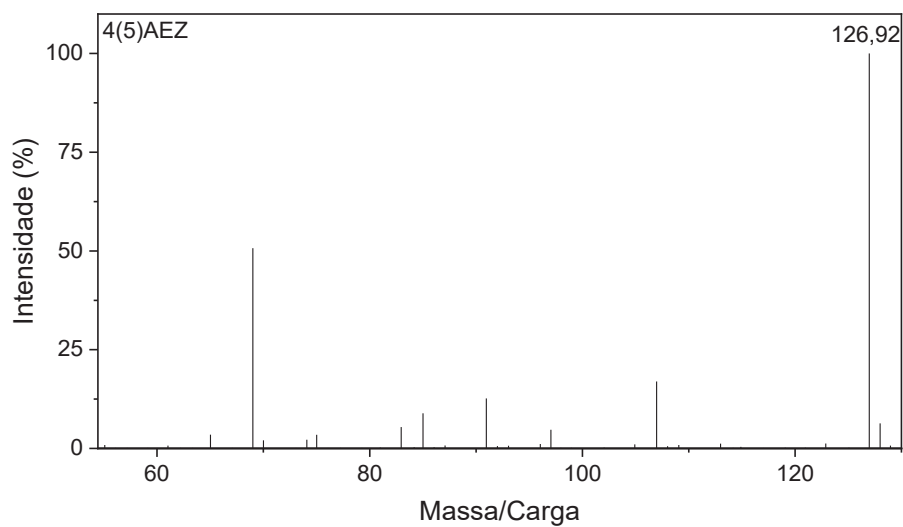
Fonte: O autor (2021).

Figura A 12 - MS/MS para o 4(5) ACZ (113 m/z) e CID 20 eV



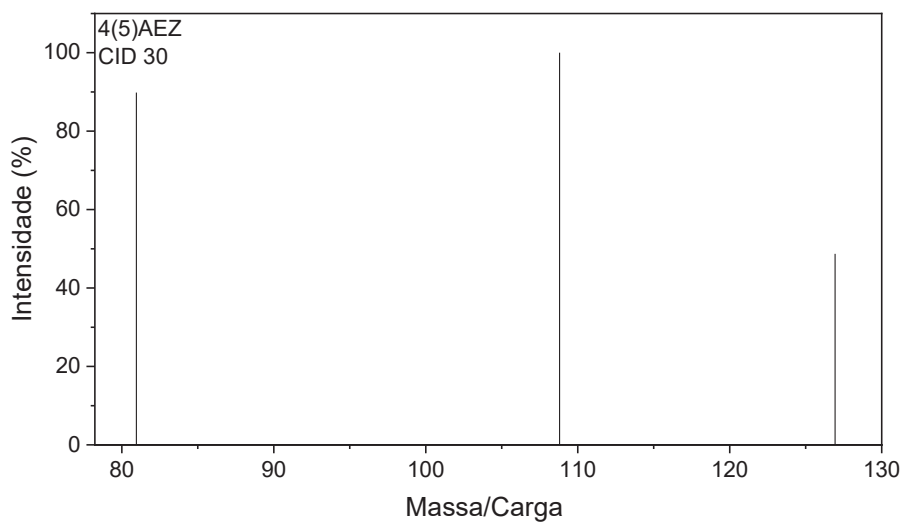
Fonte: O autor (2021).

Figura A 13 - ESI MS (+) para o 4(5)AEZ



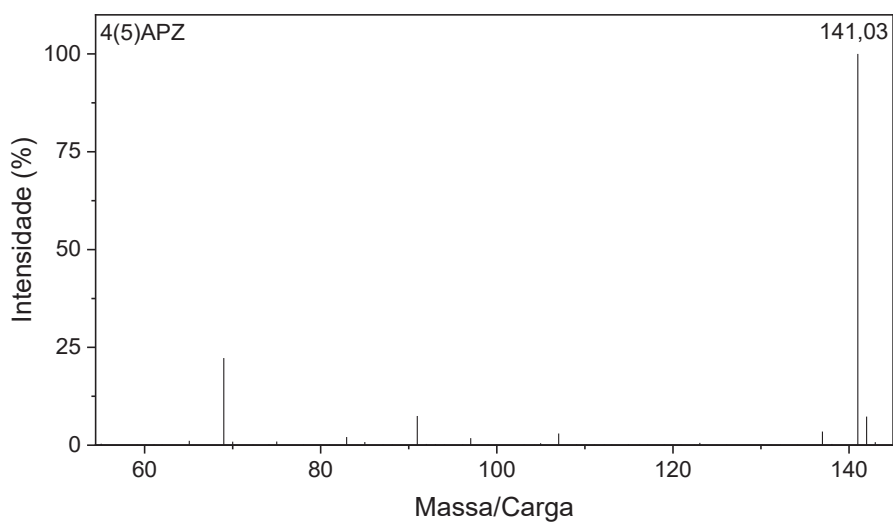
Fonte: O autor (2021).

Figura A 14 - MS/MS para o 4(5) AEZ (127 m/z) e CID 30 eV



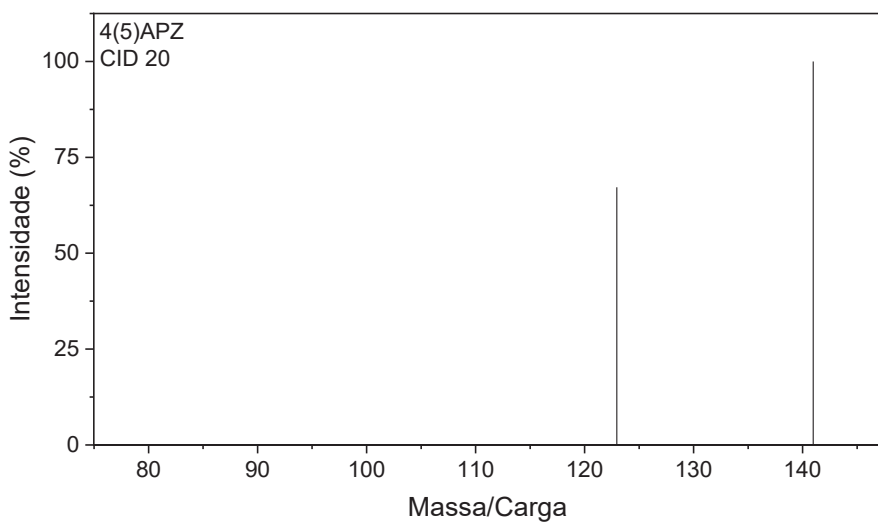
Fonte: O autor (2021).

Figura A 15 - ESI MS (+) para o 4(5)APZ



Fonte: O autor (2021).

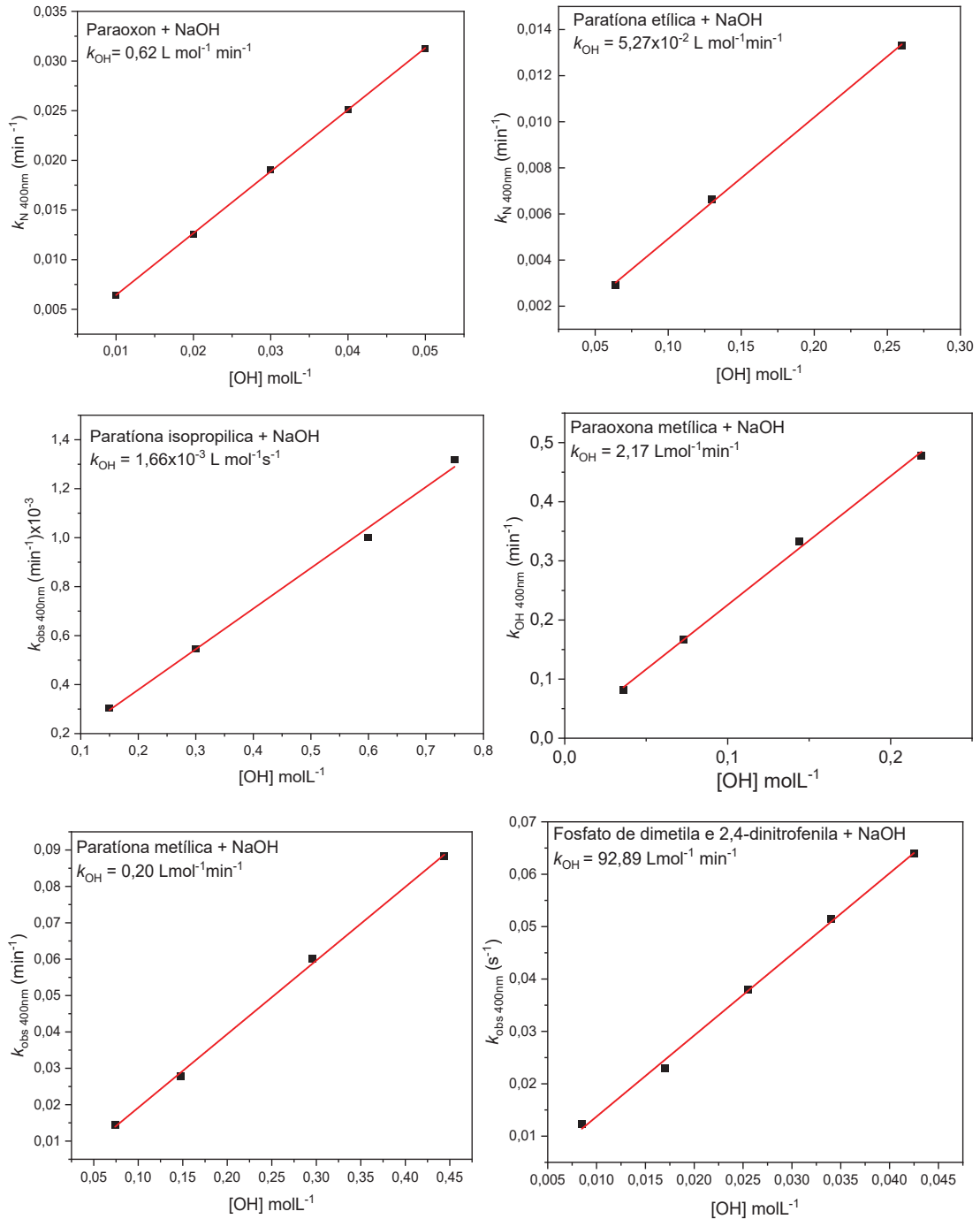
Figura A 16 - MS/MS para o 4(5) APZ (141 m/z) e CID 20 eV



Fonte: O autor (2021).

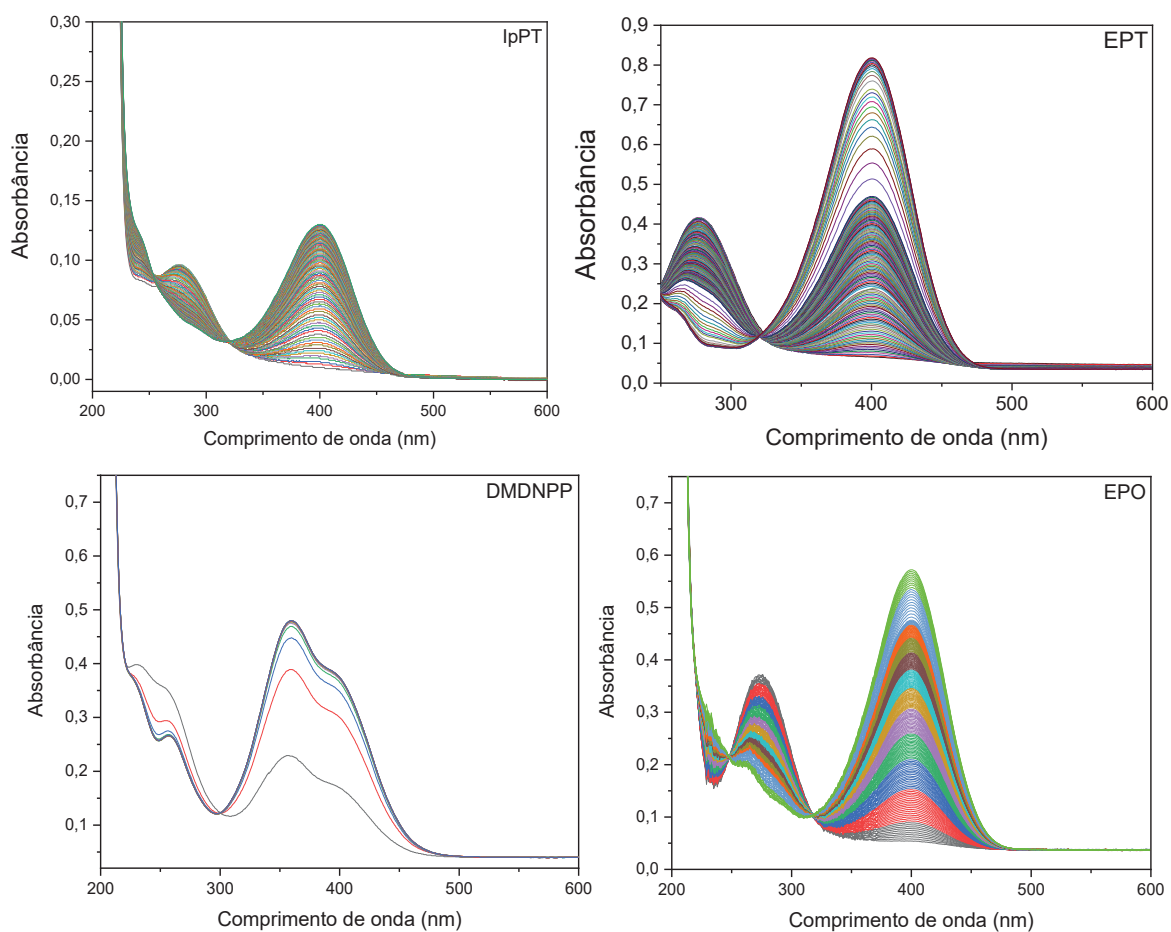
2A DADOS CINÉTICOS E DE MECANISMOS

Figura A 17 - Perfil de kobs (400 nm) vs [NaOH] a 25 °C para a hidrólise do EPO, EPT, IpPT, MPT, MPO e DMDNPP



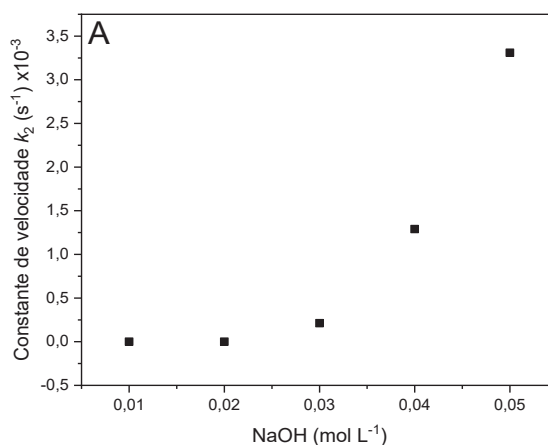
Fonte: O autor (2021).

Figura A 18 - Sequência de espectros para as reações com o IpPT ($1,3 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$ e NaOH $0,30 \text{ mol L}^{-1}$), EPT ($4,5 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$ e NaOH $0,26 \text{ mol L}^{-1}$), DMDNPP ($3,3 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$ e NaOH $0,01 \text{ mol L}^{-1}$) e EPO ($3,3 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$ e NaOH $0,01 \text{ mol L}^{-1}$)



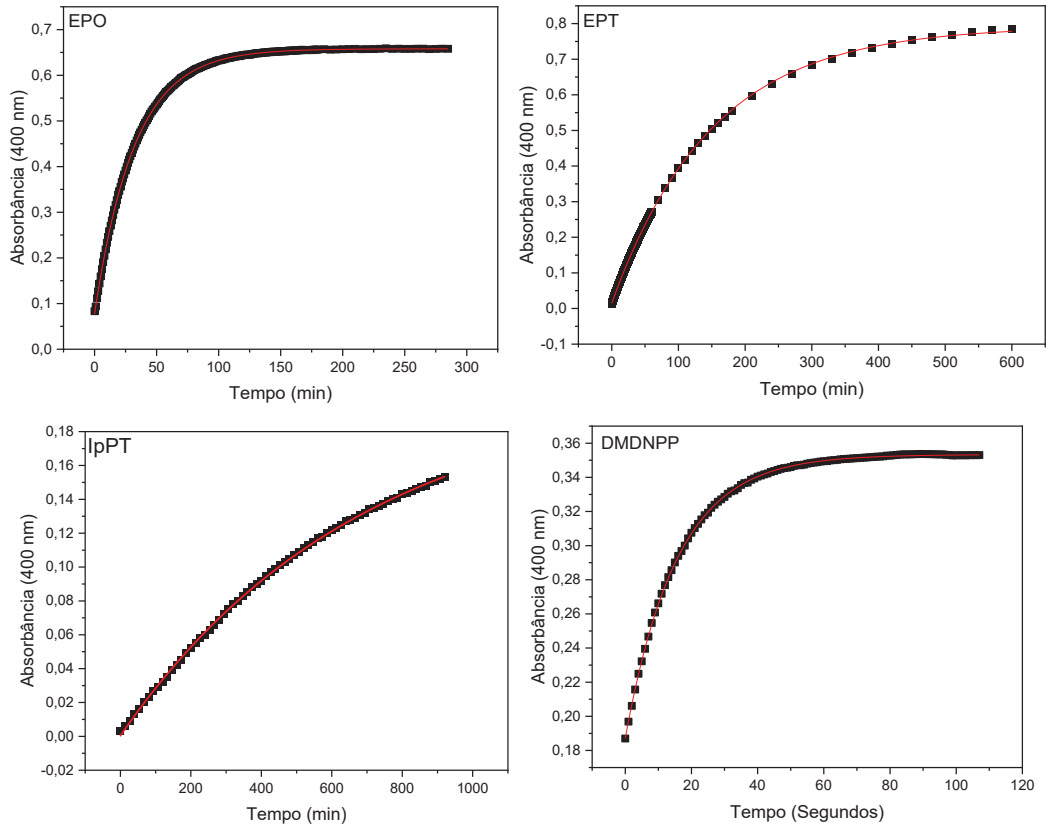
Fonte: O autor (2021).

Figura A 19 - Perfil de constante de velocidade (k_1) versus concentração de NaOH (0,01 a $0,05 \text{ mol L}^{-1}$) para a hidrólise alcalina do DEDNPTP ($3,3 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$) em 400nm e $25 \text{ }^\circ\text{C}$



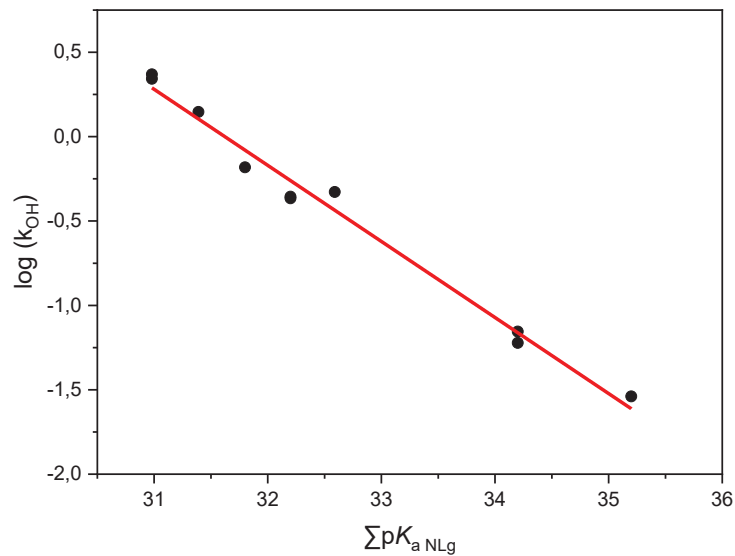
Fonte: O autor (2021).

Figura A 20 - Perfis cinéticos (400 nm) para as reações de hidrólise alcalina do EPO ($3,3 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$ e $\text{NaOH} = 0,05 \text{ mol L}^{-1}$), EPT ($4,5 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$ e $\text{NaOH} 0,13 \text{ mol L}^{-1}$), IpPT ($1,3 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$ $\text{NaOH} = 0,75 \text{ mol L}^{-1}$) e DMDNPP ($3,3 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$ e $\text{NaOH} = 0,05 \text{ mol L}^{-1}$)



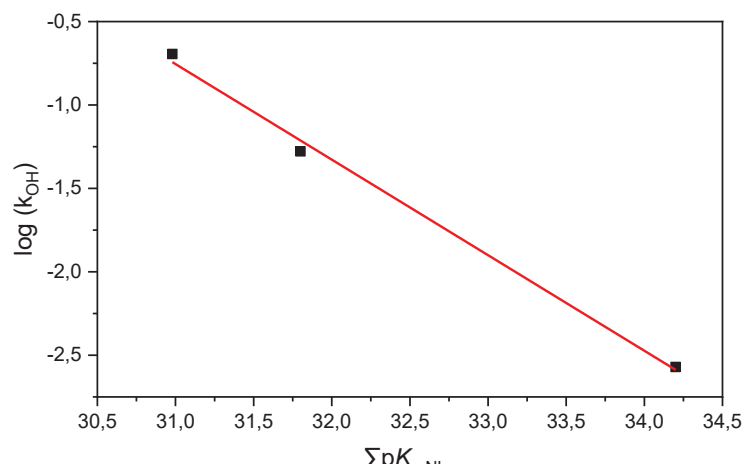
Fonte: O autor (2021).

Figura A 21 - Plot de Bronsted para os grupos espectadores para a hidrólise alcalina de fosfatos fosfato de metila, etila e 4-nitrofenila, fostato de metila, isopropila e 4-nitrofenila, fostato de di-*n*-propila e 4-nitrofenila, fostato de di-*n*-butila e 4-nitrofenila, e fosfato di-*sec*-butila e 4-nitrofenila, MPO, EPO e IpPO, em água, a 25 °C



Fonte: O autor (2021).

Figura A 22 - *Plot* de Bronsted para os grupos espectadores para a hidrólise alcalina de organotiofosfatos MPT, EPT e IpPT, em água, a 25 °C



Fonte: O autor (2021).

Tabela A 1 - Constantes de velocidade para a reação do IMZ 1 mol L⁻¹ com MPT (2,0x10⁻⁵ mol L⁻¹), à 60 °C

pH	k _{C+P} (min ⁻¹) (264nm)	k _c (min ⁻¹) (311nm)
5,99	0,00608	0,00657
6,49	0,00835	0,009
7,03	0,0138	0,0119
7,4	0,01715	0,01531
8,5	0,02465	0,0184
8,99	0,0234	0,0189

Tabela A 2 - Constantes de velocidade para a reação do IMZ (0,75 mol L⁻¹) e EPT (6,8 x10⁻⁵ mol L⁻¹) à 70 °C

pH	k _{C+P} (min ⁻¹) (270 nm)
6,21	0,00143
6,40	0,00149
6,55	0,00177
6,67	0,00182
6,98	0,00207
7,15	0,00206
7,31	0,00217
7,42	0,00212
7,61	0,00222
8,20	0,00235
8,32	0,00232
8,63	0,00238
8,75	0,00238

Tabela A 3 - Constantes de velocidade para a reação do IMZ ($0,75 \text{ mol L}^{-1}$) e MPO ($6,57 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$) à $60 \text{ }^\circ\text{C}$.

pH	$k_{C+P} \text{ (min}^{-1}\text{)} \text{ (270 nm)}$
6,61	0,01556
6,69	0,01803
6,98	0,0195
7,12	0,01968
7,3	0,02096
7,6	0,02273
7,77	0,02242
7,97	0,02259
8,09	0,02418
8,27	0,02387
8,67	0,02573
8,68	0,02566
8,78	0,02588
8,88	0,0257

Tabela A 4 - Constantes de velocidade para as reações do 4(5)AEZ ($0,5 \text{ mol L}^{-1}$), 4(5)ACZ ($0,096 \text{ mol L}^{-1}$), e 4(5)APZ ($0,1 \text{ mol L}^{-1}$) com o DEDNPP ($3,3 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$), à $25 \text{ }^\circ\text{C}$

4(5)ACZ		4(5)AEZ		4(5)APZ	
pH	k_{obs}	pH	k_{obs}	pH	k_{obs}
5,4	0,00171	6,31	6,31	6,31	0,00868
5,75	0,00288	6,64	6,64	6,64	0,0154
6	0,00487	6,99	6,99	6,99	0,0282
6,65	0,00748	7,34	7,34	7,34	0,0484
7,3	0,00804	7,68	7,68	7,68	0,0713
7,75	0,00793	8,05	8,05	8,05	0,095
		8,65	8,34	8,34	0,107
		8,97	8,68	8,68	0,125
				8,99	0,130

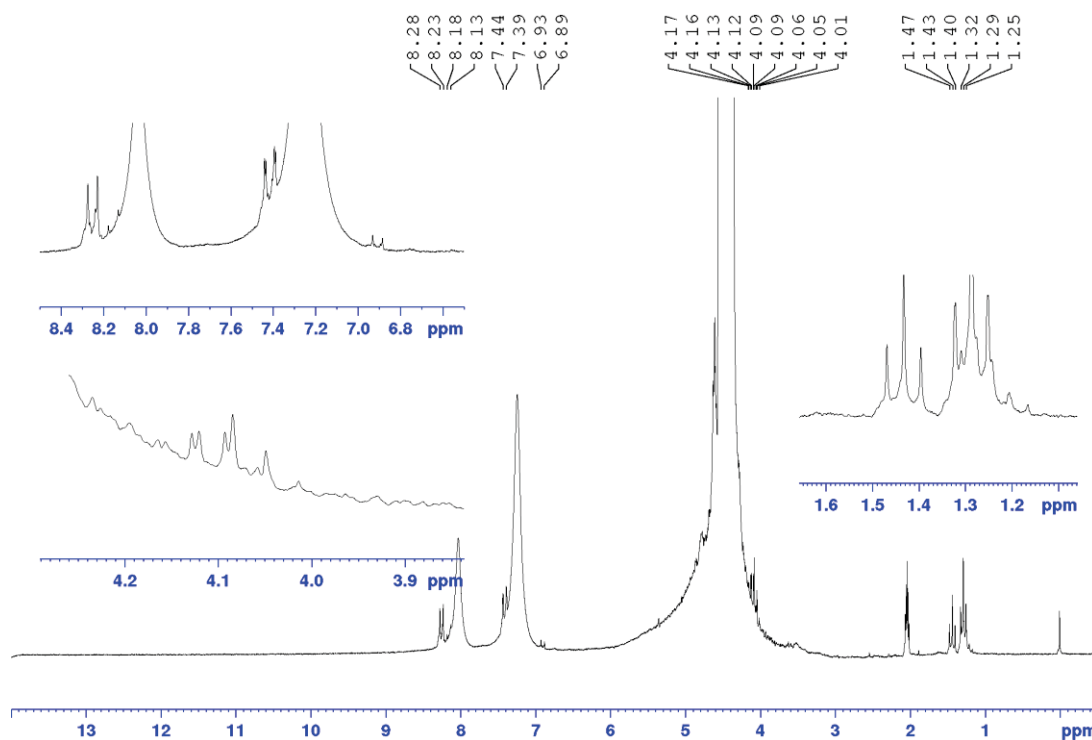
Tabela A 5 - Constantes de velocidade para a reação do 4(5)APZ $0,15 \text{ mol L}^{-1}$ com EPO ($6,62 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$), $60 \text{ }^\circ\text{C}$.

pH	$k_{C+P} \text{ (min}^{-1}\text{)} \text{ (270 nm)}$
6,69	2,48411E-4
6,97	3,9978E-4
7,34	5,60309E-4
7,66	6,4872E-4
8,32	8,25969E-4
8,64	9,37787E-4

Tabela A 6 - Constantes de velocidade para a reação do 4(5)APZ mol L⁻¹ com MPO (6,57x10⁻⁵ mol L⁻¹), 60 °C.

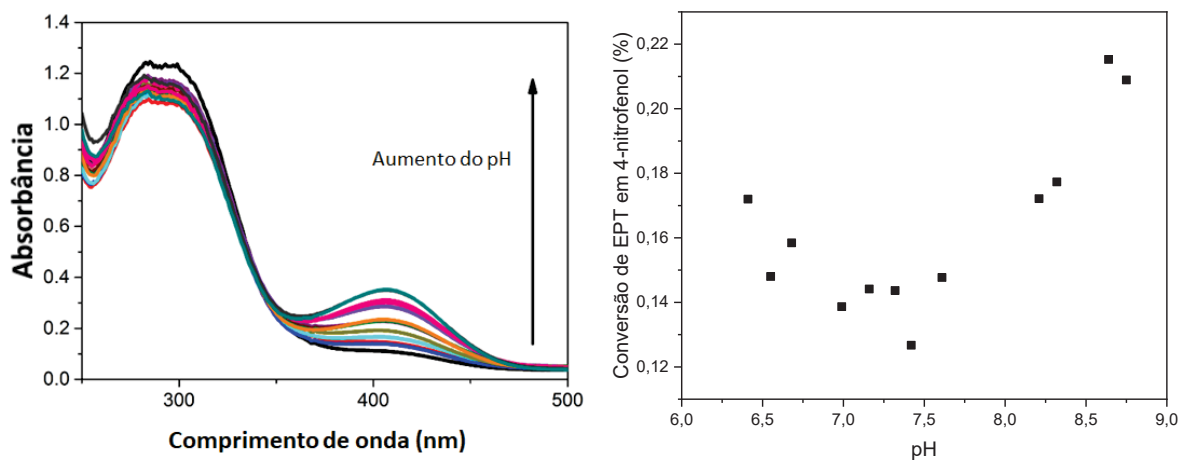
pH	k _{C+P} (min ⁻¹) (270 nm)
6,65	0,00135
7,04	0,00191
7,39	0,00235
7,62	0,00237
7,92	0,0027
8,31	0,00336
8,64	0,00367

Figura A 25 - Espectro de ^1H RMN para a reação entre o IMZ ($0,17 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$) e EPT ($8,50 \times 10^{-3} \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$), ($\text{D}_2\text{O}/\text{CD}_3\text{CN}$ 60/40%) pD = 8,2 e 80°C , dia 6, final.



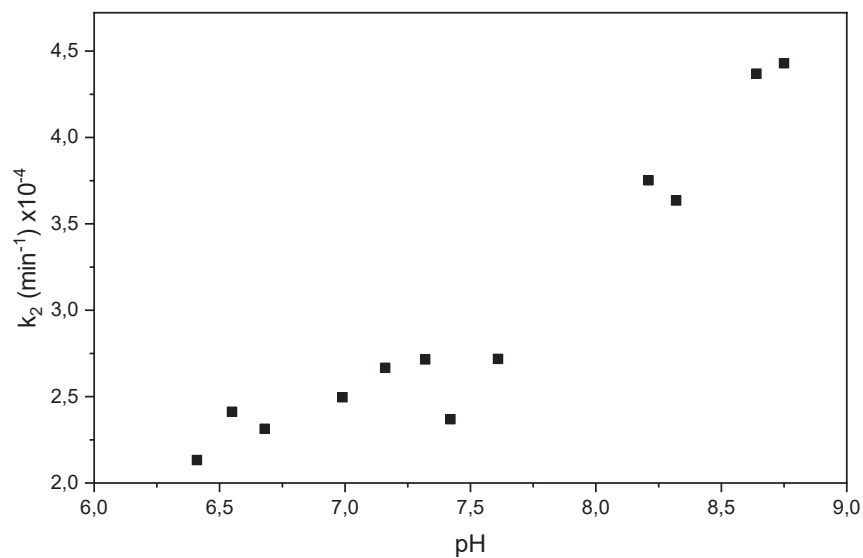
Fonte: O autor (2021).

Figura A 26 - Espectros obtidos após as reações em cada pH e conversão do EPT em 4-nitrofenol em função do pH, considerando as espécies neutra e aniônica para a reação do IMZ ($0,75 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$) e EPT ($6,8 \times 10^{-5} \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$) à 70°C .



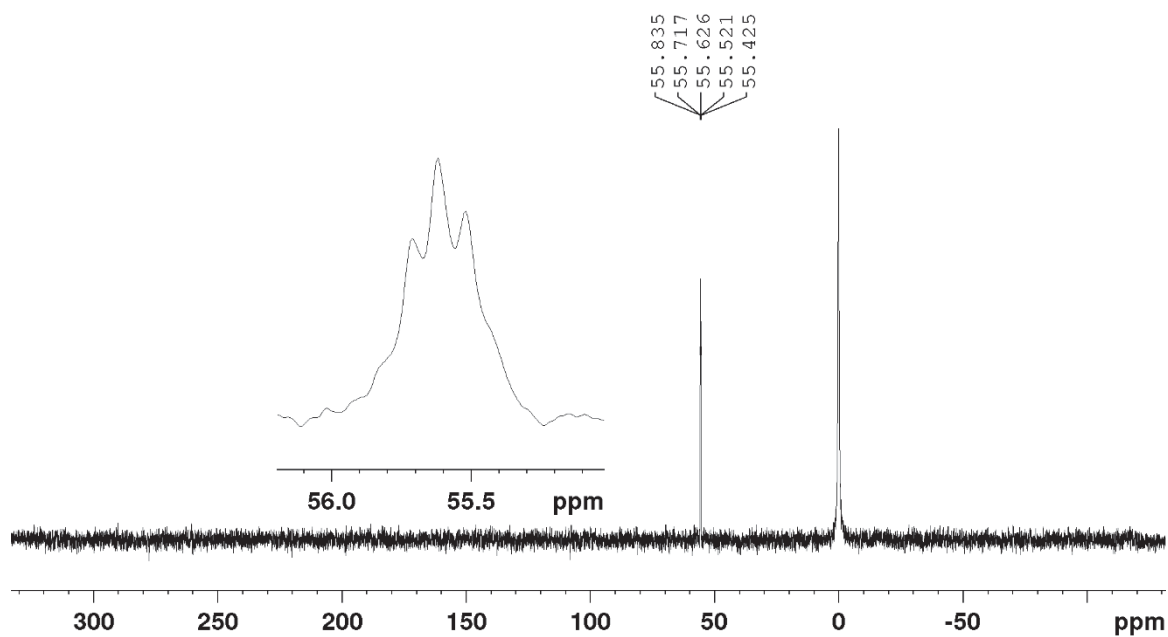
Fonte: O autor (2021).

Figura A 27 - Perfil de pH (kp em 400nm) para a reação do IMZ ($0,75 \text{ mol L}^{-1}$) e EPT ($6,8 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$) à $70 \text{ }^\circ\text{C}$.

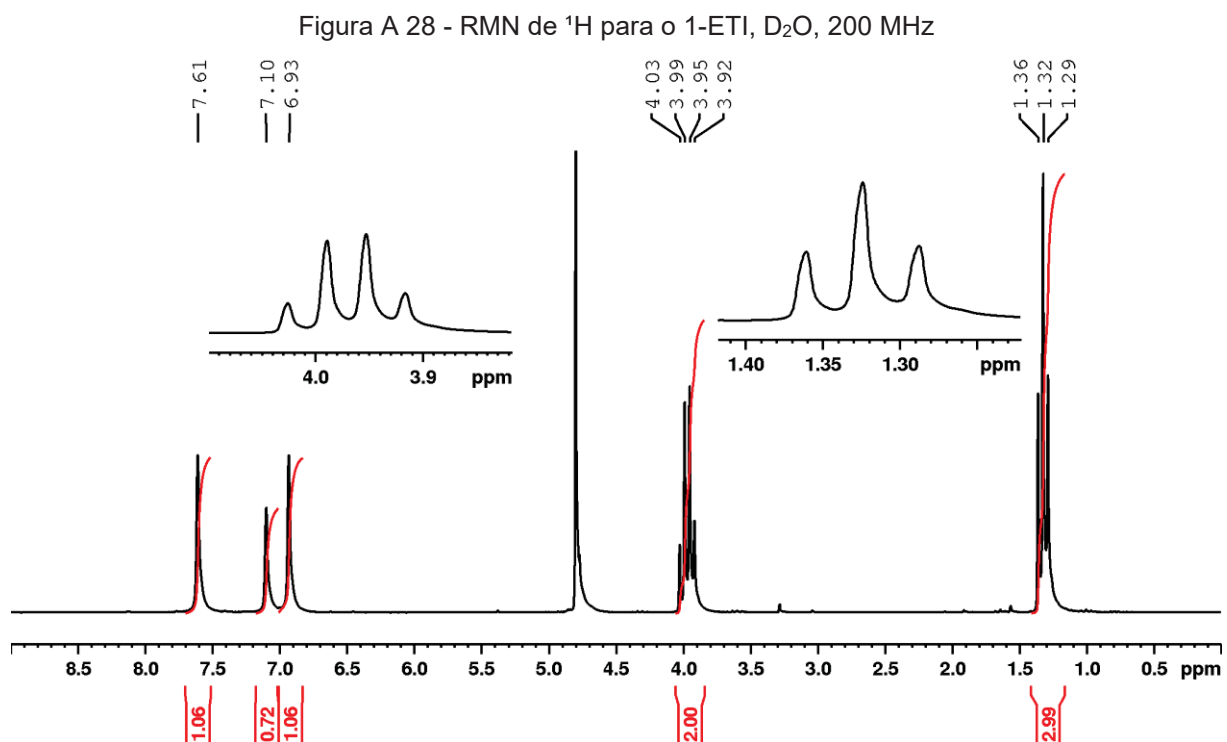


Fonte: O autor (2021).

Figura 152 - Espectros ^{31}P RMN do IMZPS, em D_2O , pD 7,31 e $25 \text{ }^\circ\text{C}$ após 5 dias.

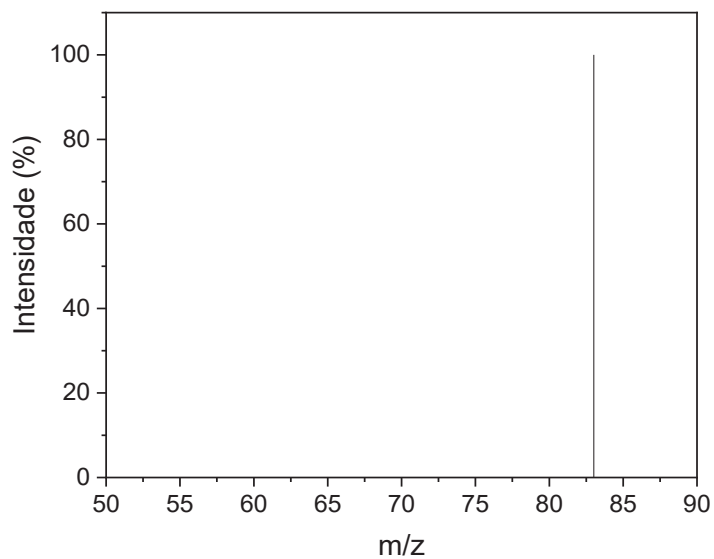


Fonte: O autor (2021).



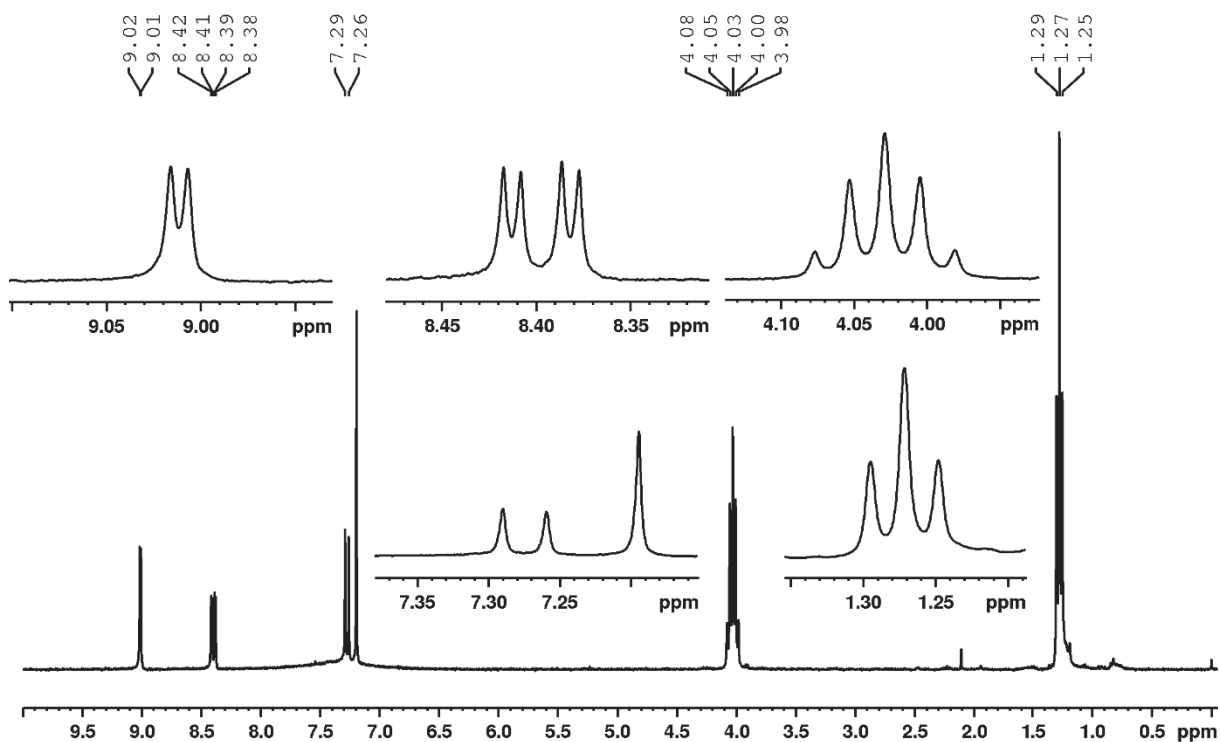
Fonte: O autor (2021).

Figura A 29 - ESI MS/MS (+) para o íon 83 Da e CID 35 eV da reação do MPO ($9,2 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$) com o IMZ ($0,73 \text{ mol L}^{-1}$) em pH 8,28, 60°C após 24h de reação



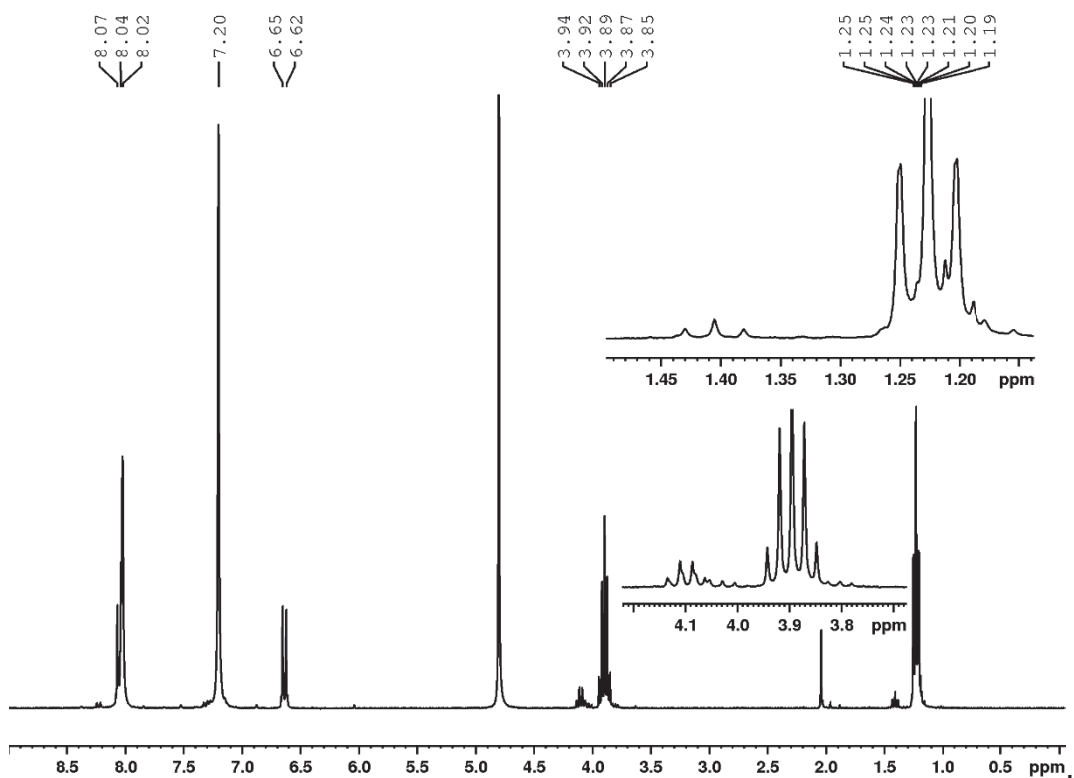
Fonte: O autor (2021).

Figura A 30 - Espectro de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, TMS) para os produtos da reação do DEDNPP em ACN/água 99/1 a 12-14 kbar, temperatura ambiente e 24h de reação.



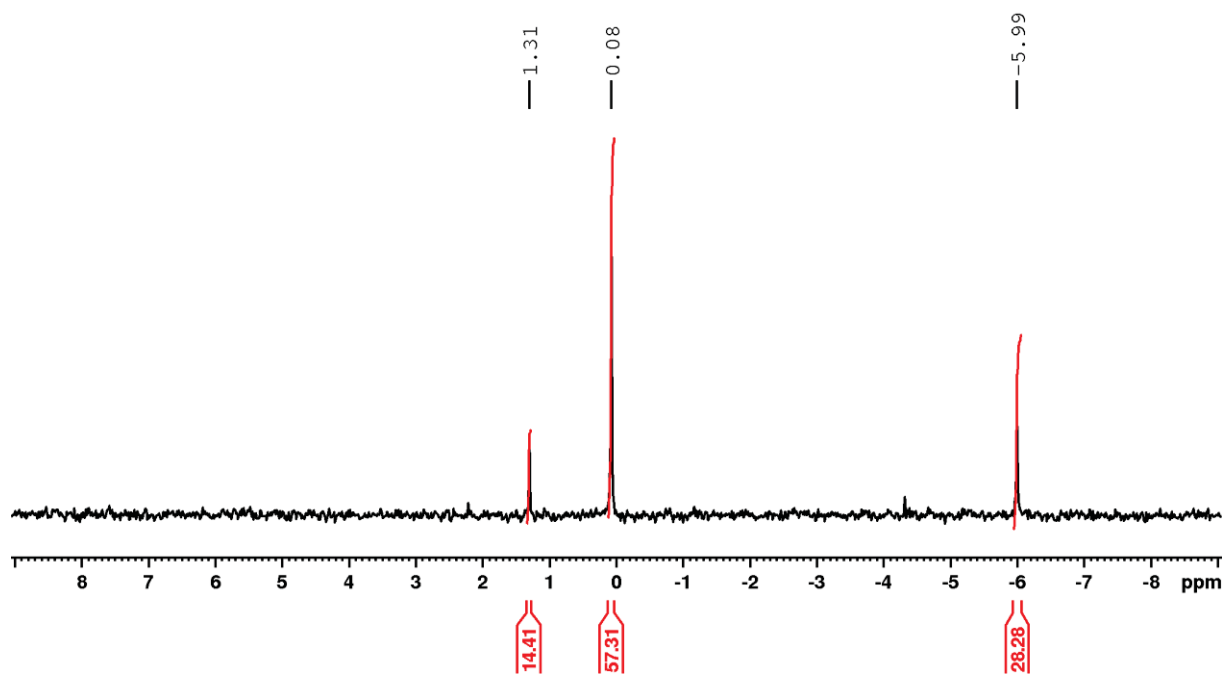
Fonte: O autor (2021).

Figura A 31 - Espectro de ^1H (D_2O ;300 MHz) para os produtos da reação do IMZ com o EPO em acetonitrila/água, a 12-14 kbar, temperatura ambiente e 24h de reação



Fonte: O autor (2021).

Figura A 32 - Espectro de ^{31}P (D_2O ; 300 MHz) para os produtos da reação do IMZ com o EPO em etanol hidratado, a 12-14 kbar, temperatura ambiente e 24h de reação



Fonte: O autor (2021).

3A. DEDUÇÃO DAS EQUAÇÕES

3A.1 DEDUÇÃO DA EQUAÇÃO DE PRIMEIRA-ORDEM PARA O REAGENTE.

$$v = \frac{d[OP]}{dt} = -k[nu][OP] \quad (1A)$$

$$v = \frac{d[OP]}{dt} = -k_{obs}[OP] \quad (2A)$$

$$k_{obs} = k[nu] \quad (3A)$$

Onde v = velocidade, k = constante de velocidade, $[OP]$ = concentração do organofosforado, t = tempo, $[nu]$ = concentração do nucleófilo, k_{obs} = constante de velocidade observada.

Para ajustar os perfis de absorvância versus tempo para o decaimento das bandas referentes aos reagentes a equação 2A foi integrada:

$$\frac{d[OP]}{dt} = -k_{obs}[OP] \quad (4A)$$

$$\int_{[OP]_0}^{[OP]} \frac{1}{[OP]} d[OP] = - \int_0^t k_{obs} dt \quad (5A)$$

$$\ln \left(\frac{[OP]}{[OP]_0} \right) = -k_{obs} t \quad (6A)$$

$$[OP] = [OP]_0 e^{-k_{obs} t} \quad (7A)$$

Onde: $[OP]$ = concentração do organofosforado, t = tempo, $[OP]_0$ = concentração do organofosforado inicial, k_{obs} = constante de velocidade observada

Utilizando a Lei de Lambert-Beer e adicionando o fator de correção (para o caso no qual a absorvância inicial é diferente de zero devido ao solvente) chegamos a equação utilizada para realizar os ajustes para o consumo de reagentes:

$$[A_{OP}] = -([A_0] - [A_i])(e^{-k_{obs} t}) + [A_i] \quad (8A)$$

Onde A_{OP} = absorvância do organofosforado em um determinado "tempo t ", A_i = Absorvância em tempo "infinito", A_0 = Absorvância inicial e k_{obs} = constante de velocidade observada.

Para o caso dos ajustes dos perfis de absorvância para os produtos (Prod) também devemos encontrar a equação integrada de primeira ordem, que deve descrever os perfis obtidos.

$$\frac{d[Prod]}{dt} = k_{obs}[OP] \quad (9A)$$

Onde: $[Prod]$ = concentração dos produtos, k_{obs} = constante de velocidade observada, $[OP]$ = concentração do organofosforado.

Como sabemos a equação que descreve a variação do reagente OP (equação 7A) podemos substituí-la na equação 9A e efetuar integração.

$$\frac{d[Prod]}{dt} = k_{obs}[OP]_0 e^{-k_{obs}t} \quad (10A)$$

$$\int_0^{[Prod]} d[Prod] = k_{obs}[Prod] \int_0^t e^{-k_{obs}t} dt \quad (11A)$$

$$[Prod] = k_{obs}[OP]_0 \left(\frac{e^{-k_{obs}t} - 1}{-k_{obs}} \right) \quad (12A)$$

$$[Prod] = -[OP]_0 (e^{-k_{obs}t} - 1) \quad (13A)$$

Onde: [Prod] = concentração dos produtos, k_{obs} = constante de velocidade observada, [OP] = concentração do organofosforado, $[OP]_0$ = concentração do organofosforado inicial, t = tempo.

A partir da estequiometria sabemos que a concentração inicial do organofosforado é igual a concentração do produto ao final da reação e assim podemos substituir o termo $[OP]_0$ por $[Prod]_i$.

$$[Prod] = -[Prod]_i (e^{-k_{obs}t} - 1) \quad (14A)$$

Onde: [Prod] = concentração dos produtos, $[Prod]_i$ = concentração dos produtos ao final da reação, k_{obs} = constante de velocidade observada, t = tempo.

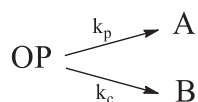
Assim como foi efetuado para o perfil dos reagentes podemos utilizar a Lei de Lambert Beer para substituir os termos de concentração e deixá-los em função absorvância, assim obtendo a forma final da equação utilizada nos ajustes.

$$[A_{Prod}] = -(A_i - A_0)(e^{-k_{obs}t} - 1) + A_0 \quad (15A)$$

3A.2 DEDUÇÃO DA EQUAÇÃO DE REAÇÕES PARALELAS

Considerando o seguinte esquema reacional:

Figura A 33 - Esquema cinético para reações paralelas



Fonte: O autor (2021)

Para o caso do reagente:

$$v = \frac{d[OP]}{dt} = -k_p[OP] - k_c[OP] \quad (16A)$$

$$v = \frac{d[OP]}{dt} = -(k_p + k_c)[OP] \quad (17A)$$

Dessa forma, ao integrar a lei de velocidade a equação obtida é a mesma para a primeira ordem. A soma das constantes k_p e k_c doravante será chamada de k_{c+p} .

$$[OP] = [OP]_0 e^{-(k_p+c)t} \quad (18A)$$

Para os produtos

$$\frac{d[Prod]}{dt} = k_{c+p}[OP]_0 e^{-k_p t} \quad (19A)$$

$$\int_0^{[Prod]} d[Prod] = k_{c+p}[OP]_0 \int_0^t e^{-k_p t} dt \quad (20A)$$

$$[Prod] = \frac{k_p}{k_{c+p}} * [OP]_0 (e^{-k_p t} - 1) \quad (21A)$$

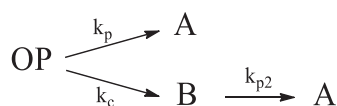
Utilizando a Lei de Lambert-Beer e adicionando o fator de correção (para o caso onde a absorvância inicial é diferente de zero devido ao solvente) chegamos na equação utilizada para realizar os ajustes para o consumo de reagentes. Nesse caso a estequiometria não está definida, sendo necessário incorporar o termo referente a absorvidade molar.

$$[A_{Prod}] = (\epsilon^* \frac{k_p}{k_{c+p}} * [OP]_0) (1 - e^{-k_p t}) + A_0 \quad (22A)$$

De acordo com a dedução da equação 22A, para ajustar os perfis de produto se faz necessário saber a absorvidade molar do composto avaliado, além do fato que o produto 4-nitrofenol ($pK_a = 6,70$ à $70^\circ C$)⁸⁷ apresenta proporção apreciável em sua forma protonada nas condições de pH estudadas, assim contribuindo na absorção abaixo de 350nm (máximo em 318 nm),⁹⁴ impossibilitando a determinação acurada das constantes de velocidade para o produto gerado em 310nm (DEPT).

A reação com o organofosforado MPO com o IMZ, sob condições de pseudo-ordem, segue uma cinética de reações consecutivas combinada com equações paralelas. Assim, podemos utilizar o modelo reacional a seguir:

Figura A 34 - Esquema cinético para reações paralelas/consecutivas



Fonte: O autor (2021)

Assim, as equações integradas têm a seguinte forma:

$$\frac{dA}{dt} = -k_p[A] - k_c[A] \quad (A23)$$

$$\frac{dA}{[A]} = -(k_p + k_c) dt \quad (A24)$$

$$\int_{[A_i]}^{[A]} \frac{1}{[A]} da = -(k_p + k_c) \int_0^t dt \quad (A25)$$

$$\ln \frac{[A]}{[A_i]} = -(k_p + k_c)t \quad (A26)$$

$$[A] = [A_i]e^{-(k_p+k_c)t} \quad (A27)$$

Para o intermediário [B]:

$$\frac{d[B]}{dt} = k_c[A] - k_{p2}[B] \quad (A28)$$

$$\frac{d[B]}{dt} + k_z[B] = k_c[A_i]e^{-(k_p+k_c)t} \quad (A29)$$

Usando fator integrante:

$$f(t) = e^{k_{p2}t} \text{ (Multiplicando todos os termos)}$$

$$e^{k_{p2}t} \frac{d[B]}{dt} + e^{k_z t} k_z [B] = e^{k_{p2}t} k_c [A_i] * e^{-(k_p+k_c)t} \quad (A30)$$

$$\frac{d[B]e^{k_{p2}t}}{dt} = e^{k_{p2}t} k_c [A_i] * e^{-(k_p+k_c)t} \quad (A31)$$

$$\int_0^{[B]} e^{k_{p2}t} d[B]e^{k_{p2}t} = \int_0^t k_c [A_i] e^{t(k_{p2}-k_x-k_y)} dt \quad (A32)$$

$$[B]e^{k_{p2}t} = k_c [A_i] \left(\frac{e^{t(k_{p2}-k_x-k_y)} - 1}{k_{p2}-k_x-k_y} \right) \quad (A33)$$

$$[B] = \frac{k_c [A_i]}{k_{p2}-k_x-k_y} (e^{-t(k_x+k_y)} - e^{-tk_{p2}}) \quad (A34)$$

Para o produto [C]:

$$\frac{d[C]}{dt} = k_p[A] + k_{p2}[B] \quad (A35)$$

$$\frac{d[C]}{dt} = k_p [A_i] e^{-(k_p+k_c)t} + k_{p2} \frac{k_c [A_i]}{k_{p2}-k_x-k_y} (e^{-t(k_x+k_y)} - e^{-tk_{p2}}) \quad (A36)$$

$$\frac{d[C]}{dt} = [A_i] (k_p e^{-t(k_p-k_y)} + \frac{k_{p2}k_c}{k_z-k_x-k_y} * e^{-t(k_x+k_y)} - \frac{k_{p2}k_c}{k_z-k_x-k_y} * e^{-tk_{p2}}) \quad (A37)$$

$$\int_0^{[C]} d[C] = \int_0^t [A_i] (k_p e^{-t(k_p-k_y)} + \frac{k_{p2}k_c}{k_z-k_x-k_y} * e^{-t(k_x+k_y)} - \frac{k_{p2}k_c}{k_z-k_x-k_y} * e^{-tk_{p2}}) dt \quad (A38)$$

$$[C] = [A_i] \left(\frac{k_p e^{-t(k_p+k_y)} - k_x}{-k_p-k_y} + \frac{k_{p2}k_c}{k_z-k_x-k_y} \left[\frac{e^{-t(k_x+k_y)} - 1}{-k_p-k_y} \right] - \frac{k_{p2}k_c}{k_z-k_x-k_y} \left[\frac{e^{-tk_z} - 1}{-k_z} \right] \right) \quad (A39)$$

Utilizando a estequiometria da reação, onde todo o reagente A é convertido em C e a lei de Lambert-Beer, podemos deixá-la em função da absorbância e obtemos a forma final da equação (A34).

$$[A_i] = [C_{\infty}] \quad (A40)$$

$$[C] = \frac{Abs[C]}{El} \quad (A41)$$

Substituindo A31 e A32 em A30:

$$\frac{Abs_{[C]}}{El} = \frac{Abs_{[C]_{\infty}}}{El} \left(\frac{k_p e^{-t(k_p+k_y)} - k_x}{-k_p - k_y} + \frac{k_{p2} k_c}{k_z - k_x - k_y} \left[\frac{e^{-t(k_x+k_y)} - 1}{-k_p - k_y} \right] - \frac{k_{p2} k_c}{k_z - k_x - k_y} \left[\frac{e^{-tk_z} - 1}{-k_z} \right] \right) \quad (A42)$$

$$Abs_{[C]} = Abs_{[C]_{\infty}} \left(\frac{k_p e^{-t(k_p+k_y)} - k_x}{-k_p - k_y} + \frac{k_{p2} k_c}{k_z - k_x - k_y} \left[\frac{e^{-t(k_x+k_y)} - 1}{-k_p - k_y} \right] - \frac{k_{p2} k_c}{k_z - k_x - k_y} \left[\frac{e^{-tk_z} - 1}{-k_z} \right] \right) \quad (A43)$$

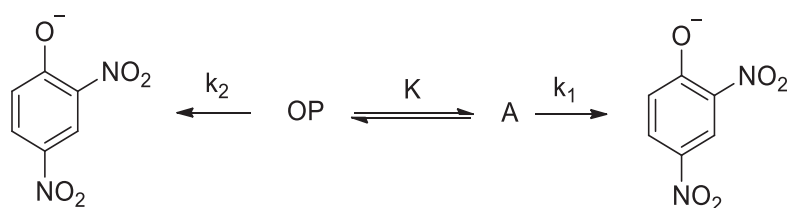
A seguir, adicionamos o fator de correção para absorvância caso a absorvância inicial seja diferente de zero. Assim temos a lei de velocidade integrada para o produto da reação em função da absorvância, sendo essa utilizada nos ajustes cinéticos (A34).

$$Abs_{[C]} = (Abs_{[C]_{\infty}} - A_0) \left(\frac{k_p e^{-t(k_p+k_y)} - k_x}{-k_p - k_y} + \frac{k_{p2} k_c}{k_z - k_x - k_y} \left[\frac{e^{-t(k_x+k_y)} - 1}{-k_p - k_y} \right] - \frac{k_{p2} k_c}{k_z - k_x - k_y} \left[\frac{e^{-tk_z} - 1}{-k_z} \right] \right) + A_0 \quad (A44)$$

Onde: $Abs_{[C]}$ = absorvância do produto em determinado tempo, $Abs_{[C]_{\infty}}$ = absorvância em tempo infinito, k_p = constante de velocidade da conversão direta do OP em 4-nitrofenol, k_c = constante de velocidade da conversão do OP em intermediário reativo e k_{p2} = constante de velocidade da conversão do intermediário em 4-nitrofenol, t = tempo e A_0 = absorvância inicial.

3A.3 DEDUÇÃO DA EQUAÇÃO CONSIDERANDO UM PRÉ EQUILÍBRIO RÁPIDO

Figura A 35 - Esquema de reação considerando um pré-equilíbrio



Fonte: O autor (2021).

Considerando que o DEDNPTP está em um pré equilíbrio rápido com uma espécie A, estabelecemos que o 2,4-dinitrofenol é gerado simultaneamente por dois caminhos, por cinéticas de primeira ordem. Portanto, obtemos a seguinte lei de velocidade:

$$v = \frac{d[2,4DNP]}{dt} = k_1[A] + k_2[OP] \quad (A45)$$

Como o pré-equilíbrio se estabelece rapidamente, o consumo do OP e da espécie A também decaem seguindo cinéticas de primeira ordem. Assim, podemos utilizar a equação deduzida para o OP na seção 3A.1.

$$\frac{d[2,4DNP]}{dt} = k_1[A]_0 e^{-k_1 t} + k_2[OP]_0 e^{-k_2 t} \quad (A46)$$

Como os termos referentes a cada um dos caminhos são independentes o resultado obtido é o mesmo que para os produtos anteriormente, somados.

$$[2,4DNP] = [OP]_0(e^{-k_1t} - 1) + [A]_0(e^{-k_2t} - 1) \quad (A47)$$

A espécie A está em equilíbrio rápido com o OP, assim podemos substituir o termo $[A]_0$ por $[OP]^*K$, a concentração adicionada de OP, multiplicada pela constante de equilíbrio.

$$[2,4DNP] = -[OP]_0(e^{-k_1t} - 1) - K[OP]_0(e^{-k_2t} - 1) \quad (A48)$$

De acordo com a estequiometria sabemos que todo o OP inicial é convertido em produtos, então, a concentração inicial do OP é igual a concentração do 2,4DNP ao final da reação.

$$[2,4DNP] = -[2,4DNP]_0(e^{-k_1t} - 1) - K[2,4DNP]_0(e^{-k_2t} - 1) \quad (A49)$$

$$[2,4DNP] = -[2,4DNP]_0((e^{-k_1t} - 1) - K(e^{-k_2t} - 1)) \quad (A50)$$

Convertendo para absorvância obtemos:

$$A_t = -A_i * ((e^{-k_1t} - 1) + K(e^{-k_2t} - 1)) \quad (A51)$$

Adicionando o termo para corrigir qualquer absorvância referente a outras espécies como a própria cubeta ou o solvente, obtemos:

$$A_t = -(A_i - A_0)((e^{-k_1t} - 1) + K(e^{-k_2t} - 1)) + A_0 \quad (A52)$$

Sendo essa a equação para ajustar os perfis cinéticos.

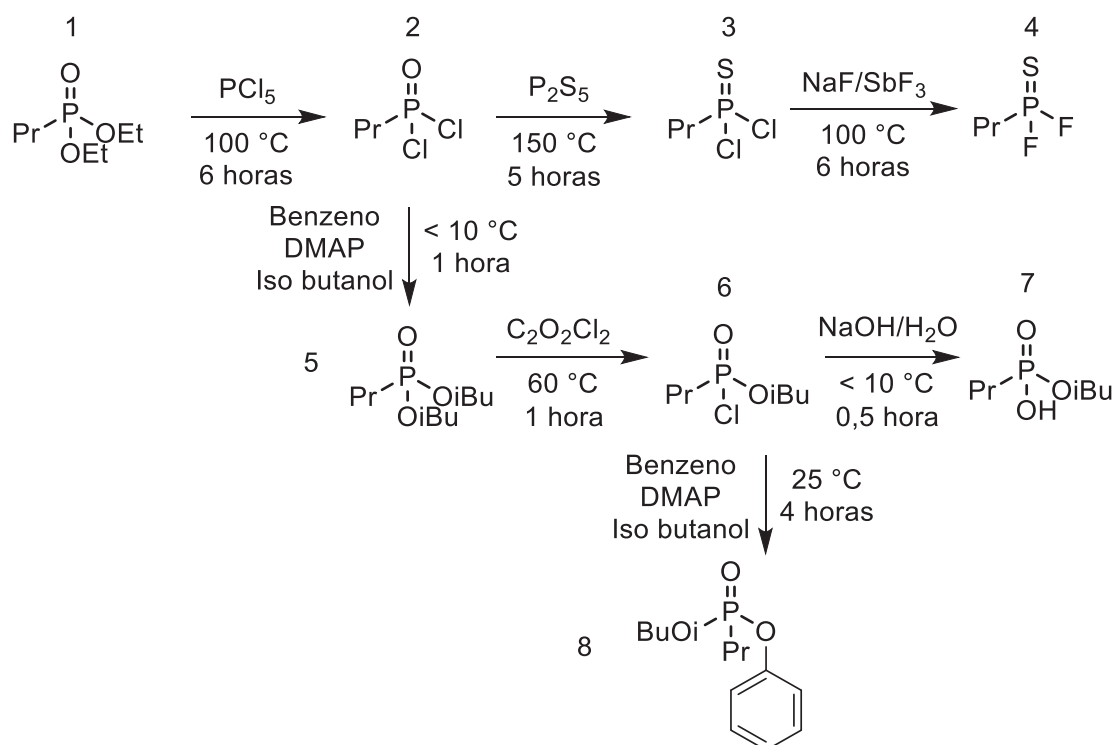
4A.1 ESTÁGIO REALIZADO NO LABOR SPIEZ – SUÍÇA

Entre setembro e novembro 2018 eu fui escolhido para fazer um estágio de 3 meses no Labor Spiez, localizado na cidade de Spiez, Suíça. Ligado ao Escritório Federal para Proteção Civil do governo federal da Suíça o Labor Spiez tem por principal visão “Um mundo sem armas de destruição em massa”. É renomado internacionalmente e um dos laboratórios credenciados pela OPCW (Organisation for Prohibition of Chemical Weapons) para a análise de amostras reais de ataques químicos.

O título do trabalho desenvolvido no período foi: “Synthesis of compounds related to precursors, degradation products and by-products of CW-agents”. O objetivo principal do trabalho realizado foi o aprendizado de reações de síntese orgânica com foco na síntese de compostos relacionados à Convenção de armas químicas. Ao todo, foram sintetizados 10 compostos organofosforados e 7 compostos não-organofosforados, todos em sequência. Isto é, o produto de uma reação se tornou o material de partida da próxima. A Figura A 36 apresenta as rotas de síntese utilizadas bem como as condições reacionais da rota 1.

Figura A 36 - 1ª Rota de síntese dos compostos organofosforados

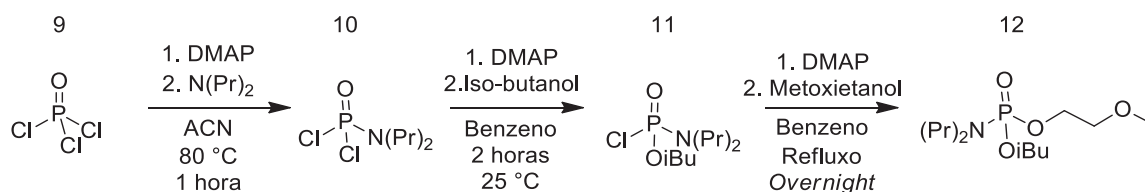
Sequência de compostos organofosforados sintetizados a partir do propilfosfonato de dietila (1)



Fonte: O autor (2021).

Todos os compostos da rota 1 são classificados como 2.B.4 na Convenção de Armas Químicas, essa classificação é referente aos compostos que são precursores indiretos ou subprodutos da síntese de armas químicas e tem autorização para serem sintetizados em laboratórios de pesquisa em escala menor que 100 g, sem a autorização expressa da OPCW. Todos os compostos da rota 1 são fosfonatos ou tiofosfonatos, precursores de análogos das séries V e G de armas químicas. A rota 2 dos compostos organofosforados partiu do tricloreto de fosforila, sendo sintetizados a partir dele três fosforoamidatos, esses compostos são relacionados a arma química Tabun, agente da série G. A rota 2 e as condições de síntese estão apresentadas na Figura A 37

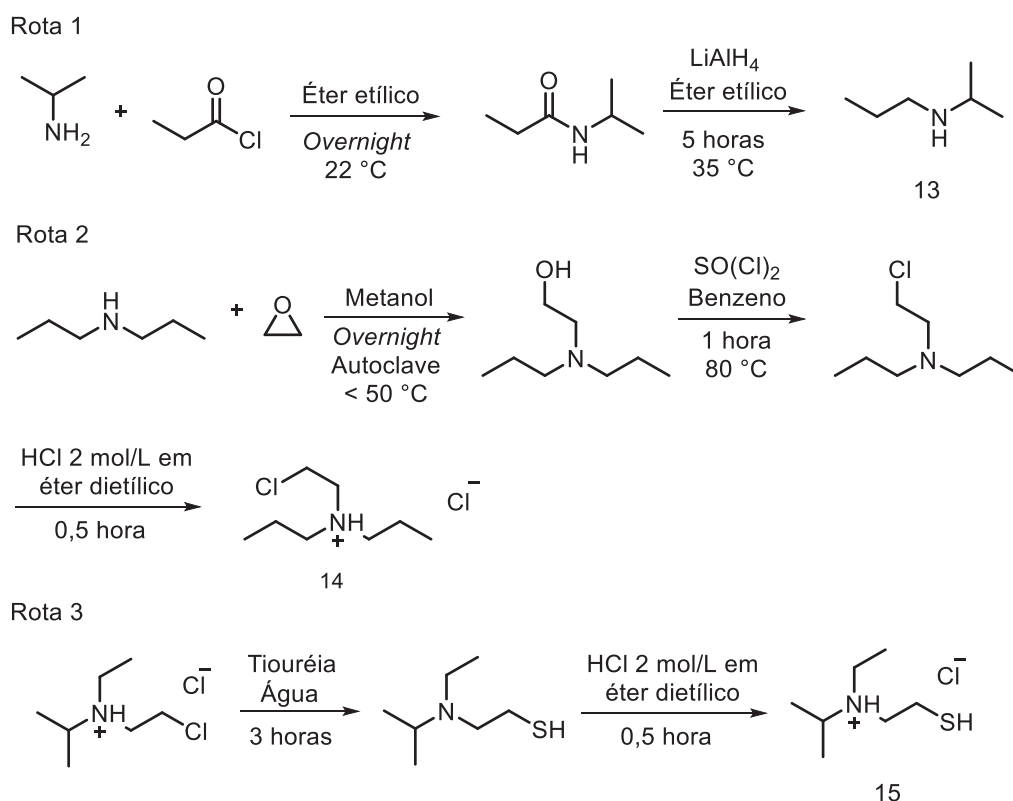
Figura A 37 - 2ª Rota de síntese dos compostos organofosforados



Fonte: O autor (2021).

A última série de compostos sintetizados (Figura A 38) também está relacionada a convenção, mas faz parte dos compostos não-organofosforados. O produto final (13) da rota 1 é utilizado com precursor para a síntese dos derivados do Tabun, e os produtos finais (14 e 15) da rota 2 e 3 são precursores para a síntese dos agentes da série V.

Figura A 38 - Rotas de síntese dos compostos não-organofosforados

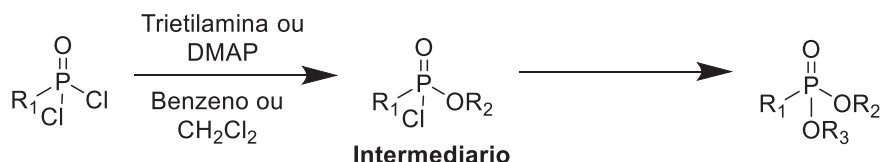


Fonte: O autor (2021)

Todos os compostos sintetizados durante o estágio foram purificados por técnicas convencionais da química orgânica, como destilação a pressão reduzida, destilação a pressão ambiente e cromatografia em coluna. Os compostos foram caracterizados por espectrometria de massas, ressonância magnética de ^1H e ^{13}C ou ^{31}P quando se tratou de composto organofosforado. Além do trabalho descrito, a

síntese de compostos em microescala foi desenvolvida, para a obtenção de padrões cromatográficos e de espectrometria de massas. A Figura A 39 traz os compostos que foram sintetizados em microescala

Figura A 39 - Esquema dos compostos sintetizados em microescala



R₁ = Metila ou etila

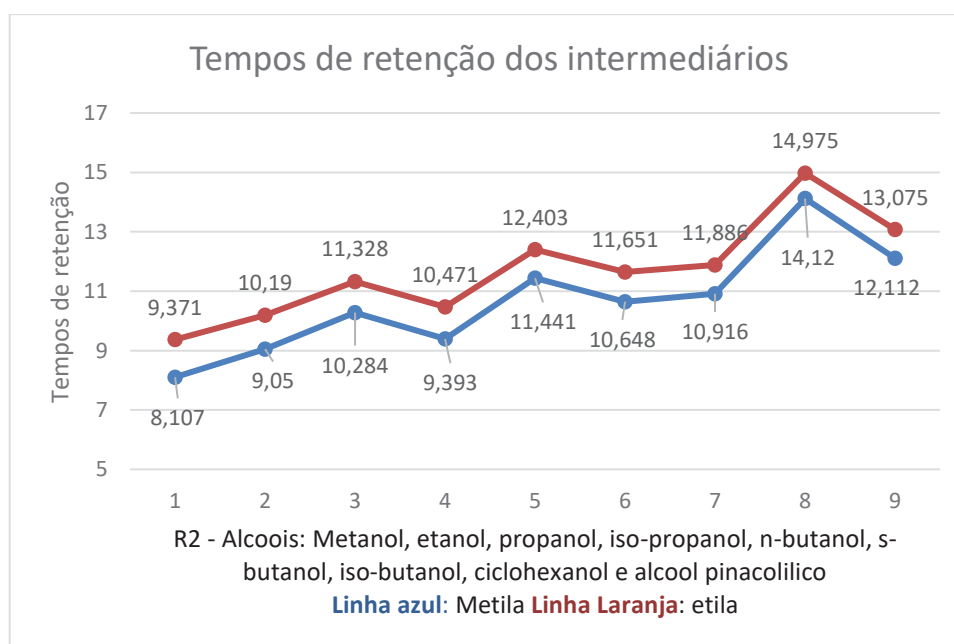
R₂ = Metanol, etanol, propanol, iso-propanol, n-butanol, s-butanol, iso-butanol, ciclohexanol e álcool pinacolílico

R₃ = Fenol, metoxietanol, and catecol

Fonte: O autor (2021).

Representativamente aqui está apresentada uma das curvas de tempo de retenção *versus* álcoois (Figura A 40). De forma bastante interessante foi possível observar que o padrão da curva se repete, sendo característicos dessa classe de compostos. Entretanto, nem todos os analitos de interesse puderam ser identificados devido a algumas características químicas, onde parte deles facilmente degradou durante a injeção no cromatógrafo.

Figura A 40 - Tempos de retenção para os intermediários sintetizados em microescala



Fonte: O autor (2021).

Para execução do projeto foram oferecidos treinamentos sobre os equipamentos a serem utilizados durante o estágio, isto é, todos os equipamentos como bomba de vácuo, evaporador rotativo, cromatógrafo a gás, espectrômetro de ressonância magnética nuclear foram operados por mim. Além do trabalho experimental executado foram apresentadas todas as divisões do Labor Spiez, seu trabalho científico e de proteção do povo suíço contra ataques químicos, biológicos e nucleares.

ANEXO 1 – PRODUÇÃO BIBLIOGRÁFICA DURANTE O PERÍODO DE DOUTORADO.

Artigos científicos

1. **SILVA, V. B.**; CAMPOS, R. B.; PAVEZ, P.; MEDEIROS, M.; ORTH, E. S. Nucleophilic neutralization of organophosphates: lack of selectivity or plenty of versatility? THE CHEMICAL RECORD. V. 21(10), p. 2638-2665, 2021.
2. **SILVA, V. B.** and ORTH, E. S. Imidazol e catálise: Um par perfeito. Química Nova, v. 44; p. 318-333; 2020.
3. HELLINGER, RENATA. H.; **SILVA, V. B.**; ORTH, ELISA S. Colorimetric detection of glyphosate: towards a handmade and portable analyzer. PURE AND APPLIED CHEMISTRY, v.92; p. 601-616, 2020.
4. CAMPOS, R. B.; **SILVA, V. B.**; MENEZES, L. R. A.; OCAMPOS, F. M. M.; FERNANDES, J. M.; BARISON, A.; OLIVEIRA, A. R. M.; TANTILLO, D. J.; ORTH, E. S. Competitive reactivity of tautomers in the degradation of organophosphates by imidazole derivatives. CHEMISTRY - A EUROPEAN JOURNAL, v. 26; p. 5017-5026, 2020
5. **SILVA, V. B.**; ORTH, E. S. Are Imidazoles Versatile or Promiscuous in Reactions With Organophosphates? Insights From the Case of Parathion. JOURNAL OF THE BRAZILIAN CHEMICAL SOCIETY, v. 30, p. 2114-2124, 2019.
6. **SILVA, V. B.**; NASCIMENTO, L. L. Q.; NUNES, M. C.; CAMPOS, R. B.; OLIVEIRA, A. R. M.; ORTH, E. S. Puzzling reaction of imidazole with methyl parathion: P=S vs P=O mechanistic shift dilemma in organophosphates. CHEMISTRY-A EUROPEAN JOURNAL, v. 24, p. 1-7, 2018.
7. HOSTERT, L.; CAMPOS, R. B.; FONSACA, J. E. S.; **SILVA, V. B.**; BLASKIEVICZ, S. F.; FERREIRA, J. G. L.; TAKARADA, W.; NAIDEK, N.; SANTOS, Y. H.; NASCIMENTO, L. L. Q.; ZARBIN, A. J. G.; ORTH, E. S. Targeted catalytic degradation of organophosphates: pursuing sensors. PURE AND APPLIED CHEMISTRY (ONLINE), v. 90, p. 1593-1603, 2018.
8. **SILVA, V. B.**; RODRIGUES, T. S.; CAMARGO, P. H. C.; ORTH, E. S. Detoxification of organophosphates using imidazole-coated Ag, Au and AgAu nanoparticles. RSC Advances, v. 7, p. 40711-40719, 2017.

Capítulo de livro.

1. **SILVA V. B.**; HELLINGER, R.; ORTH, E. S. Organophosphorus Compounds. In: Andrés Hugo Arias; Sandra Elizabeth Botte. (Org.). Coastal and Deep Ocean Pollution. 1ed.: CRC Press, 2020, v. 1, p. 245260.

Patentes depositadas.

1. **SILVA V. B.**; NASCIMENTO, L. L. Q.; ORTH, E. S. Método para detecção e quantificação de agrotóxicos utilizando um colorímetro baseado em LED. 2018, Brasil. Patente: Privilégio de inovação, Número de registro: BR10201801134. INPI – Instituto Nacional de Propriedade Industrial. Patente depositada em: 07/06/2018
2. ORTH, E. S. ; HELLINGER.; R. ; **SILVA V. B.** Detecção e quantificação do glifosato por meio de uma reação de derivatização e mudança colorimétrica. 2021, Brasil. Patente: Privilégio de inovação, Número de registro: BR1020210002760, INPI – Instituto Nacional de Propriedade Industrial. Patente depositada em:08/01/2021