

Estudo computacional da degradação do pesticida Fenitrothion promovida pelo 1,2,4-triazol

Computational study of the degradation of the pesticide Fenitrothion promoted by 1,2,4-triazole

Luisa Lumi Kawanishi Ito¹ e Renan Borsoi Campos²

RESUMO

Estoques obsoletos de pesticidas organofosforados representam uma ameaça à saúde humana e ao meio ambiente. Como alternativa à hidrólise alcalina, vários estudos têm demonstrado que a organocatálise nucleofílica é uma abordagem importante para a degradação eficiente destas substâncias, levando a espécies menos tóxicas. Neste trabalho, a degradação do pesticida Fenitrothion promovida por 1,2,4-triazol, em sua forma aniônica (4TAZ⁻) foi avaliada por meio de cálculos quânticos baseados na Teoria do Funcional da Densidade no nível M06-2X/6-31+G(d,p). Resultados indicam que a rota mais favorável consiste na clivagem da ligação P–O, deslocando o 3-metil-4-nitrofenol como grupo de saída, levando a um intermediário fosforilado em um mecanismo em etapas. Cálculos indicam que o nucleófilo poderia ser facilmente recuperado em condições alcalinas, finalmente formando um diéster não tóxico, completando o ciclo catalítico. Outras duas rotas, sendo a metilação do nucleófilo e a substituição nucleofílica aromática também foram investigadas, porém foram observadas barreiras energéticas muito maiores. No geral, resultados indicam que o 4TAZ⁻ é um potencial *scaffold* nucleofílico que pode atuar regioselectivamente na degradação de compostos organofosforados, evitando o efeito-tio típico dos tiofosfatos, encorajando futuras investigações.

PALAVRAS-CHAVE: DFT, organocatálise nucleofílica, pesticidas organofosforados.

ABSTRACT

Obsolete stocks of organophosphorus pesticides represent a threat to human health and the environment. As an alternative to alkaline hydrolysis, several studies have shown that nucleophilic organocatalysis is an important approach for the efficient degradation of these substances, leading to less toxic species. Herein, the degradation of Fenitrothion pesticide promoted by the anionic form of 1,2,4-triazole (4TAZ⁻) was assessed by means of quantum calculations based on the Density Functional Theory at the M06-2X/6-31+G(d,p) level. Results indicate that the most favored pathway consists of the P–O bond cleavage displacing 3-methyl-4-nitrophenol as a leaving group, leading to a phosphorylated intermediate in a stepwise mechanism. Calculations indicate that the nucleophile could be easily recovered in alkaline conditions, finally forming a nontoxic diester to complete the catalytic cycle. The alkylation of the nucleophile and the nucleophilic aromatic substitution were also investigated, however, much higher energy barriers were observed. Overall, results indicate that 4TAZ⁻ is a potential nucleophilic scaffold that can act regioselectively in the degradation of organophosphorus compounds, avoiding the typical thio-effect of thiophosphates, encouraging future investigations.

KEYWORDS: DFT, nucleophilic organocatalysis, organophosphorus pesticides.

INTRODUÇÃO

Compostos organofosforados (OFs) são mundialmente utilizados como inseticidas e pesticidas, tendo papel importante no controle de pragas devido ao custo relativamente baixo, fácil acesso e eficiência razoável. (AKTAR et al., 2009) Apesar disso, o uso indiscriminado de OFs leva a contaminação do solo e lençóis freáticos, além de causar severos impactos em organismos vivos. (EDDLESTON et al., 2008; HALLENBECK e CUNNINGHAM-BURNS, 2012) Por exemplo, o Fenitrothion é um acaricida e inseticida da

¹ Bolsista do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico. Universidade Tecnológica Federal do Paraná, Curitiba, Paraná, Brasil. E-mail: luisaito@alunos.utfpr.edu.br. ID Lattes: 2530050192044221.

² Docente do Departamento Acadêmico de Química e Biologia. Universidade Tecnológica Federal do Paraná, Curitiba, Paraná, Brasil. E-mail: renan@utfpr.edu.br. ID Lattes: 2508365273065356.

classe dos OFs que, apesar de suas aplicações úteis, é altamente tóxico para abelhas e invertebrados aquáticos, fatores que justificam a proibição de seu uso em alguns países.(GUNNELL et al., 2017; ORGANIZATION, 1992) De fato, há muitos outros OFs proibidos por agências nacionais e internacionais, resultando em numerosos estoques obsoletos (RAUSHEL, 2011) e representam uma grande preocupação ambiental e humanitária.(AKTAR et al., 2009) A hidrólise alcalina ainda é o método mais utilizado para degradar essas substâncias, porém, diversos estudos mostram ineficiência em certos casos ou a formação de subprodutos indesejados.(SINGH e WALKER, 2006) Visando métodos alternativos para tal fim, a organocatálise nucleofílica tem sido estratégica para mitigar a toxicidade de OFs.(SILVA et al., 2021) Diversas espécies de baixa massa molecular e alta reatividade já foram investigadas, como fenóis, aminas, oximas e hidroxilaminas, porém comumente apresentam comportamento suicida, impossibilitando a recuperação do nucleófilo.(CASTRO et al., 2011; MANFREDI et al., 2016; MEDEIROS et al., 2013) Na busca por nucleófilos com comportamento catalítico, em um estudo recente, foi mostrado que a forma aniônica do 4TAZ leva a eficiente degradação do pesticida Paraoxon e do triester dietil 2,4-dinitrofenil fosfato, exclusivamente por meio da quebra de ligação P–O. Combinada a essa regioespecificidade, foi observada fácil recuperação do nucleófilo e elevada reatividade com incrementos catalíticos na ordem de até 10^6 vezes em relação a hidrólise neutra, mesmo em pHs amenos (~ 8). (FERNANDES et al., 2021) Diante dessas observações, houve interesse em avaliar se o 4TAZ⁻ apresentaria comportamento similar diante de um OF com grupo P=S, tendo em vista que o conhecido efeito tio poderia favorecer reações em outros centros eletrofílicos da molécula.

Neste trabalho foram investigadas as rotas reacionais mais favoráveis de degradação do OF Fenitrothion, promovidas pelo 4TAZ⁻, por meio de cálculos computacionais, utilizando a teoria do funcional da densidade (DFT, do inglês, *density functional theory*), com foco em localização de estruturas de estados de transição (EETs), determinação de barreiras de energia e tendência de recuperação do nucleófilo.

METODOLOGIA

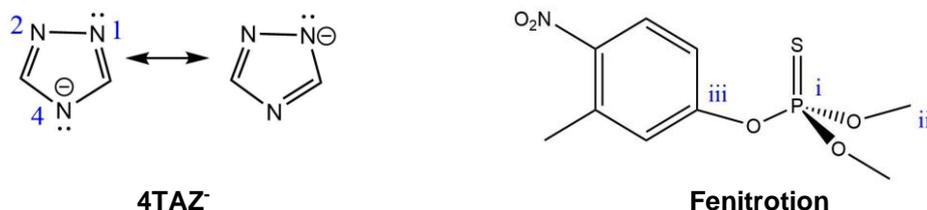
Cálculos computacionais foram realizados com o *software Gaussian 16*, (FRISCH et al., 2016) utilizando o funcional M06-2X (ZHAO e TRUHLAR, 2008) e o conjunto de bases 6-31+G(d,p). Solvatação aquosa implícita foi considerada nos cálculos por meio do modelo SMD (*solvation model density*). (MARENICH et al., 2009) Todas as estruturas moleculares das espécies estudadas foram otimizadas, identificando mínimos pela ausência de frequências imaginárias de vibração, enquanto apenas uma foi observada para as EETs. Utilizou-se cálculos de coordenada intrínseca de reação (IRC, do inglês *intrinsic reaction coordinate*) para confirmar os mínimos conectados às EETs.(FUKUI, 1981) Barreiras de reação foram determinadas a partir de energias livres de Gibbs, obtidas pelos cálculos de frequência, no mesmo nível de teoria citado anteriormente.

RESULTADOS E DISCUSSÕES

O 4TAZ⁻ apresenta dois centros nucleofílicos, sendo os átomos de nitrogênio N1 e N4, uma vez que N2 é equivalente ao primeiro, conforme ilustrado na Figura 1. De acordo com estudos recentes acerca da reatividade do 4TAZ⁻ e cálculos de barreiras energéticas feitos por Fernandes e coautores, sabe-se que, além de serem equivalentes, os átomos N1

e N2 são os centros nucleofílicos principais da espécie. Assim, foram exploradas as possibilidades de ataque nucleofílico utilizando o N1 como centro nucleofílico.

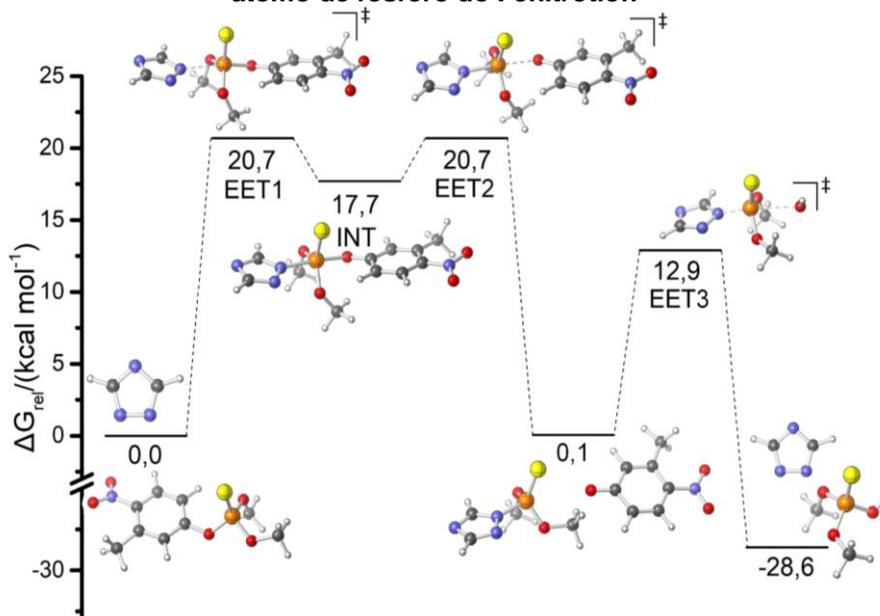
Figura 1- Possíveis centros nucleofílicos do 4TAZ⁻ e eletrofílicos do Fenitrothion



Fonte: Autoria própria (2023)

Com base em estudos recentes envolvendo outros OFs, (CASTRO et al., 2011; SILVA et al., 2018) (MANDAL et al., 2012) foram propostos três centros eletrofílicos possíveis para o Fenitrothion: (i) o átomo de fósforo, (ii) o carbono alifático e (iii) o carbono aromático (Figura 1). Considerando inicialmente a rota (i), uma EET (EET1) foi localizada para o ataque nucleofílico do 4TAZ⁻ ao fósforo do Fenitrothion, consistente com a formação de um intermediário imino-fosforilado pentacoordenado, que é seguido pela expulsão do grupo abandonador fenólico, envolvendo uma segunda EET (EET2), conforme apresentado na Figura 2. Considerando que o maior valor de energia livre de Gibbs é observada para o ataque do 4TAZ⁻ ao OF (EET1), cálculos indicam que essa deve ser a etapa determinante da velocidade da reação. Uma terceira EET (EET3) também foi localizada, referente à hidrólise alcalina do intermediário, em barreira de apenas 12,9 kcal mol⁻¹, que leva a formação do dimetilfosfato — produto desejado devido à baixa toxicidade desse diéster — indicando que a regeneração do nucleófilo ocorreria facilmente elevando o pH do meio.

Figura 2- Diagrama de energia livre de Gibbs relativa para a rota i, referente ao ataque do 4TAZ⁻ ao átomo de fósforo do Fenitrothion



Fonte: Autoria própria (2023)

Focando no ataque ao carbono alifático (ii), uma EET condizente com a formação de uma espécie imínica alquilada e um diéster em sua forma aniônica foi observada por meio dos cálculos quânticos, conforme apresentado na Figura 3A. Quanto aos produtos finais desse ataque, foi obtida a energia livre de Gibbs de $-32,0 \text{ kcal mol}^{-1}$. Ao comparar os mecanismos i e ii, fica evidente a vantagem energética do mecanismo i em relação ao ii. Essa vantagem é explicada através da barreira energética $6,11 \text{ kcal mol}^{-1}$ mais baixa para o caminho i.

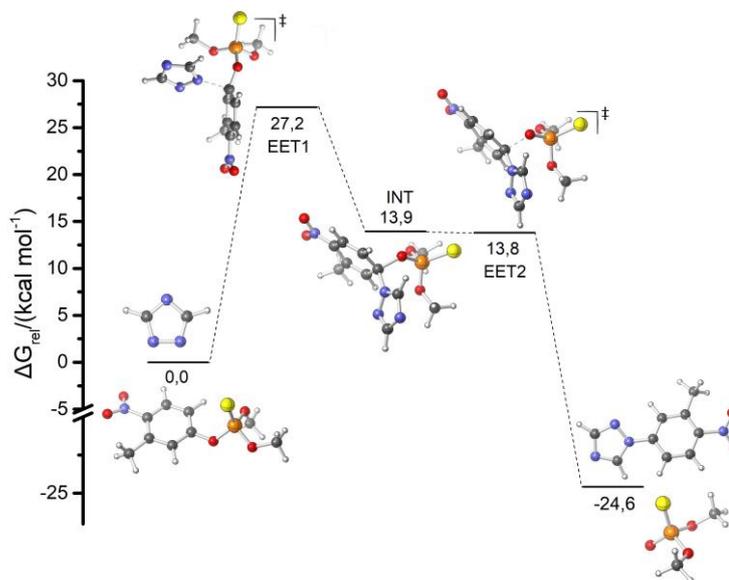
Por fim, considerando o ataque do 4TAZ^- ao carbono aromático (iii), primeiramente, forma-se o complexo de Meisenheimer, segundo cálculos da IRC a partir da EET1 localizada, sendo essa a etapa determinante de velocidade, conforme apresentado na Figura 3B. Em seguida, ocorre a saída do grupo abandonador, levando à EET2, que resulta em uma espécie policíclica e um diéster, numa etapa sem barreira de energia. Ao considerar que esse mecanismo apresentou o maior valor barreira de ativação, em comparação com os outros dois citados anteriormente, pode-se estimar que essa deve ser a rota menos favorável.

Figura 3. A. EET e barreira de energia envolvida na rota ii de degradação do Fenitrotion pelo 4TAZ^- . B. Diagrama de energia livre de Gibbs da rota iii.

A.



B.



Fonte: Autoria própria (2023)

CONCLUSÕES

Neste trabalho, cálculos quânticos utilizando a DFT foram realizados para explorar a rota mais favorável de degradação do inseticida Fenitrotion utilizando o nucleófilo 4TAZ^- . Observou-se, através da diferença das barreiras energéticas determinadas a cada mecanismo proposto, que a clivagem da ligação P-O é a rota potencialmente mais favorável. Ou seja, o nucleófilo 4TAZ^- é altamente reativo e curiosamente, pode contornar o efeito tio de maneira eficiente, o que é atípico, sendo sugerido que haja formação regioespecífica de um diéster atóxico. Ainda considerando a rota i, sugere-se que a recuperação do nucleófilo pode ser facilmente realizada por meio da adição de íons de

hidróxido ao meio. As rotas ii e iii, consistentes com a metilação do nucleófilo e substituição nucleofílica aromática, respectivamente, devem ser secundárias. Cálculos têm sido realizados para racionalização dos fatores que governam a tendência de reatividade dessas espécies. Além disso, resultados instigaram um estudo experimental dessa reação, que está em andamento. Tendo em vista o comportamento do 4TAZ⁻ no sistema descrito nesse trabalho, a incorporação dessa espécie no design de novos catalisadores, seja em estruturas poliméricas e outros materiais, pode ser promissora visando degradação eficiente de OFs.

Agradecimentos

Autores são gratos ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), à Fundação Araucária e à UTFPR pelos recursos financeiros e bolsa.

Conflito de interesse

Não há conflitos de interesse.

REFERÊNCIAS

AKTAR, Wasim e SENGUPTA, Dwaipayan e CHOWDHURY, Ashim. **Impact of pesticides use in agriculture : their benefits and hazards**. *Interdisciplinary Toxicology*, v. 2, n. 1, p. 1–12, 2009.

CASTRO, Enrique A et al. **Nucleophilic substitution reactions of diethyl 4-nitrophenyl phosphate triester: Kinetics and mechanism**. *International Journal of Chemical Kinetics*, v. 43, n. 12, p. 708–714, 2011.

EDDLESTON, Michael et al. **Management of acute organophosphorus pesticide poisoning**. *The Lancet*, v. 371, n. 9612, p. 597–607, 2008.

FERNANDES, Juliano M et al. **Degradation of Organophosphates Promoted by 1, 2, 4-Triazole Anion: Exploring Scaffolds for Efficient Catalytic Systems**. *The Journal of Organic Chemistry*, v. 86, n. 5, p. 4027–4034, 2021.

FRISCH, M. J. et al. **Gaussian, Inc.**. Wallingford CT: [s.n.], 2016

FUKUI, Kenichi. **The Path of Chemical Reactions - The IRC Approach**. *Accounts of Chemical Research*, v. 14, n. 12, p. 363–368, 1981.

GUNNELL, David et al. **Prevention of suicide with regulations aimed at restricting access to highly hazardous pesticides: a systematic review of the international evidence**. *The Lancet Global Health*, v. 5, n. 10, p. e1026–e1037, 2017.

HALLENBECK, William H e CUNNINGHAM-BURNS, Kathleen M. **Pesticides and Human Health**. [S.l: s.n.], 2012.

MANDAL, Debasish e MONDAL, Bhaskar e DAS, Abhijit K. **Nucleophilic degradation of fenitrothion insecticide and performance of nucleophiles: a computational study**. *The Journal of Physical Chemistry A*, v. 116, n. 10, p. 2536–2546, 2012.

MANFREDI, Alex M et al. **Rapid cleavage of phosphate triesters by the oxime 2-(hydroxyimino)-N-phenyl-acetamide**. Journal of Physical Organic Chemistry, v. 29, n. 11, p. 600–603, 2016.

MARENICH, Aleksandr V e CRAMER, Christopher J e TRUHLAR, Donald G. **Universal Solvation Model Based on Solute Electron Density and on a Continuum Model of the Solvent Defined by the Bulk Dielectric Constant and Atomic Surface Tensions**. The Journal of Physical Chemistry B, v. 113, n. 18, p. 6378–6396, 2009.

MEDEIROS, Michelle et al. **Major mechanistic differences between the reactions of hydroxylamine with phosphate di- and tri-esters**. Organic & biomolecular chemistry, v. 11, n. 37, p. 6272–6284, 2013.

ORGANIZATION, World Health. **Environmental health criteria 133: fenitrothion**. . [S.l.]: International Programme on Chemical Safety. Genève: WHO. , 1992

RAUSHEL, Frank M. **Catalytic detoxification**. Nature, v. 469, n. 7330, p. 310–311, 2011.

SILVA, Valmir B. et al. **Puzzling reaction of imidazole with methyl parathion: P=S vs P=O mechanistic shift dilemma in organophosphates**. Chemistry - A European Journal, v. 25, p. 817–822, 2018.

SILVA, Valmir B et al. **Nucleophilic Neutralization of Organophosphates: Lack of Selectivity or Plenty of Versatility?** The Chemical Record, 2021.

SINGH, Brajesh K e WALKER, Allan. **Microbial degradation of organophosphorus compounds**. FEMS microbiology reviews, v. 30, n. 3, p. 428–471, 2006.

ZHAO, Yan e TRUHLAR, Donald G. **The M06 suite of density functionals for main group thermochemistry, thermochemical kinetics, noncovalent interactions, excited states, and transition elements: two new functionals and systematic testing of four M06-class functionals and 12 other function**. Theoretical Chemistry Accounts, v. 120, n. 1–3, p. 215–241, 2008.