

ESTUDO DO MECANISMO DE DEGRADAÇÃO DO PARAOXON PELO ÁCIDO HIDROXAMATO VIA CÁLCULOS *AB INITIO*

STUDY OF THE DEGRADATION MECHANISM OF PARAOXON BY HYDROXAMIC ACID VIA *AB INITIO* CALCULATIONS

Roberta Bernardes de Andrade¹, Ernesto Osvaldo Wrasse²

RESUMO

Organofosfatos são uma classe de moléculas que foram amplamente usados como pesticidas e armas químicas. Porém apresentam toxicidade e estabilidade elevada, causando problemas ambientais e sociais por milhões de anos até sua degradação natural através da hidrólise. Com isso, para reduzir o dano que os organofosfatos trazem para a sociedade, é importante compreender os mecanismos de degradação dos organofosfatos com catalisadores eficazes na diminuição do tempo de degradação. Dessa forma, no presente trabalho foram realizadas simulações computacionais feitas pelos softwares SIESTA e ORCA com o intuito de iniciar um estudo do mecanismo de degradação do paraoxon, um tipo de organofosfato, com dois possíveis catalisadores. Com as simulações foram obtidos resultados que concordam e auxiliam na compreensão a nível molecular de resultados experimentais, como a necessidade de um meio básico para a desprotonação do catalisador. Posto isso, é importante a continuidade conjunta no estudo experimental e teórico (simulações) da degradação de organofosfatos para um melhor entendimento dos mecanismos de degradação.

PALAVRAS-CHAVE: catalisador, degradação, DFT, íon hidroxamato, organofosfatos.

ABSTRACT

Organophosphates are a class of molecules that have been widely used as pesticides and chemical weapons. However, they exhibit high toxicity and stability, causing environmental and social problems for millions of years until their natural degradation through hydrolysis. Therefore, to reduce the damage that organophosphates bring to society, it is important to understand the degradation mechanisms of organophosphates with effective catalysts to reduce the degradation time. In this study, computational simulations were performed using the SIESTA and ORCA software with the aim of initiating an investigation into the degradation mechanism of paraoxon, a type of organophosphate, with two potential catalysts. The simulations yielded results that are consistent with and assist in the molecular-level understanding of experimental findings, such as the need for a basic environment for the deprotonation of the catalyst. Thus, it is important to continue the joint exploration of experimental and theoretical (simulation) studies of organophosphate degradation for a better understanding of the degradation mechanisms.

KEYWORDS: catalysts, degradation, DFT, hydroxamate ion, organophosphates.

INTRODUÇÃO

Organofosfatos são uma classe de moléculas usadas principalmente como pesticidas agrícolas, como Paraoxon, Malathion e Fenitrothion. Contudo por terem estabilidade e toxicidade tão altas também são usados como armas químicas há muitos anos, como o caso do Sarin, Tabun e Soman na Segunda Guerra Mundial, e um caso mais recente foi o uso do Novichok por um espião russo na Inglaterra em 2018 (FERREIRA, TAKARADA, ORTH, 2022). Essa estabilidade muito alta, garante um tempo

¹ Bolsista do Instituto Nacional de Eletrônica Orgânica (INEO). Universidade Tecnológica Federal do Paraná (UTFPR), Toledo, Paraná, Brasil. E-mail: robertabernardes@alunos.utfpr.edu.br. ID Lattes: 8304474210205125.

² Docente de Engenharia de Bioprocessos e Biotecnologia/COEBB. Universidade Tecnológica Federal do Paraná (UTFPR), Toledo, Paraná, Brasil. E-mail: eowrasse@gmail.com. ID Lattes: 8403511647803361.

de meia vida de milhões ou até bilhões de anos para essas moléculas, causando um grande problema global.

Essas moléculas são inibidoras da acetilcolinesterase que hidrolisam o neurotransmissor acetilcolina, que tem a serina como elemento importante na hidrólise da acetilcolina (ARAUJO, SANTOS, GONSALVES, 2016). Portanto eles são agentes nervosos que afetam o sistema nervoso, gerando bloqueios nos sinais químicos do sistema nervoso para os órgãos e tecidos do corpo, que pode gerar uma sobrecarga de sinais no corpo, podendo ser fatal. O seu funcionamento se dá pelo fato de os organofosfatos fosforilarem (pesticidas) ou fosfonilarem (armas químicas) a serina formando uma ligação estável (TAYLOR, CAMP, RADIC, 2009).

Organofosfatos tem uma estrutura geral de um átomo de fósforo central (P) ligado duplamente com um oxigênio (O) ou um enxofre (S), um grupo de saída e dois outros grupos que não saem. Esses grupos garantem uma variedade grande dos organofosfatos, podendo ser: grupos alifáticos; grupos aromáticos; halogênio; átomos de O, S ou N; entre outros. Sua estrutura geral está representada na Imagem 1.

O Paraoxon (Diethyl 4-nitrofenil fosfato) é um organofosfato que foi usado como pesticida, entretanto, por seu alto risco de envenenamento em humanos e outros animais, é raramente usado como pesticida atualmente, sendo usado para fins de pesquisas de seus efeitos como organofosfato. Em sua estrutura existem dois grupos etil, um grupo aromático com um grupo nitro, e uma dupla ligação com um oxigênio no fósforo central, podendo ser observadas na Imagem 2.

Imagem 1: Estrutura dos organofosfatos

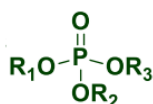


Imagem 2: Estrutura do Paraoxon

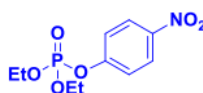
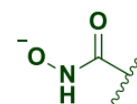


Imagem 3: Íon hidroxamato



Fonte: (FERREIRA, TAKARADA, ORTH, 2022)

Com o problema que esses organofosfatos trazem, é necessário a realização de estudos sobre a degradação dos mesmos em compostos menos tóxicos que os precursores. Esses estudos já estão sendo realizados nas últimas décadas, sendo uma corrida para promover uma degradação em uma vida útil viável (FERREIRA, TAKARADA, ORTH, 2022). O modo mais comumente usado são os catalisadores, diferentes tipos de catálise retornam moléculas com variação de estabilidade e toxicidade.

Entre os grupos mais promissores de catalisadores estão as aminas, e.g imidazol e tióis; e esses ancorados em diferentes materiais como polímeros. Também são usados grupos nucleófilos, pois esses têm um par de elétrons livres no átomo nucleófilo, que reagem com os organofosfatos por serem eletrófilos, ou seja, são neutros ou carregados positivamente por terem orbitais atômicos vazios. Um exemplo são os ácidos hidroxâmicos em sua forma desprotonada (íon hidroxamato), estes são tão reativos que geram outro problema que é a não seletividade na clivagem, podendo gerar diferentes produtos (SILVA *et al.*, 2021). Como ele apresenta atividade nucleofílica como ânion, é importante que a reação ocorra em meio básico para ocorrer essa ionização.

O íon hidroxamato, apresentado na Imagem 3, foi usado como um possível catalisador para a degradação de organofosfatos experimentalmente ancorado em

diferentes materiais, como anel benzênico (ORTH *et al.*, 2009) e a celulose derivada da casca de arroz (FERREIRA, TAKARADA, ORTH, 2022). Ancorado no anel aromático o catalisador formado, chamado de benzohidroxamato, segue dois caminhos na catálise: um que ataca no fósforo, e sofre rearranjo de Lossen formando outros compostos; e o outro que ataca o carbono aromático, e forma uma molécula aonde o grupo de saída se liga ao catalisador proposto (ORTH *et al.*, 2009). Com isso ambos os caminhos são ineficientes na degradação e também não reciclam o benzohidroxamato, assim não formam um catalisador.

Entretanto, quando o íon hidroxamato é acoplado em celulose, ele tem uma seletividade na reação, garantindo um único caminho de ataque, assim a catálise realmente acontece, e gera compostos menos tóxicos que o inicial, e em um tempo muito baixo (FERREIRA, TAKARADA, ORTH, 2022). Para mais, a celulose usada é derivada de resíduos agrícolas, e facilmente tratada para a forma dos catalisadores finais, já que pode ser usada tanto na forma sólida quanto coloidal, em vista disso trata-se de uma catálise sustentável e com uma funcionalização verde (FERREIRA, TAKARADA, ORTH, 2022).

Uma dificuldade na formação de catalisadores eficazes para degradação de organofosfatos é o entendimento dos mecanismos de reação, pois esses devem ter uma seletividade para não gerar compostos mais tóxicos que seus precursores, e também com um tempo de meia vida ($t_{1/2}$) reduzido, como o caso do catalisador íon hidroxamato-celulose, que reduziu o $t_{1/2}$ do paraoxon para dois dias na sua forma coloidal.

O estudo de um mecanismo de reação geral para uma classe de moléculas se torna uma tarefa difícil pois com a mudança de um único átomo na molécula a reação também pode mudar drasticamente. Um exemplo é o caso do Paraoxon e Parathion, com a única coisa que os diferem é que no primeiro a dupla ligação é do fósforo com um oxigênio e no segundo é um fósforo com um enxofre.

Com isso, o presente trabalho tem como objetivo compreender o mecanismo de degradação do organofosfato paraoxon pelo íon hidroxamato suportado em dois substratos, o benzeno e a celulose, através de simulações baseadas na Teoria Funcional da Densidade (DFT).

METODOLOGIA

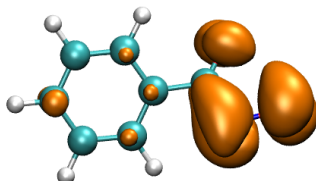
Neste trabalho utilizamos simulações computacionais baseadas na Teoria do Funcional da Densidade (DFT, do inglês Density Functional Theory), que foram realizadas com os códigos computacionais SIESTA (SOLER, 2002) e ORCA (NEESE, 2012). Os cálculos da densidade de estados localizada (LDOS, do inglês Local Density of States) foram realizados usando o SIESTA, com o funcional GGA-PBE e uma base double-zeta polarizada (PERDEW, BURKE, ERNZERHOF, 1996). O cálculo da energia livre de Gibbs requer uma metodologia mais acurada, e dessa forma utilizamos o funcional B3LYP com uma base 6-311+G(d) (LEE, YANG, PARR, 1988) conforme implementado no código ORCA. A interação van der Waals foi incluída segundo a proposição de Grimme, e todos os cálculos foram realizados considerando a água como solvente através do método CPCM (conductor-like polarizable continuum model) (BARONE, COSSI, 1998).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

DENSIDADE DE CARGA (SIESTA)

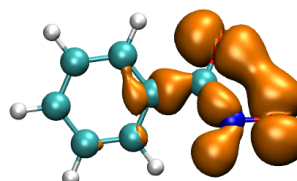
A partir dos cálculos realizados pelo SIESTA, foram obtidos os resultados da densidade de carga localizada (LDOS) para o HOMO (highest occupied molecular orbital) do catalisador íon hidroxamato-celulose e do benzohidroxamato. Além de resultados da LDOS para o HOMO do catalisador na forma de ácido hidroxâmico para ambos os casos. Ambos podem ser observados nas imagens abaixo geradas no Software VMD.

Imagem 4: HOMO do ácido hidroxâmico com o benzeno



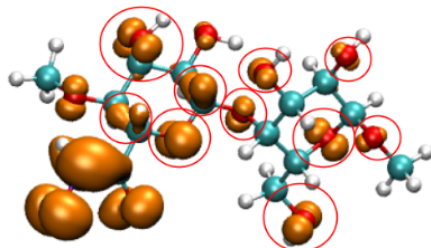
Fonte: Autores

Imagem 5: HOMO do íon benzohidroxamato



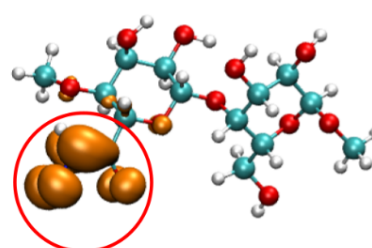
Fonte: Autores

Imagem 6: HOMO do ácido hidroxâmico com a celulose



Fonte: Autores

Imagem 7: HOMO do íon hidroxamato com a celulose



Fonte: Autores

É possível observar que tanto no catalisador da celulose quanto do benzeno na sua forma ionizada eles apresentam uma densidade de carga maior na extremidade com o íon hidroxamato, que é a parte do catalisador que vai realizar o ataque no Paraoxon. Já nas formas não ionizadas, ou seja, na forma de ácidos, essa densidade de carga tem uma distribuição um pouco mais presente no restante da molécula também. Isso é mais visível no caso da celulose onde as bandas circuladas na Imagem 6 não estão presentes na Imagem 7.

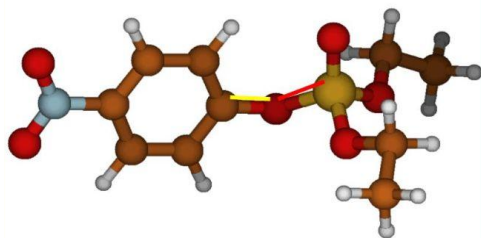
Essa diferença na molécula em forma de ácido e em forma de íon mostra que para ter uma catálise eficiente é necessário uma forma ionizada da molécula, concordando com trabalhos experimentais, que apresentam a necessidade de um meio básico para que ocorra a reação, pois o meio básico é rico em moléculas de OH^- , esses que deprotonam o catalisador, aumentando sua atividade nucleofílica. Esse aumento na atividade nucleofílica pode ser observada com a concentração das bandas de densidade na região do íon, já que com a banda do HOMO concentrada em uma parte significa que nessa região a chance de doar um elétron é maior.

ENERGIA LIVRE DE GIBBS (ORCA)

Usando o código computacional ORCA foi possível iniciar uma análise sobre a Energia Livre de Gibbs do Paraoxon, foram realizadas duas simulações para analisar o

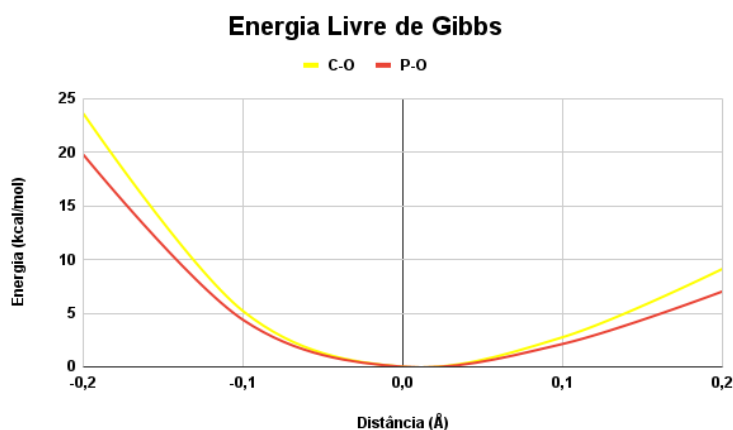
grupo de saída do mesmo, uma fixando a ligação fósforo-oxigênio (P-O) e a outra fixando o oxigênio-carbono aromático (C-O), ambas as ligações apresentadas na Imagem 8, com a linha amarela representando a ligação C-O e a vermelha a ligação P-O. Fixando essas ligações, variando a distância delas em 0.1, 0.2, -0.1 e -0.2 Å, e realizando o relaxamento das moléculas, foi obtido a energia livre de Gibbs para cada distância, conforme representado no gráfico 1.

Imagem 8: Paraoxon com as ligações P-O e C-O em destaque.



Fonte: Autores

Gráfico 1: Energia Livre de Gibbs para as ligações P-O e C-O.



Fonte: Autores

Analisando os valores de energia do gráfico 1, é possível observar que para a ligação P-O a energia para variar as distâncias são menores que as da ligação C-O. Com isso podemos supor que a ligação P-O é mais favorável a ser quebrada do que a ligação C-O quando o catalisador interage com o Paraoxon. Esse resultado concorda com o observado por Ferreira, Takarada, Orth (2022), onde o grupo de saída (por meio de algum mecanismo ainda não compreendido) é substituído pelo catalisador através da quebra da ligação P-O. Dessa forma, esse é um resultado fundamental para guiar os nossos trabalhos futuros, onde vamos propor os mecanismos de reação para a degradação do Paraoxon pelo íon hidroxamato.

CONCLUSÃO

Em geral, métodos de simulações são imprescindíveis para o estudo da degradação de organofosfatos, como foi apresentado no presente trabalho, resultados obtidos das simulações apresentam paridade com resultados experimentais, e também explicam a nível molecular os mesmos, encaminhando assim para o seguimento da compreensão do mecanismo de degradação. Dos resultados até aqui obtidos podemos concluir que é mais favorável a quebra da ligação P-O do grupo abandonador quando comparada à quebra da ligação C-O. Além disso, a compreensão das propriedades eletrônicas do catalisador é fundamental para a sequência do trabalho, onde iremos propor mecanismos de reação, visando uma compreensão mais completa da degradação do organofosfato Paraoxon com o íon hidroxamato.

AGRADECIMENTOS

Agradecimento ao Instituto Nacional de Eletrônica Orgânica (INEO) pela bolsa de Iniciação Científica disponibilizada, ao Centro Nacional de Processamento de Alto Desempenho em São Paulo (CENAPAD-SP) pela facilidade no acesso aos códigos computacionais utilizados, à Universidade Tecnológica Federal do Paraná (UTFPR) e ao orientador por toda a atenção.

CONFLITO DE INTERESSE

Não há conflito de interesse.

REFERÊNCIAS

- ARAUJO, C. R. M.; SANTOS, V. L. dos A.; GONSALVES A. A.; 2016. **Acetilcolinesterase - AChE: Uma Enzima de Interesse Farmacológico**. Rev. Virtual Quim., 2016, 8 (6), 1818-1834. Disponível em: <http://rvq.sbgq.org.br/>. Acesso em: 11 set 2023.
- BARONE, Vincenzo; COSSI, Maurizio; 1998. **Quantum Calculation of Molecular Energies and Energy Gradients in Solution by a Conductor Solvent Model**. The Journal of Physical Chemistry A 1998 102 (11), 1995-2001. Disponível em: <https://doi.org/10.1021/jp9716997>. Acesso em: 17 set 2023.
- FERREIRA, José G.; TAKARADA, Willian H.; ORTH, Elisa S.; 2022. **Waste-derived biocatalysts for pesticide degradation**. J. Hazard Mater. 427, 127885. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2021.127885>. Acesso em 11 set 2023.
- LEE, Chengteh; YANG, Weitao; PARR, Robert G; 1988. **Development of the Colle-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density**. Phys. Rev. B 37, 785. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1103/PhysRevB.37.785>. Acesso em: 17 set 2023.
- NEESE, Frank. 2012. **The ORCA program system**. WIREs Comput Mol Sci, 2: 73-78. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/wcms.81>. Acesso em: 17 set 2023.
- ORTH, Elisa S. *et al*; 2009. **Suicide Nucleophilic Attack: Reactions of Benzohydroxamate Anion with Bis(2,4-dinitrophenyl) Phosphate**. The Journal of Organic Chemistry 2009 74 (14), 5011-5016. Disponível em: <https://doi.org/10.1021/jo9007354>. Acesso em: 11 set 2023.
- PERDEW, John P.; BURKE, Kieron; ERNZERHOF Matthias; 1996. **Generalized Gradient Approximation Made Simple**. Phys. Rev. Lett. 77, 3865. Disponível em: <https://doi.org/10.1103/PhysRevLett.77.3865>. Acesso em: 17 set 2023.
- SILVA, Valmir B. *et al*; 2021. **Nucleophilic neutralization of organophosphates: lack of selectivity or plenty of versatility?** Chem. Rec. 21, 2638–2665. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/tcr.202100123>. Acesso em: 11 set 2023.
- SOLER, José M. *et al*; 2002. **The SIESTA method for ab initio order-N materials simulation**. J. Phys.: Condens. Matter 14 2745. Disponível em: <https://doi.org/10.1088/0953-8984/14/11/302>. Acesso em: 17 set 2023.
- TAYLOR, P.; CAMP, S.; RADIĆ, Z. 2009. **Acetylcholinesterase**. Encyclopedia of Neuroscience, 5–7. Disponível em: 10.1016/b978-008045046-9.01132-3. Acesso em: 11 set 2023.