https://eventos.utfpr.edu.br//sicite/sicite2020

Estudo cinético da reatividade da 4-dimetilaminopiridina com organofosfatos

Kinetic study of the reactivity of 4-dimethylaminopyridine with organophosphates

Bianca Stefani de Sousa
biancasousa@alunos.utfpr.edu.br
Universidade Tecnológica Federal do Paraná, Curitiba, Paraná, Brasil

Renan Borsoi Campos
renan@utfpr.edu.br
Universidade Tecnológica Federal do Paraná, Curitiba, Paraná, Brasil

Recebido: 19 ago. 2020.
Aprovado: 01 out. 2020.

Direito autoral: Este trabalho está licenciado sob os termos da Licença Creative Commons-Atribuição 4.0 Internacional.

RESUMO

Triésteres de fosfato são compostos sintéticos amplamente utilizados como pesticidas. Diversos tem sido banidos por acarretarem problemas à saúde e meio ambiente, levando ao acúmulo de estoques obsoletos. Uma forma de degradação desses compostos é a hidrólise auxiliada por um organocatalisador nucleofílico, levando a produtos atóxicos. Nesse trabalho, a reatividade da 4-dimetilaminopiridina (DMAP) foi investigada diante dos triésteres dietil-2,4-dinitrofenilfosfato (DEDNPP) e do pesticida Paraoxon por meio de estudos cinéticos. Observou-se a formação dos produtos de clivagem via fósforo dos triésteres com elevada atividade nucleofílica. Resultados mostraram aumento da reatividade da DMAP em pH próximo ao seu pK_a, mostrando a eficiência da espécie neutra na degradação dos organofosfatos (OFs). Elevados incrementos catalíticos na ordem de 10^4 a 10^6 em relação aos valores das hidrólises espontâneas foram observados. Resultados obtidos nesse trabalho indicam que a DMAP pode atuar como agente detoxificante de OFs, além de motivar o desenvolvimento de novos materiais visando processos de degradação de pesticidas mais eficientes.

PALAVRAS-CHAVE: Catalisadores. Pesticidas. Cinética química.

ABSTRACT

Phosphate triesters are synthetic compounds widely used as pesticides. Several pesticides have been banned for causing health and environmental problems, leading to the accumulation of obsolete stocks. Hydrolysis supported by a nucleophilic organocatalyst is an effective means of degrading such species, leading to non-toxic products. In this work, the reactivity of 4-dimethylaminopyridine (DMAP) was investigated towards the triesters diethyl-2,4-dinitrophenylphosphate (DEDNPP) and pesticide Paraoxon by kinetic studies. The formation of cleavage products via phosphorus of the triesters was observed with high nucleophilic activity. Reaction rates increased from pH values close to DMAP pKa, indicating the efficiency of its neutral form in the degradation of OFs. Expressive rate enhancements on the order of 104 and 106-fold for DEDNPP and Paraoxon cleavage compared to spontaneous hydrolysis were observed. Results obtained in this work indicate that DMAP can act as a detoxifying agent for OFs, also encouraging the development of new materials aiming at more efficient pesticide degradation processes.

KEYWORDS: Catalysts. Pesticides. Chemical kinetics.

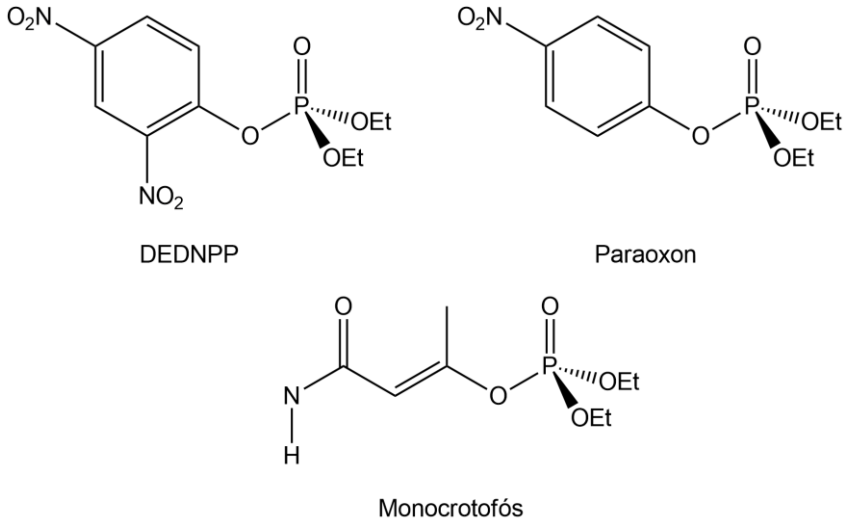
2 FOME ZERO E AGRICULTURA SUSTENTÁVEL
3 SAÚDE E BEM-ESTAR

INTRODUÇÃO

Ésteres de fosfato são uma classe de compostos fundamental em processos biológicos (KIRBY; NOME, 2015, p. 1806). Quando trissubstituídos por grupos alquila ou arila, são denominados triésteres de fosfato ou organofosfatos (OFs) e não participam em processos biológicos, já que são compostos sintéticos. Diversos OFs foram sintetizados para serem aplicados como pesticidas, inseticidas e armas de guerra, pois são de elevada toxicidade e, ainda, pelas ligações P–O que são muito estáveis, tornando-os resistentes a degradação no ambiente garantindo sua ação no alvo de interesse (YANG; BAKER; WARD, 1992, p. 1729). O pesticida Paraoxon, por exemplo, possui tempo de meia vida de hidrólise espontânea de aproximadamente trinta mil anos (CAMPOS, 2017, p. 68).

Existem centenas de compostos organofosforados sendo usados em agricultura no mundo, particularmente em países em desenvolvimento, e muitos desses são OFs, como é o caso do Paraoxon e Monocrotofós (Figura 1). Os OFs mais antigos são mais baratos, mas também são mais potentes, portanto, o risco de envenenamento grave é relativamente maior (BALALI-MOOD; ABDOLLAHI, 2014, p. 3). Nesse contexto, tem-se mostrado que diversos OFs são nocivos à saúde e ao meio ambiente, levando a proibições de uso e acarretando em crescimento de estoques obsoletos desses compostos (CARNEIRO et al., 2012, p. 61).

Figura 1 – Triésteres de fosfato: dietil-2,4-dinitrofenilfosfato (DEDNPP) e pesticidas Paraoxon e Monocrotofós.



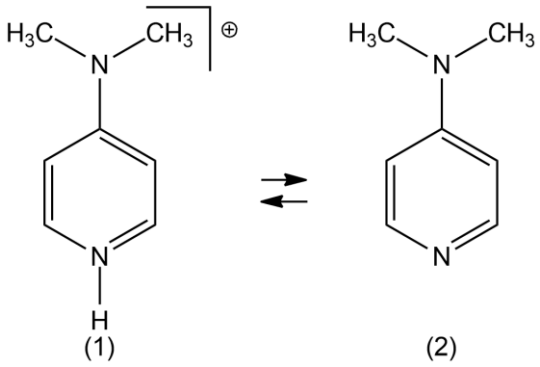
Fonte: Autoria própria (2020)

Algumas das formas de degradação de OFs utilizadas são a queima, que requer infraestrutura adequada por gerar gases tóxicos, e a utilização de processos mais sustentáveis, como sua alteração química causada por reagente que mitigue sua toxicidade. Além disso, pode-se destacar as reações de hidrólise auxiliadas por um catalisador específico. Essa metodologia vem despertando muito interesse nas pesquisas e consiste, em geral, num ataque nucleofílico ao triéster, levando a formação de um intermediário facilmente hidrolisável, eliminando sua toxicidade ao convertê-lo em um diéster (KIRBY; MORA; NOME, 2013, p. 454). Nesse contexto, pode-se citar o imidazol (IMZ) que quando protonado, a forma catiônica do IMZ apresenta pK_{aH} 6,95. Por isso, essa espécie apresenta equivalentes

populações de espécies protonadas e desprotonadas em pH próximo da neutralidade, e esse caráter anfótero permite que atue com versatilidade em sistemas reacionais (CAMPOS, 2017, p. 21). Em estudos recentes, por exemplo, mostraram que o imidazol apresenta elevada atividade como organocatalisador nucleofílico para degradação de diversos OFs (ORTH et al., 2011, p. 8003), inclusive diante de Paraoxon, em reação que leva à formação de intermediários fosforilados facilmente hidrolisáveis e a produtos atóxicos comparados aos OFs. Nesse caso, incrementos catalíticos expressivos, na ordem de 10^6, foram observados em relação a hidrólise espontânea do Paraoxon (ORTH et al., 2015, p. 93).

A 4-dimetilaminopiridina (DMAP) é tipicamente utilizada como base ou catalisador orgânico atóxico e barato, empregado em várias reações orgânicas importantes como acilação, sililação e sulfonilação de grupos amino e hidroxila (BHATTACHARJEE; KHAN, 2016, p. 2994). Comparando-a com a piridina, o grupo amino dimetilado é responsável por aumentar a natureza nucleofílica do nitrogênio no heterociclo (CLAYDEN; GREEVES; WARREN, 2012, p. 726). Tal molécula se apresenta na forma de tautômeros, como mostrado na Figura 2, e possui um pK_a de 9,52.

Figura 2 – Estruturas tautoméricas da DMAP (1) catiônica e (2) neutra.



Fonte: adaptado de Koleva et al. (2008)

Portanto, nesse trabalho, foi investigada a reatividade do DMAP atuando como nucleófilo promotor de degradação do triéster modelo DEDNPP e, para verificar a eficiência do processo em pesticida real, também foram feitos estudos cinéticos com Paraoxon.

MATERIAIS E MÉTODOS

O reagente DMAP foi obtido comercialmente, enquanto os OFs DEDNPP e Paraoxon foram sintetizados conforme literatura, em colaboração com o Grupo de Catálise e Cinética coordenado pela Profa. Dra. Elisa S. Orth da UFPR. Todas as soluções foram preparadas imediatamente antes dos experimentos (MOSS; IHARA, 1983, p. 588).

Os estudos cinéticos foram realizados utilizando o espectrofotômetro UV-Vis Varian modelo Carry 50 Conc, disponível no Laboratório Multiusuário de Análises Químicas da Universidade Tecnológica Federal do Paraná, campus Curitiba.

As reações foram iniciadas a partir da adição de uma alíquota de 10 µL de DEDNPP e Paraoxon (separadamente) a 8,0x10^{-3} mol L^{-1} em cubeta de quartzo contendo 3 mL de solução de DMAP a 0,1 mol L^{-1}. As reações foram monitoradas no espectrofotômetro observando-se a formação da banda em 400 nm, referente à formação do 2,4-dinitrofenolato (DNP), espécie típica da clivagem de ligação P–O do DEDNPP, e também referente ao grupo 4-nitrofenolato (NP) resultante das reações envolvendo Paraoxon (CAMPOS et al., 2020, p. 5017) (ORTH et al., 2015, p. 93).

Para realização dos experimentos foi mantida condição de pseudo-primeira ordem, com o nucleófilo em excesso. Assim, foi possível avaliar a reatividade da DMAP pela determinação da constante observada para a reação (k_{obs}), a qual foi obtida a partir do ajuste de dados de absorbância apresentados do DNP e NP em função do tempo, utilizando a Equação 1 combinada com a Lei de Lambert-Beer. Os coeficientes de correlação foram superiores a 0,99. Para obtenção da constante nucleofílica, na lei de velocidade do consumo de DEDNPP foram consideradas as contribuições da hidrólise espontânea (k_0), hidrólise alcalina (k_{OH}) e do próprio nucleófilo (k_N), conforme Equação 2.

$$[Produto]_t = [Produto]_\infty \left(1 - e^{-k_{obs}\, t}\right) \quad (1)$$

$$k_{obs} = k_0 + k_{OH}[OH^-] + k_N[N]\,\chi_N \quad (2)$$

A partir da constante de segunda ordem pode-se determinar a energia de ativação ($\Delta G^{\ddagger}$) da reação nucleofílica através da Equação 3.

$$\Delta G^{\ddagger} = -\ln\left(\frac{k_N\, h}{k_b\, T}\right) RT \quad (3)$$

Sendo k_b a constante de Boltzmann (1,381×10^{-23} m^2 kg s^{-2} K^{-1}), *h* a constante de Planck (6,626×10^{-34} m^2 kg s^{-1}), T a temperatura em Kelvin e R a constante dos gases (8,314 J K^{-1} mol^{-1}).

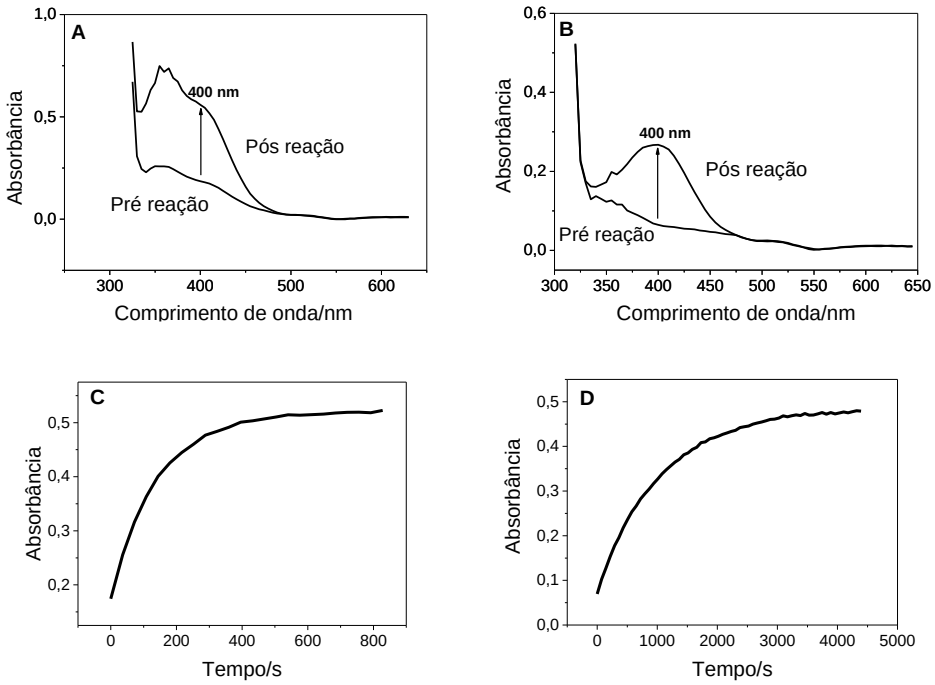
RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os estudos cinéticos mostraram que a DMAP apresentou alta atividade nucleofílica na degradação de DEDNPP e Paraoxon. Foi constatado a partir das bandas de elevada absorbância dos grupos abandonadores DNP e NP que o composto nitrogenado leva a reação majoritária de desfosforilação via clivagem da ligação P–O, tanto com DEDNPP quanto com o Paraoxon.

A espécie catiônica da DMAP não apresenta nucleofilicidade significativa, uma vez que o par de elétrons do nitrogênio não está disponível (Figura 2). Isso foi comprovado em perfil cinético de pH realizado com DEDNPP, em que há um aumento da reatividade do nucleófilo proporcional ao aumento da população da forma neutra.

A Figura 3 mostra as tendências de reações e clivagens analisadas.

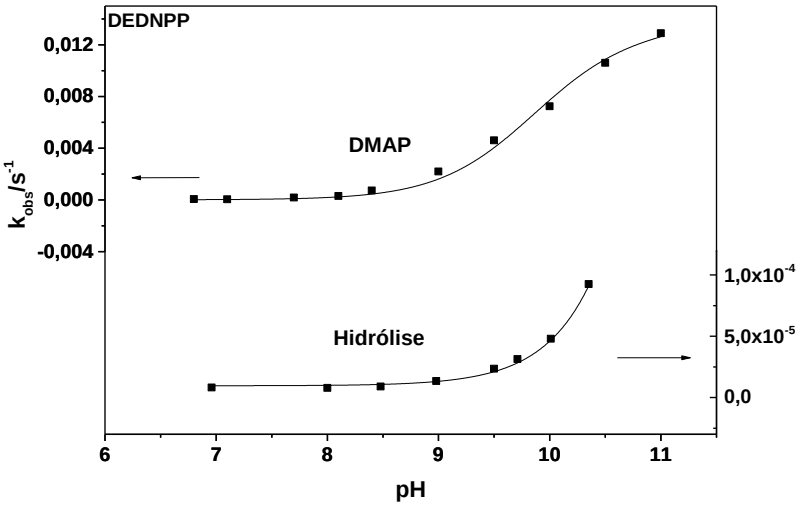
Figura 3 – (A) e (B) Espectros típicos de pré e pós reação da clivagem do DEDNPP e Paraoxon, respectivamente. (C) e (D) Perfil de pseudo-primeira ordem referentes ao monitoramento da banda em 400 nm, relativos ao DEDNPP e Paraoxon, respectivamente.



Fonte: Autoria própria (2020)

Como é mostrado na Figura 4, isso ocorre quando o pH do meio está próximo ao pK_a (9,52) da DMAP. Ou seja, resultados confirmam a esperada alta reatividade apresentada pela espécie neutra em relação à sua forma catiônica. Assim, o valor da constante de velocidade de segunda ordem foi determinado por meio do ajuste dos dados experimentais utilizando a Equação 2.

Figura 4 - Perfil de pH para a DMAP monitorado em 400 nm.



Fonte: Autoria própria (2020).

Apesar da alta reatividade apresentada pela DMAP diante do DEDNPP, mesmo em condições amenas (*e.g.* pH 9), a degradação do Paraoxon só foi observada em pH acima de 10, indicando a necessidade de elevada população da espécie neutra reativa para promover essa reação. A Tabela 1 apresenta os parâmetros cinéticos obtidos no estudo de ambas as reações e, também, os valores da hidrólise espontânea e alcalina (k_0 e k_{OH}, respectivamente), os quais foram determinados a partir de estudos anteriores (ORTH et al., 2015, p. 93) (CAMPOS et al., 2016, p. 15521).

Tabela 1 – Parâmetros cinéticos obtidos a 25ºC para as reações em água.

Parâmetro	DEDNPP	PARAOXON
k_0 /s^{-1}	$8x10^{-6}$ [a]	$3,88x10^{-11}$ [c]
k_{OH}/M^{-1} s^{-1}	0,25 [a]	$1,50x10^{-2}$ [c]
k_{IMZ}/ M^{-1} s^{-1}	$1,79x10^{-2}$ [b]	$2,51x10^{-6}$ [c]
k_{DMAP}/ M^{-1} s^{-1}	0,13	$6,85x10^{-5}$
Incremento sobre k_0	$1,6x10^4$	$1,8x10^6$
Incremento sobre k_{IMZ}	10	30

[a](CAMPOS, 2017, p. 77) [b](CAMPOS, 2017, p. 70) [c](ORTH et al., 2015, p. 95)
Fonte: Autoria própria (2020).

A energia de ativação da reação pode ser obtida com o uso da Equação 3, resultando em 19 kcal mol^{-1} na reação entre DMAP e DEDNPP, e em Paraoxon é esperado um valor superior levando em consideração a sua alta estabilidade, o que ocorreu como verdade, mas houve um acréscimo de apenas 4 kcal mol^{-1}, pois a DMAP se mostra com uma forte atuação como nucleófilo.

Os resultados indicam que a DMAP pode ser utilizada como agente detoxificante, pois apresentou elevada reatividade, além de ser seletiva para ataque ao fósforo na ligação P–O.

CONCLUSÃO

A partir de estudos cinéticos foi comprovada a eficiência da DMAP em mitigar a toxicidade de DEDNPP, sendo observado incremento catalítico na ordem de 10^4 vezes quando comparado com a hidrólise espontânea. Embora a constante nucleofílica observada na reação com o Paraoxon tenha sido menor, essa relação com o valor da hidrólise espontânea foi ainda mais evidente, chegando a até 10^6 vezes maior, sendo também mais reativo que o IMZ, apesar da DMAP apresentar reatividade em condições menos amenas que aquele.

Ainda há a necessidade de realizar análises por ressonância magnética nuclear, a fim de confirmar a rota mais favorável de reação, e também aplicar cálculos teóricos para elucidação detalhada do mecanismo de reação.

Tais resultados podem acrescentar em futuros trabalhos que envolvam a nucleofilicidade da DMAP, e em estudos com aplicações tecnológicas e desenvolvimento de materiais com essa espécie, visando melhorar ainda mais o processo de clivagem e consequente atenuação da toxicidade de pesticidas.

AGRADECIMENTOS

O presente trabalho foi realizado com o apoio da Fundação Araucária FA - Paraná/Brasil. Agradecimento também à Universidade Tecnológica Federal do Paraná (UTFPR), ao High Performance Computing do Departamento de Física UTFPR campus Curitiba pelos recursos computacionais e ao GCC da Profa. Dra. Elisa S. Orth da UFPR.

REFERÊNCIAS

BALALI-MOOD, M.; ABDOLLAHI, M. **Basic and Clinical Toxicology of Organophosphorus Compounds**. London: Springer, 2014. v. 11

BHATTACHARJEE, S.; KHAN, A. T. One-pot three component synthesis of 3,5-disubstituted 2,6-dicyanoaniline derivatives using 4-dimethylaminopyridine (DMAP) as a catalyst. **Tetrahedron Letters**, v. 57, n. 27–28, p. 2994–2997, 2016.

CAMPOS, R. B. et al. The Importance of Methyl Positioning and Tautomeric Equilibria for Imidazole Nucleophilicity. **Chemistry - A European Journal**, v. 22, n. 43, p. 15521–15528, 2016.

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

CAMPOS, R. B. et al. Competitive Reactivity of Tautomers in the Degradation of Organophosphates by Imidazole Derivatives. **Chemistry - A European Journal**, v. 26, n. 22, p. 5017–5026, 2020.

CARNEIRO, F. F. et al. **Dossiê ABRASCO: Um alerta sobre os impactos dos agrotóxicos na saúde. Parte 2 - Agrotóxicos, Saúde e Sustentabilidade**. Rio de Janeiro: EPSJV, 2012.

CLAYDEN, J.; GREEVES, N.; WARREN, S. **Organic Chemistry**. 2. ed. Oxford: Oxford University Press, 2012.

KIRBY, A. J.; MORA, J. R.; NOME, F. New light on phosphate transfer from triesters. **Biochimica et Biophysica Acta - Proteins and Proteomics**, v. 1834, n. 1, p. 454–463, 2013.

KIRBY, A. J.; NOME, F. Fundamentals of Phosphate Transfer. **Accounts of Chemical Research**, v. 48, n. 7, p. 1806–1814, 2015.

KOLEVA, B. B. et al. Spectroscopic and structural elucidation of 4-dimethylaminopyridine and its hydrogensquarate. **Spectrochimica Acta - Part A:**

Molecular and Biomolecular Spectroscopy, v. 71, n. 2, p. 695–702, 2008.

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.

ORTH, E. S. et al. Phosphorylimidazole derivatives: Potentially biosignaling molecules. **Journal of Organic Chemistry**, v. 76, n. 19, p. 8003–8008, 2011.

ORTH, E. S. et al. 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.

YANG, Y. C.; BAKER, J. A.; WARD, J. R. Decontamination of Chemical Warfare Agents. **Chemical Reviews**, v. 92, n. 8, p. 1729–1743, 1992.