



# Estudo computacional da degradação do clorpirifós promovida pelo 1,2,4-triazol

## *Computational study of degradation of the chlorpyrifos promoted by 1,2,4-triazole*

Edirene de Lara Pereira\* e Renan Borsoi Campos<sup>†</sup>

### RESUMO

Reação de substituição nucleofílica é um importante método para degradação adequada de pesticidas organofosforados (OFs), dando suporte ao desenvolvimento de eficientes catalisadores para detoxificação desses compostos. Nesse contexto, nucleófilos imínicos tem apresentado grande potencial por apresentarem alta reatividade e versatilidade diante de vários OFs, além de comumente levarem a formação de intermediários facilmente hidrolisáveis a produtos de toxicidade mitigada. Nesse trabalho, foram realizados cálculos computacionais utilizando a teoria do funcional da densidade para avaliar a reação envolvendo o ânion do heterociclo 1,2,4-triazol (TAZ(-)) com o pesticida clorpirifós. Resultados sugerem que o TAZ(-) pode promover rápida degradação do pesticida, sendo a rota mais favorável via clivagem da ligação P-O, em reação concertada bimolecular com acentuado grau de assincronismo.

**Palavras-chave:** degradação, clorpirifós, 1,2,4-triazol

### ABSTRACT

Nucleophilic substitution reaction is an important method for adequate degradation of organophosphorus pesticides, supporting the development of effective catalysts for the detoxification of these compounds. In this context, iminic nucleophiles have shown great potential for presenting high reactivity and versatility towards several organophosphorus pesticides, leading to easily hydrolysable intermediates, then forming products with mitigated toxicity. In this work, computational calculations were performed using density functional theory to evaluate the reaction between the heterocycle anion 1,2,4-triazole (TAZ(-)) and the pesticide chlorpyrifos. Results suggest that TAZ(-) can promote rapid degradation of the pesticide. The most favorable route occurs via cleavage of the P-O bond in a highly asynchronous concerted bimolecular reaction.

**Keywords:** degradation, chlorpyrifos, 1,2,4-triazole

## 1 INTRODUÇÃO

Compostos organofosforados são amplamente utilizados como pesticidas e armas químicas. Apesar de fundamentais para suprir a elevada demanda por alimentos, pesticidas são responsáveis por diversos malefícios à saúde humana e ao meio ambiente (HALLENBECK; CUNNINGHAM-BURNS, 2012; EDDLESTON *et al.*, 2008). Segundo a Organização Mundial da Saúde há mais de vinte e mil mortes por ano devido intoxicações por essas substâncias (GODOI; DOMINGOS, 2020). Devido às frequentes proibições do uso de vários pesticidas por agências reguladoras, tem ocorrido aumento da quantidade de estoques obsoletos de agrotóxicos, que custam milhões de reais para gerenciamento pelo poder público (NISHIO, 2016), e a incineração dessas substâncias geram problemas ambientais devido a sua emissão tóxica (SINGH; WALKER, 2009). Cabe ressaltar, então, a importância de degradar essas substâncias tóxicas através da detoxificação química de maneira eficiente, seletiva e sustentável de OFs (SILVA *et al.*, 2021). De fato, a investigação de mecanismos e rotas de reação envolvendo OFs é essencial para projetar novos catalisadores que promovem a destruição

\* Licenciatura em Química, Universidade Tecnológica Federal do Paraná, Curitiba, Paraná, Brasil; [edirene@alunos.utfpr.edu.br](mailto:edirene@alunos.utfpr.edu.br)

<sup>†</sup> Universidade Tecnológica Federal do Paraná, Campus Curitiba (Curitiba); [renan@utfpr.edu.br](mailto:renan@utfpr.edu.br)

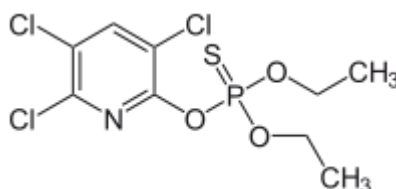


desses agentes tóxicos. Nucleófilos são poderosos aliados para facilitar processos de detoxificação química, pois podem diminuir a toxicidade do composto ou formar espécies não tóxicas (CAMPOS, 2017). Uma abordagem notável é a modificação de OFs por substituição nucleofílica usando substâncias de baixo custo e alta reatividade (FERNANDES *et al.* 2021).

Diversos nucleófilos já foram investigados em reações de degradação de OFs, tais como oximas, fenóis, aminas e hidroxilaminas (SILVA *et al.*, 2021). Além desses, estudos recentes têm mostrado que compostos imínicos como imidazol e o ânion do 1,2,4-triazol TAZ(-) apresentam alta reatividade e seletividade, promovendo detoxificação de OFs de forma eficiente, levando a formação de intermediários altamente susceptíveis a hidrólise e, por isso, resultando em produtos de baixa toxicidade. Especificamente com relação ao TAZ(-), foi mostrado que em reação com OFs que apresentam ligação P=O, como o pesticida Paraoxon, a degradação desses ocorre com incrementos catalíticos na ordem de  $10^5$  vezes comparado ao processo de hidrólise espontânea. Além disso, foi observado que o nucleófilo, em certas condições, se regenera ao fim do processo (FERNANDES *et al.*, 2021).

O Clorpirifós (Figura 1) é um dos organofosforados mais amplamente utilizados na agricultura, da classe dos inseticidas, formicidas e acaricidas com classificação toxicológica classe II, ou seja, muito tóxico. No Brasil, é um dos principais inseticidas utilizados (GUILHERME, 2000), com aplicações via irrigação por aspersão, agindo sobre os insetos por contato, fumigação ou ingestão (BOGUS; WATSCHKE; MUMMA, 1990). A eficiência do TAZ(-) em promover processos de detoxificação química, também é válida diante do clorpirifós? Por meio de cálculos computacionais baseados na teoria do funcional da densidade, focando nas rotas preferenciais de degradação e mecanismos de reação, este trabalho relata o estudo através da análise das barreiras de ativação obtidas.

**Figura 1. Estrutura do Clorpirifós.**



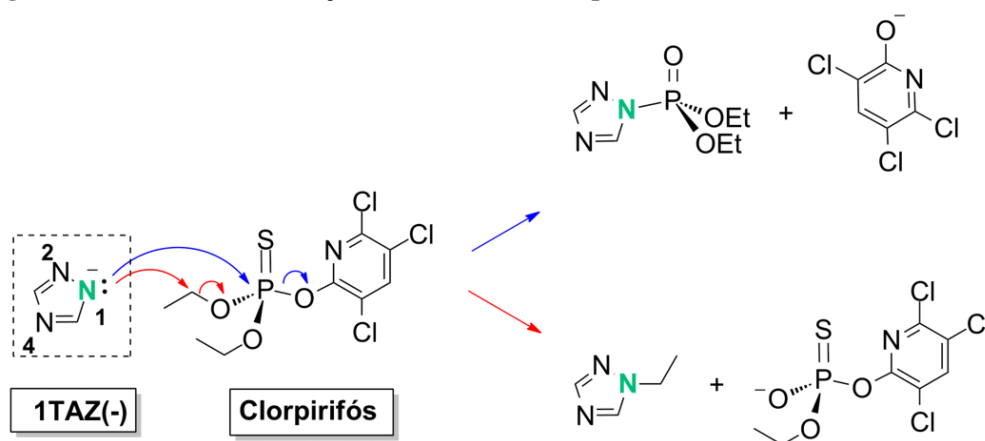
**Fonte: Os autores (2021)**

## 2 MÉTODO

Cálculos mecânico-quânticos foram realizados com o software *Gaussian09* (FRISCH, 2016), inicialmente utilizando o funcional B3LYP (BECKE, 1992) combinado ao conjunto de bases 6-31+G(d,p). Primeiramente otimizações restritas de geometria foram realizadas, por meio da aproximação do nucleófilo a cada centro eletrofílico do substrato (átomos de fósforo e carbono alifático), visando obter perfil de energia potencial e, conseqüentemente, uma estrutura inicial para o cálculo do estado de transição (ET). A estrutura do ET (EET) foi identificada por apresentar uma única frequência imaginária, enquanto mínimos apresentaram apenas frequências reais. Cálculos de coordenada intrínseca da reação (IRC – do inglês: *Intrinsic reaction coordinate*) (FUKUI, 1981), foram realizados para confirmar as estruturas de mínimos conectados aos estados de transição. O estudo foi realizado considerando o principal centro nucleofílico do TAZ(-), correspondente ao átomo de nitrogênio 1 (ou 2, equivalente) (FERNANDES *et al.*, 2021) conforme apresentado na Figura 2, em ataques ao fósforo e carbono alifático do grupo etoxila. Além disso, foram realizados cálculos *single point* com os

seguintes níveis de teoria: M06-2X/6-31++G(d,p) (ZHAO; TRUHLAR, 2008), M06-2X/6-31+G(d,p) e  $\omega$ B97-XD/6-311++G(d,p) (CHAI; HEAD-GORDON, 2008), para averiguar a dependência das barreiras com os funcionais e conjuntos de base.

**Figura 2 – Mecanismos de reação do TAZ(-) com clorpirifós via carbono alifático e fósforo.**

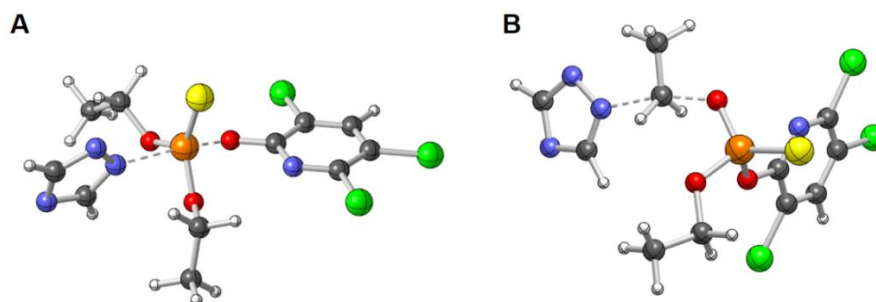


Fonte: Os autores (2021)

### 3 RESULTADOS

As EET para ambos os ataques nucleofílicos do TAZ(-) foram localizadas após estudo sistemático de exploração da superfície de energia potencial do processo, condizentes com as propostas mecanísticas via fósforo e carbono alifático, apresentadas na Figura 2, conforme pode ser observado na Figura 3. Dentre os parâmetros geométricos mais relevantes, destaca-se o ângulo diedral N-N-P-S de  $-4,5^\circ$  da reação via fósforo, indicando que não há torção significativa da estrutura do nucleófilo durante o ataque, condizente com ausência de impedimento estérico entre os pares não ligantes do N2 e átomo de enxofre. Esse resultado contrasta com trabalho recente, em que foi observada torção superior a  $60^\circ$  do TAZ(-) de reação envolvendo OF com grupo P=O.

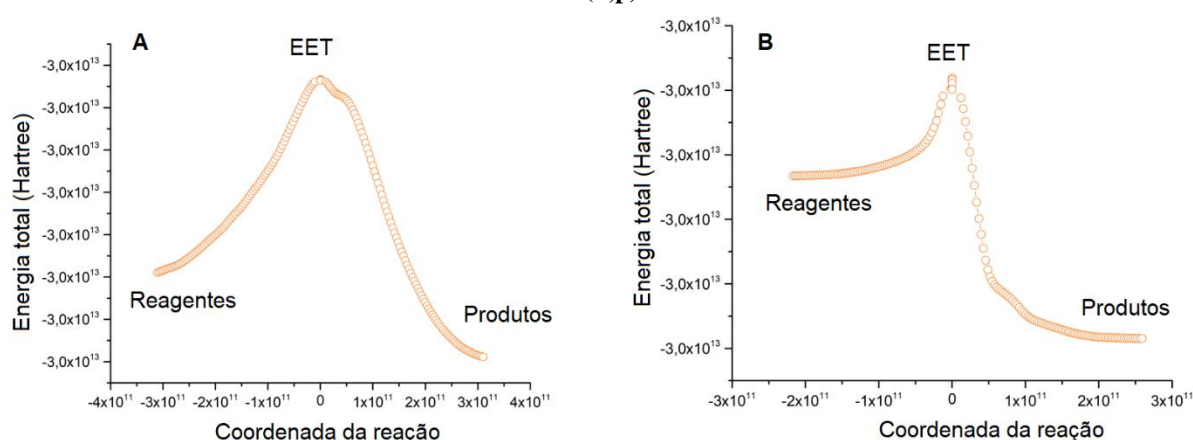
**Figura 3. EET das reações nucleofílicas via (A) P e (B) C(alifático) pelo TAZ(-) obtidas em nível B3LYP/6-31+G(d,p).**



Fonte: Os autores (2021)

De acordo com o cálculo da IRC, foi possível identificar que os mínimos ligados às EETs mostrados na Figura 4 confirmam a proposta de mecanismo apresentados na Figura 3. Além disso, resultados mostraram que ambas as rotas ocorrem via mecanismo concertado. Especificamente para a reação via fósforo, pode-se notar um “ombro” no perfil da IRC, indicando caminho concertado, porém com alto grau de assincronicidade. Especificamente nessa região da IRC observa-se a inversão da configuração conformacional do grupo formado pelos grupos espectadores (S e etoxilas), indicando EET adiantado, compatível com nucleófilos fortes, em relação ao grupo abandonador.

**Figura 4.** IRC das reações nucleofílicas via (A) P e (B) C(alifático) pelo TAZ(-) obtidas em nível B3LYP/6-31+G(d,p).

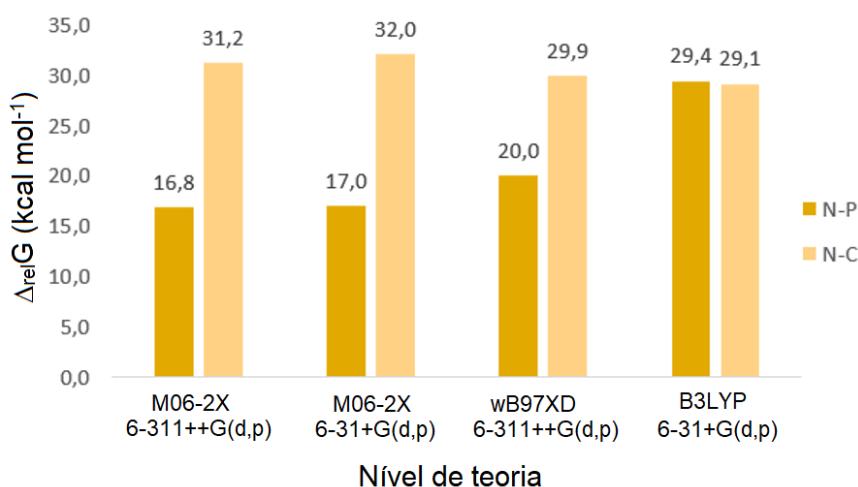


Fonte: Os autores (2021)

Diante da confirmação das EETs envolvidas nas rotas plausíveis de reação de degradação do clorpirifós, foram analisadas as magnitudes das barreiras de reação, considerando a diferença de energia livre de Gibbs dos estados estacionários. A reação via fósforo é mais desejável por formar produtos menos tóxicos, além de poder levar a regeneração do catalisador nucleofílico, tendo em vista que ligações N–P formadas a partir de compostos imínicos, como é o caso do TAZ(-), são tipicamente facilmente hidrolisáveis (SILVA *et al.*, 2021). As barreiras de energia obtidas em todos os níveis de teoria estudados estão apresentadas na Figura 5. Resultados mostram que o TAZ(-), além de altamente reativo, pode promover a degradação do clorpirifós de maneira regioespecífica, via fósforo, devido a diferença das barreiras de reação superiores a 9 kcal mol<sup>-1</sup>, em processos que podem ser executados em temperatura ambiente na ordem de minutos, exceto para método B3LYP/6-31+G(d,p). De fato, resultados obtidos com o funcional B3LYP estão em desacordo com os demais resultados, apresentando barreiras similares para alquilação (N-C) e fosforilação (N-P) do nucleófilo. Cabe ressaltar que o funcional em questão apresenta resultados satisfatórios em diversos sistemas, principalmente determinação de estruturas, porém, não é desenvolvido para contabilizar de maneira correta interações fracas, como  $\pi \cdots \pi$  *stacking*, hiperconjugações e ligações de hidrogênio (MARQUES, BOTTI, 2006). Além disso, os funcionais M06-2X e  $\omega$ B97-XD são mais indicados para determinação de barreiras de reação. Para fins de comparação, a hidrólise espontânea de organofosforados com ligação P=S é na ordem de meses, destacando a eficiência do TAZ(-) para fins de detoxificação química.



Figura 5. Barreiras reacionais por nível de teoria



Fonte: Os autores (2021)

#### 4 CONCLUSÃO

A partir de estudos computacionais, sugere-se que a degradação do pesticida clorpirifós promovida por TAZ(-) ocorre via mecanismo bimolecular concertado e com alto grau de assincronismo, com processo regioespecífico via ataque ao fósforo, conforme maioria dos níveis de teoria avaliados. Apesar da necessidade de realização cálculos adicionais, explorando espaço conformacional das espécies envolvidas e também outros níveis de teoria, os resultados mostram-se promissores para utilização do TAZ(-) como agente detoxificante. Ademais, encoraja-se o desenvolvimento de materiais derivados desse ânion visando processos eficientes de degradação de compostos organofosforados. Como perspectivas, será fundamental a realização estudos cinéticos para comprovar a reatividade do TAZ(-) diante do clorpirifós, além de análises por ressonância magnética nuclear para comprovar as rotas preferenciais e avaliar se o nucleófilo é regenerado ao fim do processo, tornando um processo catalítico.

#### AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem à Fundação Araucária pela bolsa e à UTFPR pelo auxílio financeiro concedido para realização do projeto.

#### REFERÊNCIAS

- BECKE, Axel. A New Mixing of Hartree-Fock and Local Density-Functional Theories. **J. Chem. Phys.** 98, 1372–1377, 1992.
- BOGUS, Edward; WATSCHKE, Thomas; MUMMA, Ralph. Utilization of solid-phase extraction and reversed-phase and ion-pair chromatography in the analysis of seven agrochemicals in water. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, Washington, v. 38, p. 142-144, 1990.



SEI-SICITE 2021

Pesquisa e Extensão para um mundo em transformação

- CAMPOS, Renan Borsoi. **A reatividade de derivados de imidazol na transferência do grupo fosforila.** Tese (Doutorado em Química) - Departamento de Química, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2017.
- CHAI, Jeng-Da; HEAD-GORDON, Martin. Long-range corrected hybrid density functionals with damped atom–atom dispersion corrections. **Physical Chemistry Chemical Physics**, v. 10, n. 44, p. 6615–6620, 2008.
- 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 09.** Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2016.
- FUKUI, Acc. **Chem. Res.** 14, 363–368, 1981.
- GODOI, Emiliano Lobo; DOMINGOS, Ana Tereza Souza. Políticas Públicas e sua interface com o consumo de agrotóxicos no Brasil. **Revista Direitos Sociais e Políticas Públicas (UNIFAFIBE)**, v. 8, n. 3, p. 181–212, 2020.
- GUILHERME, L. R. G. *et al.* Contaminação de microbacia hidrográfica pelo uso de pesticidas. **Informe Agropecuário**, Belo Horizonte, v. 21, n. 207, p. 40–50, 2000.
- HALLENBECK, William H.; CUNNINGHAM-BURNS, Kathleen M. Pesticides and human health. Springer Science & Business Media, 2012.
- MARQUES, Miguel; BOTTI, Silvana. O que é e para que serve a teoria dos funcionais da densidade. **Gazeta de Física**, v. 29, n. 4, p. 10–15, 2006.
- NISHIO, Renata Stringueta. **Gerenciamento de estoques de defensivos agrícolas banidos: estudo de casos brasileiros.** Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo, 2016.
- SILVA, Valmir B. *et al.* Nucleophilic Neutralization of Organophosphates: Lack of Selectivity or Plenty of Versatility?. **The Chemical Record**, 2021.
- SINGH, B. K.; WALKER, A. Microbial Degradation of Organophosphorus Compounds. **FEMS Microbiol. Rev.** 30 (3), 428–471, 2006.
- ZHAO, Yan; TRUHLAR, Donald. 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, 215–241, 2008.