

DANIEL WALKER TONDO

Catálise ácida geral intramolecular:
Reações de substituição nucleofílicas entre hidroxilaminas
e 8-(dimetilamino)-1-naftil-dietilfosfato

FLORIANÓPOLIS
2006



Universidade Federal de Santa Catarina
Centro de Ciências Físicas e Matemáticas
Departamento de Química
Laboratório de Catálise e Fenômenos Interfaciais

Catálise ácida geral intramolecular:
Reações de substituição nucleofílicas entre hidroxilaminas
e 8-(dimetilamino)-1-naftil-dietilfosfato

*Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química da
Universidade Federal de Santa Catarina como requisito parcial para obtenção
do título de Mestre em Química*

Daniel Walker Tondo

Orientador: Faruk José Nome Aguilera

Florianópolis, Setembro de 2006.

Aos meus queridos pais
Alcebíades e Loiva e aos
Meus avós Camilo, Cleci,
Raphael e Geni, por sempre
Acreditarem em mim

AGRADECIMENTOS

Ao professor Faruk Nome

Ao professor Anthony Kirby

Aos colegas do LACFI

Aos amigos, em especial ao Tiago Brandão

Aos professores do Departamento de Química

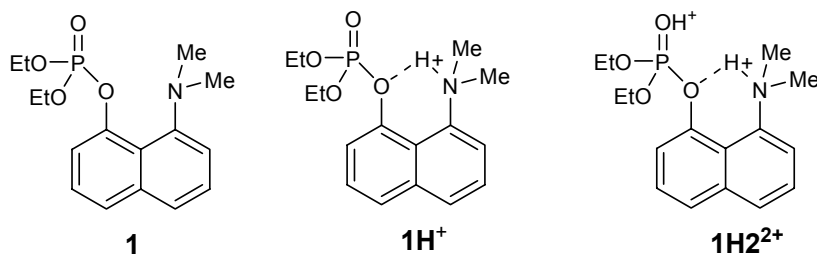
A minha Família

A Pós-graduação, em especial a Graça e ao Jadir

A UFSC, CAPES e CNPQ

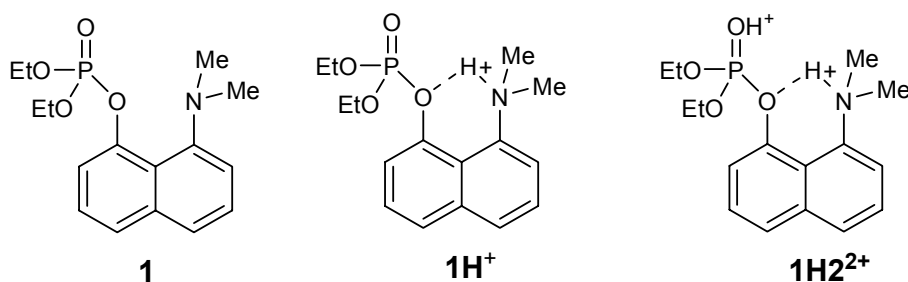
RESUMO

O presente trabalho aborda o estudo detalhado das reações de substituição nucleofílica do triéster 8-(dimetilamino)-1-naftil-dietilfosfato **1** e de sua forma catiônica **1H⁺** pelos α -nucleófilos hidroxilamina e seus derivados N-metilados: N-metilhidroxilamina e N,N-dimetilhidroxilamina. O trabalho compreende estudos de reatividade através de métodos cinéticos, onde os experimentos são realizados em diferentes condições de temperatura e pH. As reações estudadas mostram constantes de velocidade que são consideravelmente maiores do que aquelas observadas com nucleófilos de basicidades semelhantes, mas que não possuem efeito α . O pK_a efetivo do grupo de saída na reação é reduzido severamente devido à protonação do grupo dimetilamino vizinho ao grupo fosforila. A constante de velocidade para a reação de transferência do grupo fosforila segue o aumento na basicidade do α -nucleófilo e mostra um desvio positivo significativo no gráfico de Brønsted, revelando que as hidroxilaminas são mais reativas que os oxianions, aproximadamente por um mínimo de 31 vezes no caso da N,N-dimetilhidroxilamina até um máximo 153 vezes no caso da N-metilhidroxilamina. Os valores de pK_a para as hidroxilaminas estudadas foram determinados através do método cinético, bem como os parâmetros de ativação para cada reação, mostrando a maior reatividade para a N-metilhidroxilamina como nucleófilo. O estudo também trata da reação de hidrólise em DMSO, mostrando um aumento na cinética da reação pelo efeito do solvente, com um aumento significativo nos valores das constantes de segunda-ordem (k_2) para o aumento na concentração de DMSO. O estudo da reação de hidrólise na região ácida também é investigado e demonstra um aumento linear nos valores das constantes observadas (k_{obs}) com o aumento nos valores de H_0 . Esse aumento pode ser explicado pela protonação do oxigênio do grupo fosforila, com o surgimento gradual da espécie reativa **1H2²⁺**.



ABSTRACT

The present work describes the detailed studies of nucleophilic substitution reactions of the phosphate triester diethyl 8-dimethylaminonaphthyl-1-phosphate **1** and its cationic form **1H⁺** by the α -nucleophiles hydroxylamine and the hydroxylamines methyl derivatives *N*-methylhydroxylamine and *N,N*-dimethylhydroxylamine. The work involves the reactivity studies using kinetic methods where the experiments are carried out over a range of pHs and also in different temperatures. The studied reactions show rate constants that are considerable greater than the same reactions using nucleophiles with similar basicities, but without α -effect. The effective pK_a of the leaving group in the reaction is reduced severely due to the protonation of the dimethylamino group next to the phosphoryl group. Rate constants of dephosphorylation follow a Brønsted relationship, but in terms of relative positions on Brønsted plots, α -nucleophiles show a positive deviation, disclosing that the hydroxylamines are more reactive than the oxyanions by 31 times for the reaction with *N,N*-dimethylhydroxylamine and by approximately 153 times for the *N*-methylhydroxylamine. The pK_a values of the hydroxylamines were determined by the kinetic method such as the activations parameters for each reaction, showing a greater reactivity for the *N*-methylhydroxylamine as nucleophile. The study also treats the hydrolysis in DMSO increasing second-order constants for high concentrations of the solvent. The hydrolysis reaction is also investigated for higher acidity conditions, with a linear relationship between the H_0 values and the observed constants. For this case, the increase in the constants might be explained by the protonation of the phosphoryl group and the gradual appearance of the reactive species **1H₂²⁺**.



SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	1
1.1 Os ésteres fosfóricos	1
1.2 As Reações de Substituição Nucleofílica em Ésteres Fosfóricos	2
1.3 Triésteres fosfóricos e derivados: Agentes Neurotóxicos	7
1.4 Detoxificação química	12
1.5 Os nucleófilos de efeito α	13
1.6 Catálise Intramolecular	14
2. OBJETIVOS E JUSTIFICATIVA	18
2.1 Objetivos Específicos	19
3. PARTE EXPERIMENTAL	20
3.1 Materiais e equipamentos	20
3.2 Cinéticas	20
4. RESULTADOS E DISCUSSÕES	23
4.1 Cinética de Degradação do 8-(dimetilamino)-1-naftil-dietilfosfato	23
4.2 Parâmetros De Ativação	33
4.3 Efeito do Solvente: Estudo da reação de hidrólise em DMSO e Acetonitrila	38
4.4 Estudo da reação de hidrólise na região ácida	42
5. CONCLUSÕES	44
6. BIBLIOGRAFIA	46

LISTA DE ESQUEMAS

- Esquema 1** – Reações de Substituição nucleofílica em ésteres fosfóricos com quebra da ligação R-O (acima) e da ligação P-O (abaixo)._____3
- Esquema 2** - Reperesentação dos mecanismos associativo e dissociativo em ésteres de fosfato_____3
- Esquema 3** – Mecanismos associativos para ésteres de fosfato_____4
- Esquema 4** – Diagrama simplificado de coordenada de reação para a transferência do grupo fosforila entre os grupos axiais X e Y._____6
- Esquema 5** – Rota sintética para a produção do GA (Tabun)_____10
- Esquema 6** - Reações entre fenol e ac. carboxílico. Reação intermolecular (acima) e intramolecular (abaixo). $k_2/k_1 = 10^{15}$ _____16
- Esquema 7** – representação da teoria do espaço-temporal pela dessolvatação entre os grupos A e B para formar o complexo ativado e em seguida o produto A-B._____17
- Esquema 8** – Substituição nucleofílica entre $1H^+$ e nucleófilos. Lg (leaving group) refere-se a reação inversa, enquanto Nuc refere-se a reação direta._____32
- Esquema 9.** Formas neutra, mono e diprotonadas do 8-(dimetilamino)-1-naftil-dietilfosfato em solução aquosa. A reatividade das espécies frente à substituição nucleofílica aumenta da esquerda para direita pelas sucessivas protonações com o aumento da acidez_____43

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Diagrama de energia para os mecanismos dissociativo vs associativo	4
Figura 2 - Estruturas de inseticidas e pesticidas de uso comercial	8
Figura 3 - Estrutura do inseticida malathion	9
Figura 4 – Estrutura do temephos: O,O,O',O'-tetrametiléster do ácido O, O' - (tiodi - 4,1 -fenilano) – fosforotióico.	9
Figura 5 – Estrutura de agentes neurotóxicos do tipo G	10
Figura 6 – Estruturas de agentes neurotóxicos do tipo V	11
Figura 7 - Exemplos de espécies que apresentam efeito α quando atuam como nucleófilos	14
Figura 8 – Estruturas moleculares da hidroxilamina e seus derivados N-metilados. As hidroxilaminas também são α -nucleófilos e possuem baixo peso molecular.	14
Figura 9 – estrutura do dimetilamino-1-metoximetoxinaftaleno (MMA) protonado. O hidrogênio “preso” à molécula é compartilhado em ponte pelos átomos de N e O.	17
Figura 10 – estrutura do 8-(dimetilamino)-1-naftil-dietilfosfato.	18
Figura 11 – espectro típico da degradação do 8-(dimetilamino)-1-naftil-dietilfosfato em solução de hidroxilamina 0,5M. pH = 2,87. T= 60°C e. $\mu = 1$. O ponto isobéstico está situado em 295,5 nm.	22
Figura 12 – reação de substituição nucleofílica para a forma protonada do triéster 8-(dimetilamino)-1-naftil-dietilfosfato ($1H^+$). Nu: representa as hidroxilaminas estudadas, e possuem o oxigênio como centro nucleofílico.	22
Figura 13 – $\log k_{obs}$ vs pH para degradação do 8-(dimetilamino)-1-naftil-dietilfosfato a 60°C e $\mu = 1$. uso de tampões a 0,01 M.	24
Figura 14 - $\log(k_{obs})$ vs. pH para a reação do triéster com água (●), 0,5 M de NH_2OH (○), 0,5 M de $MeNHOH$ (●) e 0,5M de Me_2NOH (●). $\mu = 1,0$ e 60,0 °C. As curvas são ajustes teóricos da equação 4	27

Figura 15 - k_{obs} vs $[NH_2OH]$ para a degradação do 8-(dimetilamino)-1-naftil-dietilfosfato. $pH=pK_a$	29
Figura 16 – – k_{obs} vs $[CH_3NHOH]$ para a degradação do 8-(dimetilamino)-1-naftil- dietilfosfato. $pH=pK_a$	29
Figura 17 – k_{obs} vs $[(CH_3)_2NOH]$ para a degradação do 8-(dimetilamino)-1-naftil-dietilfosfato. $pH=pK_a$	29
Figura 18 - Correlação de Brønsted para catálise pela água, por oxiânions (mono e diânions de fosfato, formiato e acetato) e pelas hidroxilaminas para a degradação do triéster $1H^+$. As condições são as mesmas da figura 13.	31
Figura 19 – Diagrama de More O’Ferral-Jencks para a reação do triéster $1H^+$ com água e oxiânions (■) e com hidroxilaminas (●).	33
Figura 20 – gráfico de k_{obs} vs $[NH_2OH]$ para a degradação do 8-(dimetilamino)-1-naftil-dietilfosfato. Em $T=60, 70$ e $80^\circ C$ e condição de $pH=pK_a$	34
Figura 21 – gráfico de k_{obs} vs $[CH_3NHOH]$ para a degradação do 8-(dimetilamino)-1-naftil-dietilfosfato. Em $T=60, 70$ e $80^\circ C$ e condição de $pH=pK_a$	34
Figura 22 – gráfico de k_{obs} vs $[(CH_3)_2NOH]$ para a degradação do 8-(dimetilamino)-1-naftil-dietilfosfato. Em $T=60, 70$ e $80^\circ C$ e condição de $pH=pK_a$	35
Figura 23 – $\ln(k_2/T)$ vs $1/T$ para a reação do 8-(dimetilamino)-1-naftil-dietilfosfato com hidroxilamina em $T=60, 70$ e $80^\circ C$.	36
Figura 24 – $\ln(k_2/T)$ vs $1/T$ para a reação do 8-(dimetilamino)-1-naftil-dietilfosfato com N-metilhidroxilamina em $T=60, 70$ e $80^\circ C$.	36
Figura 25 – $\ln(k_2/T)$ vs $1/T$ para a reação do 8-(dimetilamino)-1-naftil-dietilfosfato com N,N-dimetilhidroxilamina em $T=60, 70$ e $80^\circ C$	36
Figura 26 – Representação da estrutura do fosfodiéster DANEP	37
Figura 27 - $\log k_2$ vs $[H_2O]$ para a reação de hidrólise de $H1^+$ em DMSO e acetonitrila. $[H^+] = 0,1 M$ e $T = 60,0^\circ C$	41
Figura 28 – Representação espacial das estruturas das moléculas de DMSO e acetonitrila	41
Figura 29 – gráfico de k_{obs}/a vs H_0 para a reação de hidrólise de $H1^+$ a $60^\circ C$.	43

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Propriedades de alguns agentes neurotóxicos usados como armas químicas_____	12
Tabela 2. tampões usados nas reações de degradação do triéster em concentração de 0,01 M em diferentes valores de pH_____	21
Tabela 3. Valores de pK_a para as hidroxilaminas a 25 e 60°C_____	28
Tabela 4. Constantes de segunda-ordem para catálise do triéster $1H^+$ por água, oxianions e hidroxilaminas, a 60°C e força iônica 1.0 M._____	30
Tabela 5. Temperaturas e constantes de segunda-ordem aparentes obtidas para catálise do triéster por hidroxilaminas._____	35
Tabela 6. Parâmetros de ativação para a reação entre o triéster 8-(dimetilamino)-1-naftil-dietilfosfato e hidroxilaminas_____	35
Tabela 7. . Cálculo de cargas atômicas para o DMSO. a – unidades de carga do elétron. Cálculos ab initio em nível HF/6-31+G(d)_____	39
Tabela 8 Constantes de velocidade para a reação de hidrólise de 8-(dimetilamino)-1-naftil-dietilfosfato em misturas H ₂ O/DMSO e H ₂ O/acetonitrila. T = 60,0°C e $[H^+] = 0,1M$ _____	40
Tabela 9 relação da concentração molar de HCl com valores de H_0 e de atividade da água_____	42

LISTA DE ABREVIATURAS

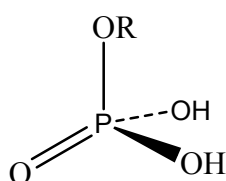
DNA	Ácido desoxiribonucléico
RNA	Ácido ribonucléico
ATP	Trifosfato de adenosina
VX	S-2-(diisopropilamino)etil O-etil metilfosfonotioato
R-VX	(S-2-(dietilamino)etil O-isobutil metilfosfonotioato
$t_{1/2}$	tempo de meia vida de um reação
pH	potencial hidrogeniônico
S_N1	Substituição nucleofílica unimolecular
S_N2	Substituição nucleofílica bimolecular
$S_N2(P)$	Substituição nucleofílica bimolecular para o átomo de fósforo
ET	Estado de transição
pK_a	Medida de força de um ácido
k	constante de velocidade para uma reação
DMSO	Dimetilsulfóxido

1. INTRODUÇÃO

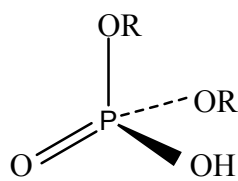
1.1 Os ésteres fosfóricos

Os ésteres fosfóricos abrangem uma enorme quantidade de compostos naturais e também sintéticos que possuem inúmeras funções¹. Fazem parte da estrutura de enzimas importantes e são os principais responsáveis pelo armazenamento e transmissão de informação genética no caso do DNA e RNA². Assim como os ésteres fósforicos diversos compostos de fósforo são muito abundantes no metabolismo orgânico. Anidridos fosfóricos e compostos orgânicos contendo ligações N-P atuam como principal reserva de energia no metabolismo, como no trifosfato de adenosina (ATP), fosfato de creatina, fosfoenolpiruvato, polifosfato inorgânico e acetilfosfato (AcP)^{3,4}. Na indústria, os ésteres fosfóricos são componentes fundamentais em diversos processos tecnológicos, abrangendo síntese de polímeros, plastificantes e agentes complexantes, além de serem usados na síntese de pesticidas e compostos tóxicos utilizados como armas de guerra⁵

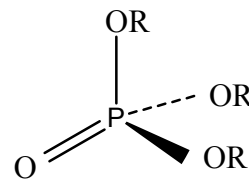
De acordo com o número de ésteres presentes, podemos classificar os ésteres fosfóricos em mono, di e triéster. Diferente de mono e diésteres, os triésteres de fosfato não tem sido identificados em sistemas biológicos, mas constituem estruturas básicas na composição de inseticidas, pesticidas e outros compostos tóxicos, como aqueles usados como armas químicas.



Monoéster



Diéster



Triéster

As moléculas de RNA e DNA são fosfodiésteres que apresentam estabilidade acentuada. As ligações P-O não são de fácil quebra, o que torna a degradação dos ésteres fosfóricos, muitas vezes lenta, como nas reações de hidrólise. A reatividade dos ésteres fosfóricos em relação à hidrólise, na região

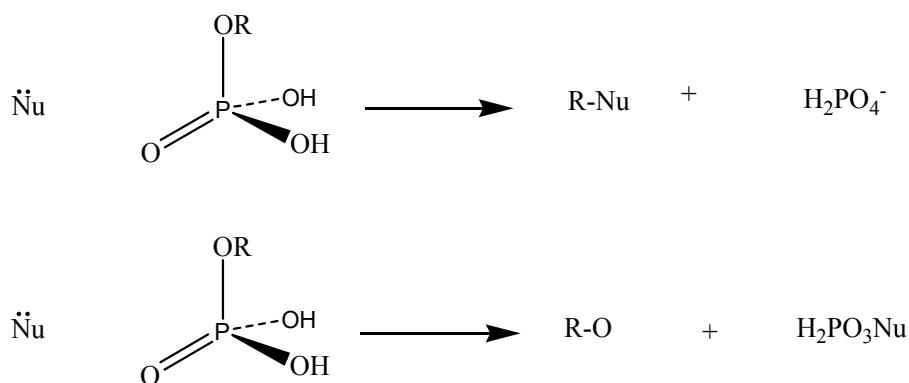
de hidrólise espontânea, geralmente segue a seguinte ordem: diésteres < monoésteres < triésteres. Fatores como pH e temperatura influem decisivamente na velocidade de hidrólise.

A baixa velocidade de degradação desta classe de compostos, devido à estabilidade das ligações P-O é muitas vezes desejável. É graças a tal fato que o DNA e o RNA permitem a perpetuação das espécies. No entanto, a grande estabilidade dos ésteres fosfóricos possui também um lado indesejável e preocupante. Pesticidas e inseticidas, além de diversos agentes tóxicos são resistentes à ação da água, solo e ar, permanecendo potencialmente ativos por longos períodos, o que os torna uma ameaça à saúde de plantas, animais e principalmente do ser humano. O problema ainda é agravado pela fácil disseminação desses compostos através de rios, lagos, e solos, podendo trazer sérios problemas ao ecossistema. Com base nessas informações, o estudo da hidrólise e destruição de ésteres de fosfato é de fundamental importância para a compreensão do mecanismo de degradação dos mesmos, o que pode ser uma alternativa para evitar e prevenir problemas ambientais e de saúde. Existem algumas alternativas para detoxificação de ésteres fosfóricos, tais como incineração, e o uso de reações químicas, as quais englobam a oxidação e a degradação utilizando certos metais ou nucleófilos.¹

Sendo os ésteres fosfóricos, uma classe de compostos responsáveis pela vida, mas também por danos à saúde e ao ambiente, o presente trabalho tem como foco a compreensão das reações que envolvem a quebra das ligações que constituem os ésteres fosfóricos. As reações estudadas envolvem além da hidrólise, a substituição nucleofílica utilizando nucleófilos de efeito α

1.2 As Reações de Substituição Nucleofílica em Ésteres Fosfóricos

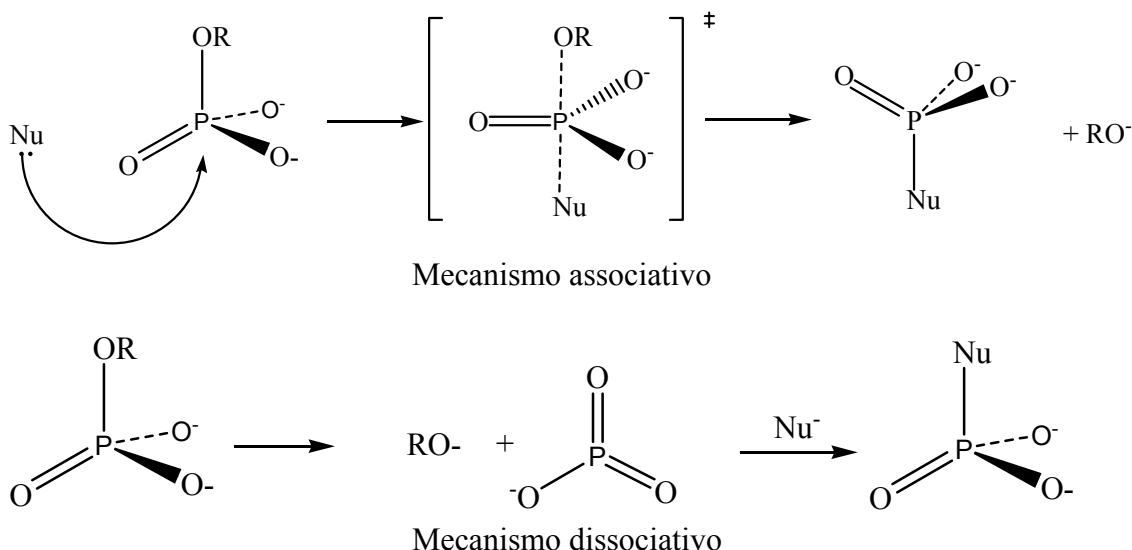
As reações que ocorrem com os ésteres fosfóricos geralmente seguem via mecanismo de substituição nucleofílica, no qual o nucleófilo pode atacar dois centros diferentes. No primeiro, o nucleófilo ataca o grupo R ligado ao oxigênio, com a quebra da ligação C-O. No segundo, o ataque ocorre no átomo de fósforo, onde a ligação que se quebra é a P-O e o grupo de saída é o R-O⁻, como está demonstrado no esquema 1:



Esquema 1. Reações de Substituição nucleofílica em ésteres fosfóricos com quebra da ligação R-O (acima) e da ligação P-O (abaixo).

Os mecanismos acima podem ser classificados como S_N2 e competem em $\text{pH} < 1,5$ via S_N2 . O mecanismo S_N1 para estes casos só é observado quando são formados carbocátions estáveis pela quebra da ligação R-O. Em pH superior a 1,5 a clivagem ocorre principalmente pela quebra da ligação P-O, onde o grupo de saída fosfato possui pelo menos uma carga negativa.

Quando o nucleófilo ataca o átomo de fósforo, quebrando a ligação P-O, os mecanismos podem ser dissociativos ou associativos, e são análogos aos mecanismos S_N1 e S_N2 respectivamente, para carbonos tetraédricos (esquema 2 e figura 1).



Esquema 2. Representação dos mecanismos associativo e dissociativo em ésteres de fosfato

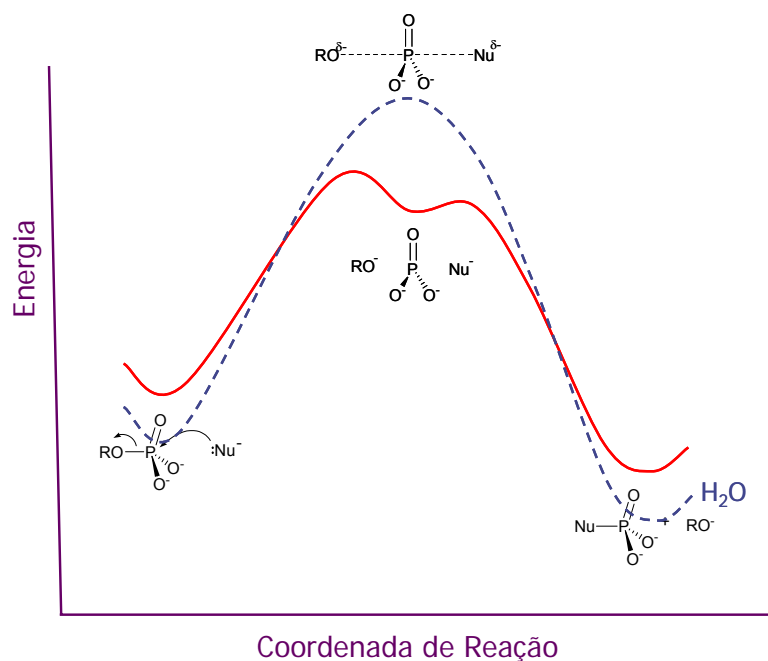
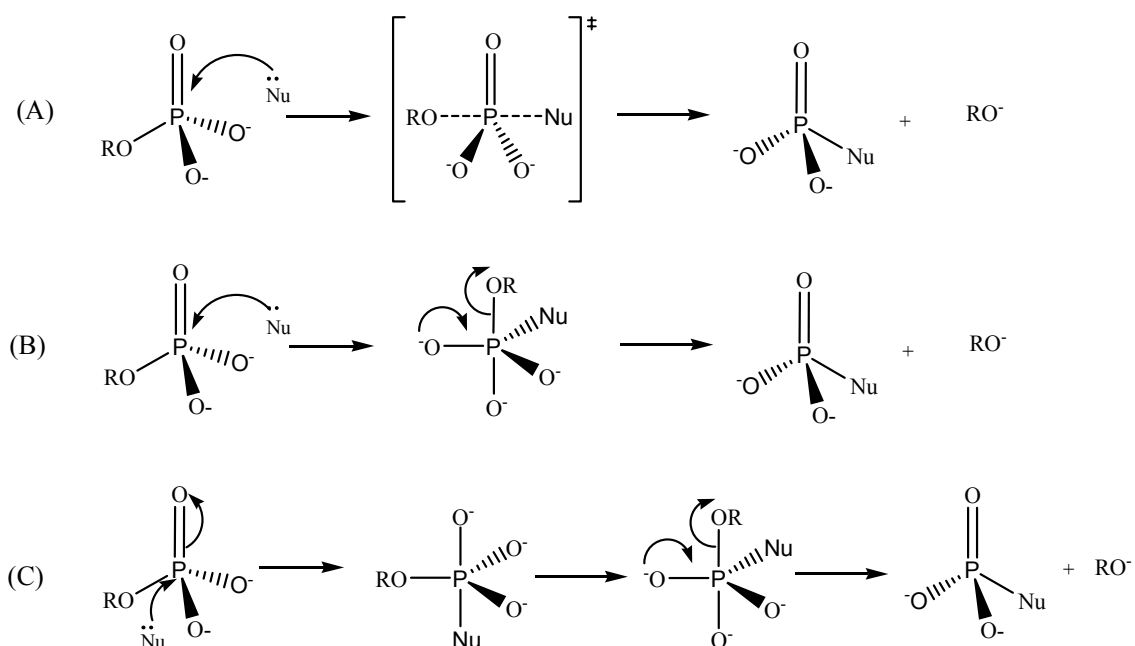


Figura 1. Diagrama de energia para os mecanismos dissociativo vs associativo

O mecanismo associativo para ésteres fosfóricos passando por um estado de transição, pode ser observado pela linha tracejada da figura 1. Este mecanismo recebe a denominação de $S_N2(P)$, mas pode variar, passando por um intermediário ao invés de um estado de transição, ocorrendo hora inversão da configuração (em linha), hora retenção da configuração (adjacente).

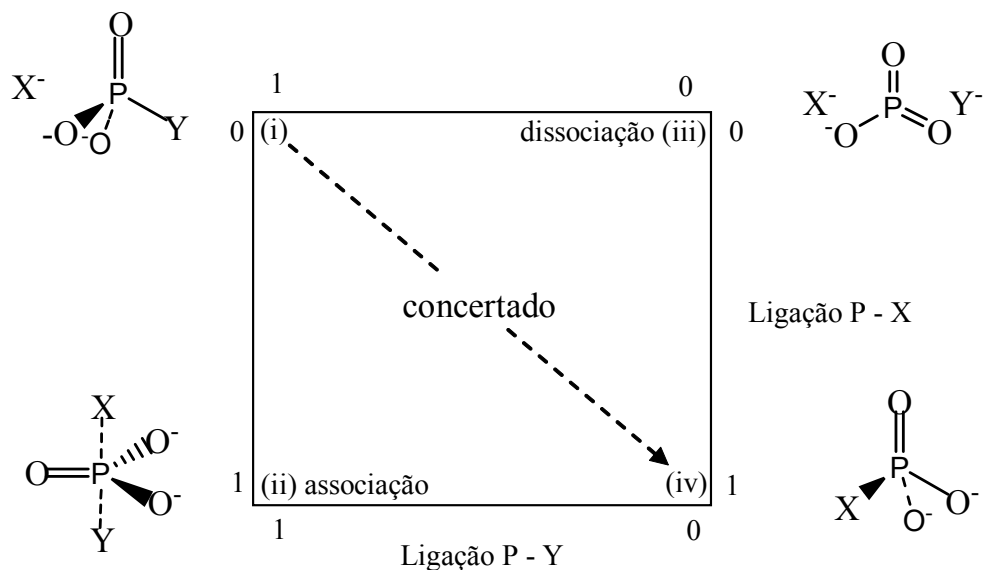


Esquema 3. Mecanismos associativos para ésteres de fosfato

No esquema 3 encontramos diferentes tipos de mecanismos associativos. Em (A) ocorre o ataque nucleofílico em linha e a reação passa por um estado de transição, resultando na retenção da configuração. Em (B) o ataque também ocorre em linha, mas ao contrário de (A), não ocorre formação de um estado de transição, mas sim de um intermediário, que em seguida passa ao produto também com inversão de configuração. Já em (C) ocorre o ataque nucleofílico adjacente, favorecendo a retenção da configuração e o intermediário pentacordenado sofre uma pseudo-rotação para que o grupo de saída fique na posição apical.

É interessante ressaltar que o mecanismo associativo é favorecido quando o nucleófilo e o grupo de saída encontram-se em posições apicais opostas. Esta configuração reduz o impedimento estérico entre grupos vizinhos. Além disso, as ligações apicais são mais fracas que as equatoriais, favorecendo a formação e o rompimento das ligações durante a reação.

Quando se trata de monoésteres e diésteres de ácido fosfórico, podemos ter a forma monoaniônica e dianiônica respectivamente, dependendo do pH do meio reacional. Essas cargas negativas sobre os substratos tendem a conduzir a reação pelo mecanismo dissociativo, pois nesses casos, o ataque do nucleófilo sobre o átomo de fósforo ocorre com maior êxito após a dissociação, a qual diminui a densidade negativa sobre o substrato pela saída de um grupo com carga -1. Se o substrato encontra-se com alta densidade de carga negativa, o processo associativo é dificultado, pois a doação do par eletrônico do nucleófilo para o átomo de fósforo tende a elevar mais ainda a densidade eletrônica sobre o substrato aumentando a barreira de ativação para o processo. No caso dos triésteres, não há formas aniônicas presentes, mesmo em pH mais elevado, o que favorece o mecanismo associativo, pois neste caso, temos uma densidade de carga positiva sobre o átomo de fósforo. Dessa forma, os triésteres em solução tendem a reagir via mecanismo associativo, o que também pode ocorrer no caso dos diésteres. Já os monoésteres possuem uma maior tendência para seguir o mecanismo dissociativo.



Esquema 4. Diagrama de More O'Ferral-Jencks para a transferência do grupo fosforila entre os grupos axiais X e Y.

É difícil afirmar que um processo de hidrólise de um éster de fosfato, por exemplo, siga estritamente um dos dois mecanismos, associativo ou dissociativo. Ao invés disso, seria mais correto afirmar que a reação favorece um ou outro processo, isto é, que ele ocorre seguindo mais um do que outro, dependendo de fatores como a natureza do éster de fosfato, da força do nucleófilo, da qualidade do grupo de saída e do pH da solução.

O gráfico de More O'Ferral-Jencks (esquema 4) mostra os caminhos pelos quais pode ocorrer a substituição nucleofílica sobre o átomo de fósforo. Na linha central, seguindo a seqüência (i,iv), temos o mecanismo concertado, onde a formação da ligação entre o grupo que entra X^- e o átomo de fósforo acontece na mesma intensidade em que existe a quebra da ligação entre o grupo abandonador Y^- e o mesmo átomo de fósforo. O processo associativo segue a seqüência (i, ii e iv), enquanto que o processo dissociativo segue a seqüência (i, iii e iv). Uma reação específica de substituição nucleofílica sobre os ésteres fosfóricos pode desviar da linha do caminho concertado mais para uma ou outra borda do diagrama, dependendo das condições da reação.

1.3 Triésteres fosfóricos e derivados: Agentes Neurotóxicos

É no mínimo curioso que enquanto os di e monoésteres fosfóricos sejam abundantes e vitais para os seres vivos, os triésteres fósforicos não tenham sido identificados em sistemas biológicos. Talvez seja devido ao fato de que os triésteres fosfóricos e derivados muitas vezes possuam uma ação tão nociva e danosa aos organismos vivos, sendo esta ação fatal em alguns casos. A alta toxicidade desta classe de compostos chamou a atenção dos químicos que passaram a pesquisar e logo sintetizar diversos produtos, principalmente para a produção de inseticidas e pesticidas, os quais viriam a dar um grande impulso à produção agrícola. Infelizmente, um grande número de acidentes tem ocorrido devido ao uso incorreto de defensivos agrícolas desta classe, pois muitos triésteres fosfóricos e demais derivados orgânicos do ácido fosfórico além de venenosos, possuem penetração cutânea, em maior ou menor extensão.

Muitos triésteres fosfóricos e derivados são inibidores da enzima acetilcolinesterase, uma enzima que catalisa a hidrólise do neurotransmissor acetilcolina. Na ausência da acetilcolinesterase, a acetilcolina liberada termina por se acumular na região da sinapse nervosa, impedindo a comunicação entre as células nervosas, o que provoca um colapso do sistema nervoso central ocasionando perda da coordenação muscular, convulsões, parada muscular e cardio-respiratória seguida de morte⁶.

No Brasil, no início dos anos 50, a introdução de inseticidas organofosforados para substituir o uso do DDT, veio acompanhada de um método inadequado de preparação. Foi ensinado que para misturar o DDT, formulado como pó solúvel na água, o agricultor deveria usar o braço, com a mão aberta girando meia volta em um e outro sentido, para facilitar a mistura. Como o DDT tem uma dose letal alta e um grande efeito cumulativo, somente cerca de 10 a 15 anos depois os problemas de saúde apareciam. Contudo, quando o agricultor tentava repetir a técnica com o Paration, primeiro organofosforado introduzido no Brasil, os efeitos eram instantâneos e muitas vezes a pessoa acabava vindo a óbito; fato que se repetiu em diversas regiões do país⁷. Também na década de 50, outro organofosforado que viria para

substituir o DDT foi o malathion, desenvolvido pela American Cyanamid Company, conhecido por alguns como Malatião e por outros como o "mata-sogras". Este composto é ainda hoje usado e comercializado como inseticida⁸.

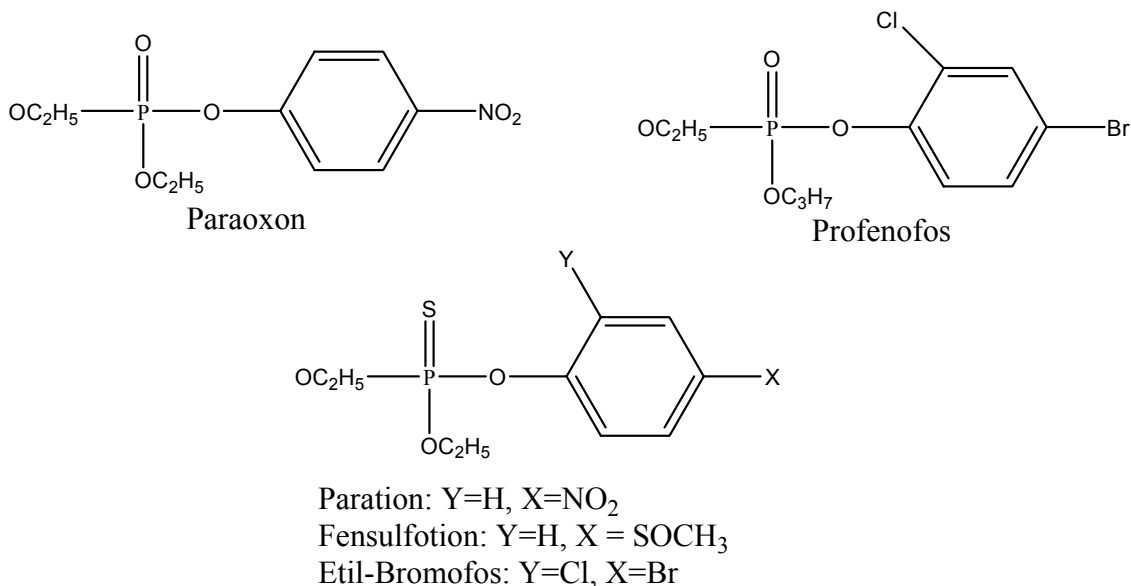


Figura 2. Estruturas de alguns inseticidas e pesticidas de uso comercial

Atualmente, alguns pesticidas e inseticidas encontram-se comercialmente disponíveis, como aqueles mostrados na figura 2. O Paraoxon e o Profenofos são triésteres fosfóricos, enquanto que o Fensulfotion, o Etil-Bromofos e o Paration são derivados desta classe apenas pela substituição do átomo de oxigênio do grupo fosforila por um átomo de enxofre. O Paration possui uma tolerância é de 0,1 mg/m³ ao ar, tem grande penetração cutânea e assim como o DDT exibe efeitos cumulativos, ainda que em menor intensidade. Em particular, o enxôfre torna a molécula muito mais estável quanto à hidrólise. O paration apresenta uma dose letal para o homem de 300 mg/pessoa, quando ingerido por via oral⁹.

Outro inseticida muito importante é o Malathion, também derivado de um triéster fosfórico. O Malathion é não aromático e derivado do ácido succínico. Este, em especial, não afeta mamíferos diretamente por contato, tendo uma tolerância maior que o paration: 15 mg/m³ ao ar.

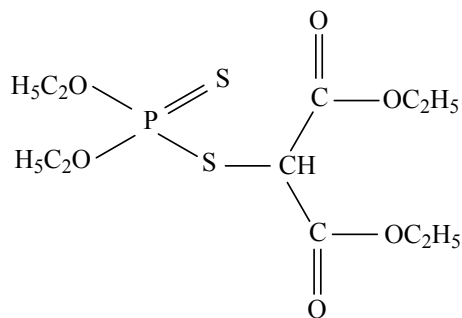


Figura 3. Estrutura do inseticida malathion

O malathion age por inibição da acetilcolinesterase, num processo que é reversível para doses sub-letais. Produz como efeitos bronco-constricção, suor, salivação e outras secreções glândulares, anorexia, náusea, vômito, diarréia, constricção muscular, convulsão, paralisia da respiração. Embora estes efeitos sejam reversíveis, o paciente precisa de alguns dias para se recuperar.

Também patenteado pela American Cyanamid Company, outro inseticida muito empregado é o temephos, ou quimicamente: O,O,O',O'-tetrametiléster do ácido O, O' - (tiodi - 4,1 -fenilano) – fosforotióico, que possui uma estrutura mais complexa. Com um ponto de fusão de 30 °C, é insolúvel em H₂O e apresenta uma dose letal, para ratos, de 8600 mg/kg nos machos e 13000 mg/kg para fêmeas. Como inseticida é aplicado na concentração de 0,1 ppm.

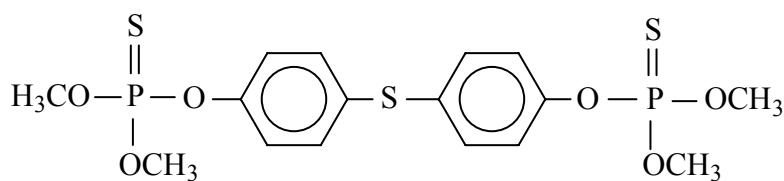


Figura 4. Estrutura do temephos: O,O,O',O'-tetrametiléster do ácido O, O' - (tiodi - 4,1 -fenilano) – fosforotióico.

Infelizmente, o desenvolvimento de gases de guerra está intimamente ligado ao desenvolvimento dos inseticidas. Em 1936, a I.G. Farben, na Alemanha, procurando inseticidas mais eficientes, descobriu dentro dos organofosforados algumas das substâncias mais conhecidas como gases de guerra, o Tabun e o Sarin. Estava surgindo uma nova classe de armas químicas, a dos gases neurotóxicos, muito mais eficazes e letais que os

agentes asfixiantes utilizados até então, como o gás cloro e o gás mostarda, este último utilizado pela Alemanha em 1915, durante a primeira guerra mundial¹⁰. Os primeiros agentes neurotóxicos desenvolvidos na Alemanha são conhecidos como agentes tipo G (Figura 5).

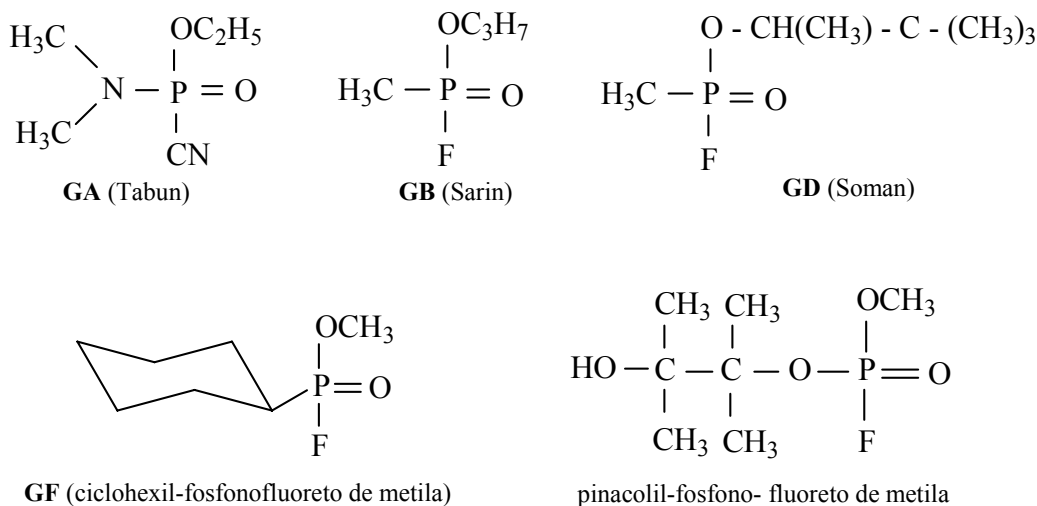
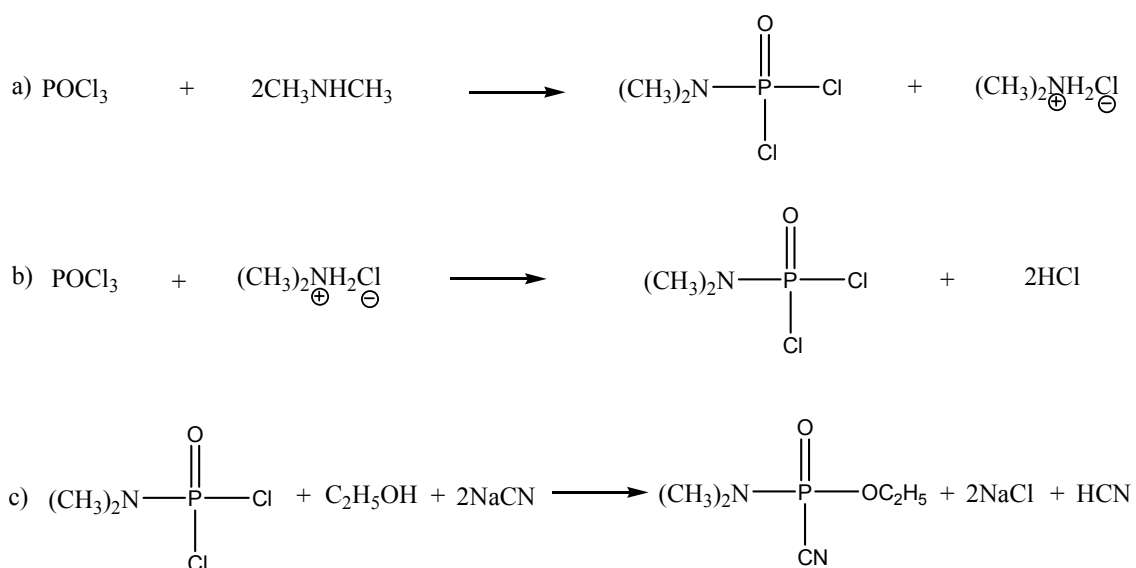


Figura 5. Estrutura de agentes neurotóxicos do tipo G

O Tabun (dimetilfosforamidocianato de etila), foi descoberto em dezembro de 1936 por Gerhard Schrader, um cientista alemão envolvido na pesquisa de novos inseticidas. Na nomenclatura do exército norte-americano esta substância é conhecida como agente GA. Pode ser sintetizado por um processo que envolve duas etapas (esquema 5): a primeira é a síntese da dimetilfosforamida (a e b) e a segunda a sua esterificação (c).



Esquema 5. Rota sintética para a produção do GA (Tabun)

Para fins bélicos, o Tabun, ou GA, é 4 vezes mais eficiente que o gás mostarda como gás de guerra, por ser muito mais tóxico do que o fosgênio (COCl_2) e somente ligeiramente perceptível aos sentidos humanos. Seus potenciais militares foram rapidamente reconhecidos. É destruído por NaOCl mas forma como produto cloreto de cianogênio que, por sua difícil retenção por carvão ativo, é na maioria das vezes tão nocivo quanto o próprio tabun. Não apresenta grande ação cutânea. O inativador mais recomendado é uma solução alcalina de carbonato de sódio.

O Sarin (metilfosfonofluoreto de isopropila) não tem grande ação cutânea, mas apresenta uma dose letal de $\text{LD}_{50} = 100 \text{ mg}\cdot\text{min}/\text{m}^3$. Na síntese do Sarin o problema mais sério é a corrosão. Algumas décadas atrás, as diversas partes da planta industrial, isto é, reatores, encanamento e vasos precisavam ser revestidos de prata para evitar a corrosão rápida. Hoje em dia, nos EUA, se usam encanamentos de plástico. Já no final da 2ª guerra os alemães possuíam duas plantas com capacidade de produção de 600 ton/mês de sarin

O Soman (metilfosfonofluoreto de (3,3- dimetil 2- butil)) tem um ponto de ebulição de $167 \text{ }^\circ\text{C}$, uma densidade de $1,026 \text{ g}/\text{cm}^3$ e uma volatilidade de $3000 \text{ mg}/\text{m}^3$ a $20 \text{ }^\circ\text{C}$. Não apresenta grande ação cutânea, e tem uma LD_{50} igual a $70 \text{ mg}\cdot\text{min}/\text{m}^3$.

Durante a década de 1950 a Imperial Chemical industries (ICI) na Inglaterra aperfeiçoou os gases neurotóxicos, lançando os chamados Agentes V, de ação mais persistente e toxicidade superior aos do tipo G, possuindo doses letais muito baixas.

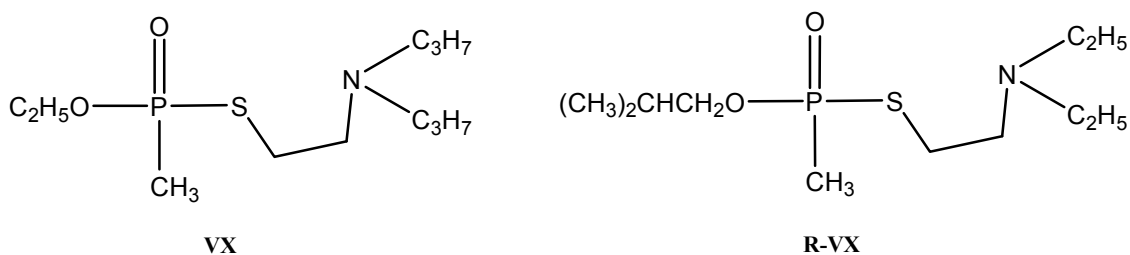


Figura 6. Estruturas de agentes neurotóxicos do tipo V

Os agentes neurotóxicos de classe V podem ser extremamente letais. O VX é um líquido de volatilidade igual a 10 mg/m³ que pode ser disperso como aerossol, apresenta grande ação cutânea e a quantidade de 1 mg pode ser suficiente para provocar a morte. Como sua volatilidade é semelhante àquela de óleos de motores, contaminará o chão e as superfícies. Aplicado diretamente sobre a pele pode incapacitar e matar em pequenas quantidades (15 mg/pessoa). Tanto o VX, quanto o R-VX existem estocados em larga escala, o VX, com milhares de toneladas nos Estados Unidos e o R-VX, (Russian-VX) na Rússia^{11,12}.

Tabela 1. Propriedades de alguns agentes neurotóxicos usados como armas químicas

Gases Neurotóxicos	PF (°C)	Volatilidade(20°C mg/m³)	LD₅₀ (mg.min/m³)
GA (Tabun)	-50	400	400
GB (Sarin)	-56	12100	100
GD (Soman)		3000	70
VX	-51	10	36

1.4 Detoxificação química

Existe uma grande preocupação com os riscos de estocagem e possíveis usos de agentes neurotóxicos. Mesmo o emprego de pesticidas pode ser perigoso quando sua aplicação, armazenamento ou manipulação não forem seguidos corretamente. Por possuírem uma certa estabilidade química, os triésteres fosfóricos e derivados podem ser resistentes a hidrólise e persistir no meio ambiente, sendo disseminados até atingirem animais e pessoas. O ponto crítico e de maior preocupação é certamente voltado para a questão dos organofosforados usados como armas químicas. A incineração é uma das alternativas mais simples para destruição destes compostos, mas muitas vezes gera produtos ainda tóxicos e que precisam de tratamento, elevando a

complexidade e o custo do processo. Diversas reações químicas podem ser empregadas para a detoxificação, mas necessitam ser viáveis, ou seja, os reagentes empregados devem ser estáveis, baratos e de baixa massa molar¹³.

As reações de oxidação e substituição nucleofílica são bastante eficientes na detoxificação. A hidrólise é a reação mais simples, onde o íon HO^- age como nucleófilo na reação de substituição nucleofílica atacando o átomo de fósforo. No entanto, alguns compostos possuem solubilidade limitada em meio básico, como o VX, que reage lentamente com o íon hidróxido e produz um subproduto altamente tóxico e estável, o ácido tióico. A oxidação é um meio eficaz, mas possui algumas desvantagens, sendo que a principal é que os oxidantes empregados são instáveis e se decompõe rapidamente, como no caso dos peróxidos. Atualmente, o uso de nucleófilos de baixo peso molecular com efeito α tem se mostrado uma alternativa atraente para degradação dessas estruturas¹⁴.

1.5 Os nucleófilos de efeito α

Nucleófilos detentores de efeito α tem mostrado uma grande efetividade na degradação de ésteres fosfóricos. Além de possuírem certa estabilidade, nucleófilos desta natureza apresentam uma nucleofilicidade acentuada em relação aos nucleófilos convencionais. O efeito α consiste no aumento da reatividade de nucleófilos que possuem pares de elétrons livres sobre o átomo ligado ao centro nucleofílico, quando comparados a um nucleófilo normal de mesma basicidade. O comportamento desta classe de nucleófilos foi investigada primordialmente por Edwards e Pearson¹⁵. A origem do efeito α apresentado por certos nucleófilos ainda não está totalmente esclarecido, consistindo num desafio contínuo para os pesquisadores. Algumas espécies detentoras do efeito α são a hidrazina, os ácidos hidroxâmicos, os íons nitrito e sulfito, as oximas, o ânion hipoclorito e as hidroxilaminas.

Nucleófilos tipo $\ddot{X}-\ddot{Y}$

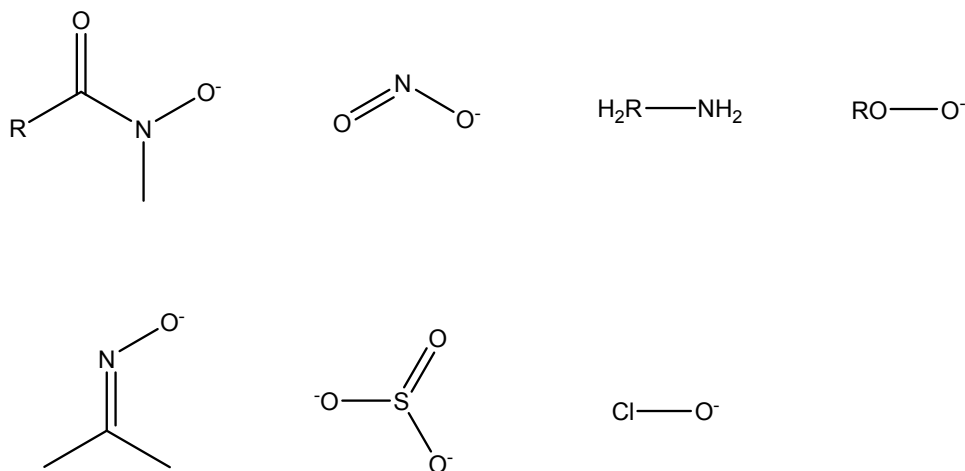


Figura 7. Exemplos de espécies que apresentam efeito α quando atuam como nucleófilos

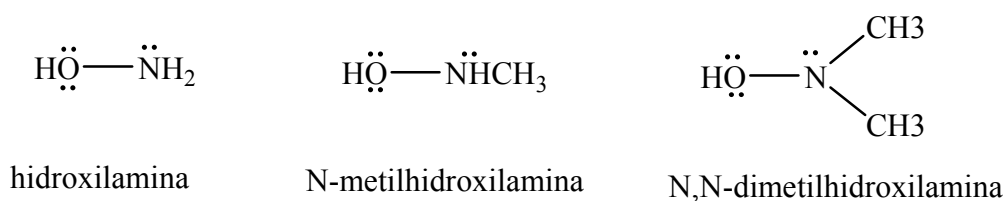


Figura 8. Estruturas moleculares da hidroxilamina e seus derivados N-metilados. As hidroxilaminas também são α -nucleófilos e possuem baixo peso molecular.

1.6 Catálise Intramolecular

As reações intramoleculares ocorrem entre grupos reativos próximos ligados na estrutura de uma mesma molécula e diferem das reações intermoleculares que ocorrem entre grupos reativos de moléculas diferentes. Em geral, as reações intramoleculares são mais rápidas que as reações intermoleculares, devido a fatores como proximidade dos grupos reacionais, dessolvatação, interações entre ligantes, tensão angular e estérica, entre outras. As reações intramoleculares são modelos conceitualmente simples e por isso têm sido muito estudadas para melhor compreender o alto poder catalítico das enzimas em sistemas biológicos.

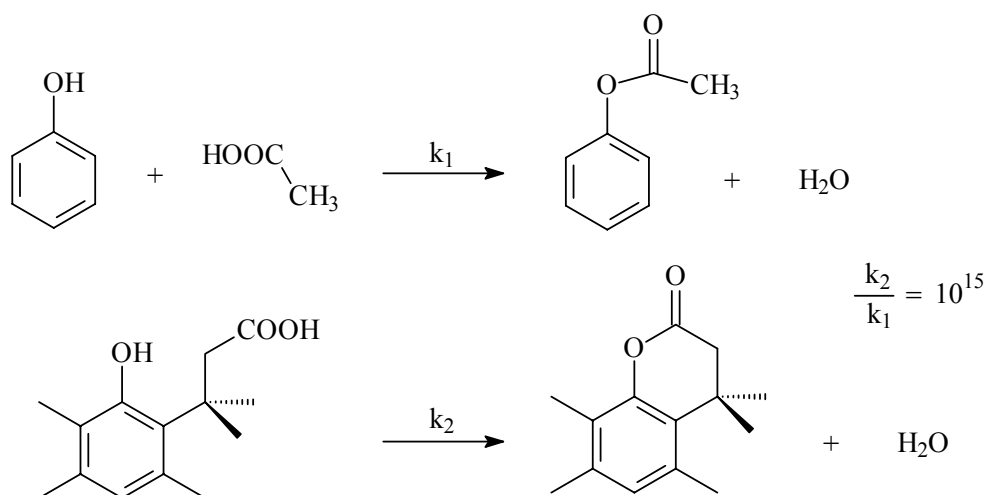
Existem teorias que relacionam a catálise intramolecular com a catálise enzimática que basicamente surgiram de estudos de reações intramoleculares, como a lactonização e a hidrólise de ésteres e amidas. Dentre os diferentes modelos propostos, encontram-se a molaridade efetiva, o controle estereopopulacional, o direcionamento dos orbitais e a teoria espaço-temporal.

Nas reações bimoleculares, segundo W. P. Jencks, a entropia é diminuída quando se forma o estado de transição (ET), já que diminui-se o número de espécies independentes no meio reacional provocando a perda de graus de liberdade translacionais e rotacionais. Esta perda de entropia não ocorre em reações intramoleculares ou no sítio ativo de uma enzima, explicando assim o alto valor das constantes de velocidade.¹⁶

Uma maneira bastante simples de visualizar o efeito da catálise intramolecular é compará-la com uma reação intermolecular, através do conceito de molaridade efetiva (ME), introduzido por Kirby, onde o valor de ME é calculado pela razão entre a constante de velocidade de primeira-ordem (reação intramolecular) com a constante de velocidade de segunda-ordem (reação intermolecular), obtida de reações que seguem o mesmo mecanismo e com as mesmas condições reacionais (equação 1).

$$ME = \frac{k_{\text{intramolecular}} (\text{s}^{-1})}{k_{\text{intermolecular}} (\text{M}^{-1} \text{s}^{-1})} \quad (1)$$

A Molaridade Efetiva indica a concentração de catalisador (nucleófilo ou eletrófilo), necessário para que a velocidade de reação bimolecular seja igual a intramolecular. Um exemplo bem conhecido é a reação de esterificação realizada por Fersht e Kirby¹⁷, a qual envolve a reação entre um fenol e um ácido carboxílico (esquema 6), onde a velocidade da reação intramolecular é 10^{15} vezes maior que a reação bimolecular.

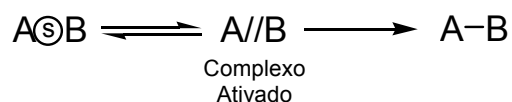


Esquema 6. Reações entre fenol e ac. carboxílico. Reação intermolecular (acima) e intramolecular (abaixo). $k_2/k_1 = 10^{15}$

Milstien e Cohen propuseram a teoria de Controle Estereopopulacional, ligada ao aumento da concentração do conformero mais reativo de uma molécula. Assim, a rigidez conformacional pode ajudar explicar o aumento da velocidade, uma vez que impõe ao substrato uma conformação específica perfeitamente adequada para a catálise, através de ligações de hidrogênio, atração e repulsão eletrostática e de van der Waals, entre outras.¹⁸

Na teoria de direcionamento de orbitais, Koshland sugere que a alta velocidade das reações catalisadas por enzimas está diretamente ligada ao perfeito direcionamento dos ângulos dos orbitais de grupos. Um desvio nesses ângulos ocasionaria uma diminuição na velocidade da reação¹⁹.

A Teoria Espaço-Temporal, proposta por Menger²⁰, está ligada ao processo de dessolvatação, onde o aumento da velocidade em reações intramoleculares e enzimáticas é proporcional ao tempo em que dois grupos funcionais A e B permanecem próximos a uma distância tal que impede que as moléculas de solvente estejam entre os grupos reativos. Este postulado está representado no esquema 7, em que mostra os reagentes separados por uma molécula de solvente em equilíbrio com um complexo ativado. O complexo ativado apresenta uma distância AB crítica sem a presença de moléculas de solvente entre eles, e assim pode reagir rapidamente levando a formação dos produtos.



Esquema 7. representação da teoria do espaço-temporal pela dessolvatação entre os grupos A e B para formar o complexo ativado e em seguida o produto A-B.

A catálise intramolecular também pode ocorrer pela presença de uma ligação de hidrogênio que pode estar conjugada intramolecularmente entre dois sítios da mesma molécula. Os dois centros nucleofílicos retêm o hidrogênio fortemente, funcionando como uma espécie de “esponja de prótons”, diminuindo a energia do substrato. Kirby observou que na hidrólise do 8-*N,N*-dimetilamino-1-metoximetoxinaftaleno (MMA) a velocidade de reação é superior a hidrólise bimolecular do grupo cetral na ordem de 10^6 vezes²¹.

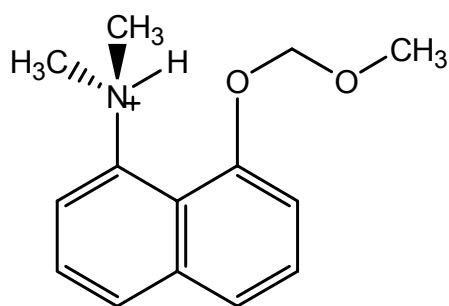
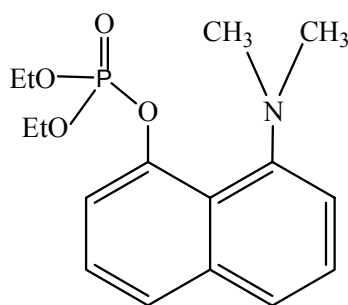


Figura 9. estrutura do dimetilamino-1-metoximetoxinaftaleno (MMA) protonado. O hidrogênio “preso” à molécula é compartilhado em ponte pelos átomos de N e O.

2. OBJETIVOS E JUSTIFICATIVA

Devido à importância e à necessidade do estudo de meios para a detoxificação de organofosforados de alta toxicidade, faz-se necessário um modelo de degradação de triésteres fosfóricos, uma vez que pesticidas, bem como agentes neurotóxicos usados como armas químicas possuem estruturas dessa natureza se não muito próxima às mesmas. De modo a desenvolver um modelo para a degradação de triésteres fosfóricos, selecionamos o composto 8-(dimetilamino)-1-naftil-dietilfosfato, um triéster de fosfato cuja hidrólise é catalisada pelo grupo dimetilamônio, com uma aceleração de até 10^6 vezes quando comparada com o dietil éster do 1-naftil-fosfato²².



8-(dimetilamino)-1-naftil-dietilfosfato

Figura 10. estrutura do 8-(dimetilamino)-1-naftil-dietilfosfato.

A aceleração da reação está ligada ao efeito de catálise intramolecular que ocorre quando o grupo dimetilamônio encontra-se protonado, melhorando a qualidade do grupo de saída na substituição nucleofílica. A participação do grupo dimetilamônio na reação pode ser identificada estudando o perfil de velocidades em diferentes valores de pH. Assim, será estudada a cinética de degradação do triéster, em função de pH e temperatura, utilizando nucleófilos de efeito α como hidroxilamina, N-metilhidroxilamina e N,N-dimetilhidroxilamina. Espera-se um aumento na cinética da reação de substituição nucleofílica entre as hidroxilaminas e o triéster quando comparados com outros nucleófilos não detentores de efeito alfa, ou simplesmente quando a reação de substituição é comparada com a hidrólise.

2.1 Objetivos Específicos

- Estudar a cinética das reações de substituição nucleofílica entre o 8-(dimetilamino)-1-naftil-dietilfosfato e os α -nucleófilos (NH_2OH , MeNHOH e Me_2NOH)
- Verificar o efeito α das hidroxilaminas, comparando-as com nucleófilos de mesma basicidade.
- Obter os parâmetros termodinâmicos para as reações estudadas
- Verificar o efeito do solvente DMSO sobre a reação com hidroxilamina
- Verificar o comportamento da reação de hidrólise na região ácida

3. PARTE EXPERIMENTAL

3.1 Materiais e equipamentos

O triéster 8-(dimetilamino)-1-naftil-dietilfosfato foi sintetizado pelo grupo do Professor Anthony J. Kirby conforme descrito²² e gentilmente cedido ao nosso grupo de pesquisa. As hidroxilaminas em suas formas hidroclicadas, bem como os sais inorgânicos e os reagentes usados para o preparo dos tampões estavam disponíveis comercialmente em alta pureza (Sigma-Aldrich).

Os espectros de UV/Vis e os dados cinéticos foram obtidos em um espectrofotômetro VARIAN modelo CARY 50, acoplado a um microcomputador, contendo um sistema de aquisição e tratamento de dados cinéticos CARY WINUV 3.00. Foram utilizadas celas de quartzo de 3 mL de capacidade e 1 cm de caminho ótico. O espectrofotômetro é acoplado a um banho termostático MICROQUÍMICA, modelo MQBTC 99-20 para controle de temperatura.

As medidas de pH nos procedimentos cinéticos foram feitas em um pHmetro digital HANNA modelo pH 200, calibrado previamente com soluções padrão pHs 4,00, 7,00 e 10,00 (Carlo Erba). As soluções foram tamponadas utilizando tampões previamente preparados conforme os valores de pH de trabalho. A força iônica das soluções foi ajustada em $\mu = 1.0$ com KCl.

A construção dos gráficos e o tratamento de dados foram realizados utilizando o programa microcal origin 7.0 e equações derivadas especificamente para cada caso.

3.2 Cinéticas

As reações foram iniciadas pela adição de 15 μL de uma solução estoque do substrato ($2,5 \times 10^{-5}\text{M}$ em acetonitrila) a 3 mL da mistura reacional (solução aquosa contendo um excesso do nucleófilo (igual ou superior a 0,1M) para assegurar uma condição cinética de primeira ordem em relação ao substrato. As reações foram realizadas a diferentes temperaturas, sendo mantidas a 60,0°C, 70,0°C e 80,0°C pelo tempo mínimo de cinco meias-vidas, sendo

acompanhado o desaparecimento do 8-(dimetilamino)-1-naftil-dietilfosfato em 330nm. O pH da mistura reacional foi medido ao fim de cada experimento, usando pHmetro digital HANNA modelo pH 200. As constantes de primeira-ordem observadas (k_{obs}) foram calculadas por regressão não-linear pelo método dos mínimos quadrados do gráfico da absorbância vs o tempo, obtido pelo programa de cinética do Cary 50. Os coeficientes de correlação obtidos foram sempre iguais ou melhores que 0.998. As constantes de velocidades de segunda ordem aparentes foram determinadas por regressão linear da inclinação dos gráficos das constantes de velocidade de primeira-ordem observadas contra a concentração dos nucleófilos (hidroxilaminas). As soluções das hidroxilaminas foram preparadas a partir de suas formas hidroclicóricas e tamponadas utilizando tampões adequados, ou foram parcialmente neutralizadas ($pH=pK_a$) com solução de NaOH previamente padronizada. Os demais tampões usados estão listados na tabela 2. Para as reações em DMSO, o solvente foi previamente tratado e purificado por destilação à pressão reduzida na presença de peneira molecular para a remoção da água residual, conforme descrito na literatura.

Tabela 2. tampões usados nas reações de degradação do triéster em concentração de 0,01M em diferentes valores de pH.

FAIXA DE pH	TAMPÃO
<2	KCl/HCl
2.0-3.5	cloroacetato
3.0 – 4.0	formiato
4.0 – 5.5	acetato
5.5 – 7.0	fosfato
7.0-9.0	bis-Tris
8.0 -9.0	borato

A variação espectral observada na reação do triéster $1H^+$ com nucleófilos (figura 11) indica que o produto da reação é aquele que resulta do ataque nucleofílico ao centro de fósforo, formando-se o 8-dimetilamino-1-naftol e $Nu-PO(OEt)_2$. Conforme discutido para outros ésteres semelhantes, as hidroxilaminas utilizam como centro nucleofílico o átomo de oxigênio²³. Com isso, obtêm-se o produto com o oxigênio ligado diretamente ao fósforo (figura 12). O espectro da figura 11 mostra ainda que para o comprimento de onda de

295 nm, as absorvidades molares do produto e do reagente são iguais, o que caracteriza o ponto isobéptico da reação.

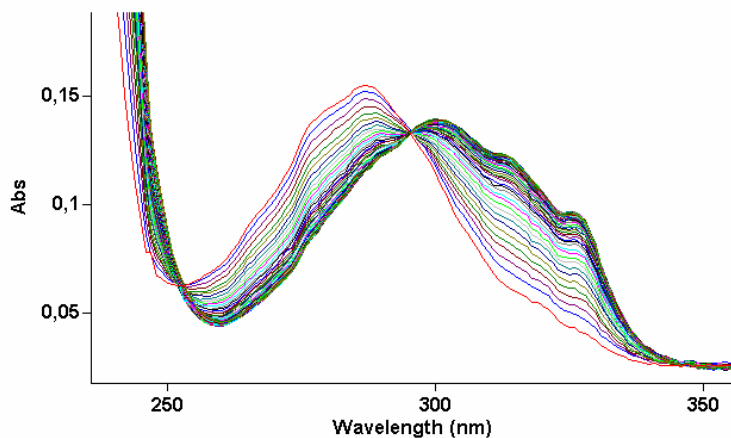


Figura 11. Espectro típico da degradação do 8-(dimetilamino)-1-naftil-dietilfosfato em solução de hidroxilamina 0,5M. pH = 2,87. T= 60°C e $\mu = 1$. O ponto isobéptico está situado em 295 nm.

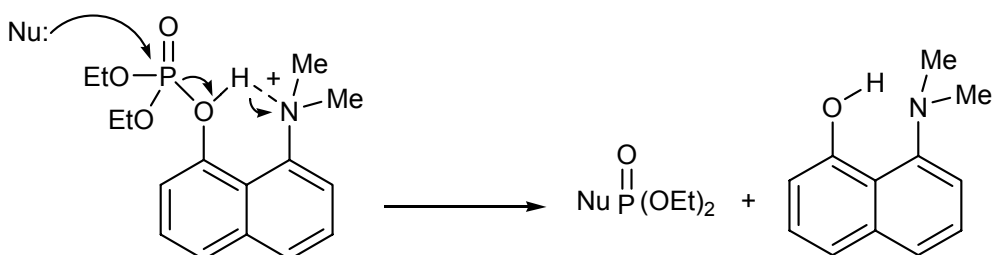


Figura 12. Reação de substituição nucleofílica para a forma protonada do triéster 8-(dimetilamino)-1-naftil-dietilfosfato ($1H^+$). Nu: representa as hidroxilaminas estudadas, e possuem o oxigênio como centro nucleofílico.

4. RESULTADOS E DISCUSSÕES

4.1 Cinética de degradação do 8-(dimetilamino)-1-naftil-dietilfosfato

A figura 13 mostra as constantes de velocidade de primeira ordem da reação do 8-(dimetilamino)-1-naftil-dietilfosfato com água e solução de hidroxilamina 0,5 M. O experimento mostra que para $\text{pH} > 2.0$, observa-se que a constante de velocidade para a reação do triéster com hidroxilamina é superior àquela da reação de hidrólise. Em $\text{pH} < 2.0$, a reação de hidrólise do triéster passa a ser a reação observada e a reação com hidroxilamina não é mais observada devido à protonação da mesma, que assim perde sua reatividade. Nesta região observamos a convergência dos dados experimentais com aqueles descritos para a reação de hidrólise.

Na reação de hidrólise, o perfil obtido por Kirby e colaboradores revelou uma região independente do pH, na qual k_{obs} é máximo e constante em pH abaixo de 4²². Tal evidência, incluída para fins comparativos na figura 13, reflete o fato de que a espécie protonada do triéster (1H^+), que possui $\text{p}K_a$ aparente de 4,63 a 60°C passa a ser a espécie reativa na reação. No caso da reação com hidroxilamina observa-se um perfil na forma de sino, onde o valor de k_{obs} máximo depende da presença simultânea da forma 1H^+ e da hidroxilamina não protonada. Em pHs maiores, a concentração de 1H^+ torna-se muito baixa e a reação com a espécie reativa praticamente não é mais observada.

Para efeito de comparação, o estudo também foi realizado com solução de imidazol 0,5 M. O imidazol possui um $\text{p}K_a$ de 6,95 a 25°C²⁴ e seu estudo cinético na faixa de pH observada mostra que embora este atue como nucleófilo de forma superior à água, seu poder nucleofílico é bastante inferior ao da hidroxilamina, o que pode ser um indício da ausência do efeito α para este aromático.

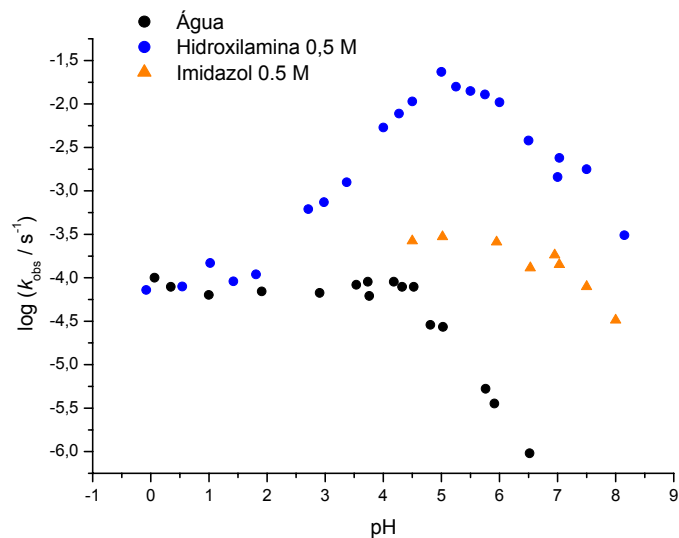


Figura 13. $\log k_{\text{obs}}$ vs pH para degradação do 8-(dimetilamino)-1-naftil-diethylfosfato a 60°C e $\mu = 1$. uso de tampões a 0,01 M.

As Equações 2 e 3 correspondem às equações cinéticas consistentes com os dados observados e foram utilizadas para calcular as curvas teóricas em água e na presença de hidroxilamina, respectivamente, através de ajustes não-lineares.

$$k_{\text{obs}} = k_0 \cdot \chi_{1\text{H}^+} \quad (2)$$

$$k_{\text{obs}} = k_0 \cdot \chi_{1\text{H}^+} + k_2 [\text{Nu}]_0 \cdot \chi_{\text{Nu}} \cdot \chi_{1\text{H}^+} \quad (3)$$

Nas equações acima, k_0 é a constante de velocidade para a hidrólise de **1**, k_2 é a constante de segunda-ordem para a reação com hidroxilaminas, $\chi_{1\text{H}^+}$ e χ_{Nu} são as frações molares da espécie **1H⁺** e do nucleófilo, respectivamente e $[\text{Nu}]_0$ é a concentração inicial do nucleófilo.

Como a reação ocorre em fase aquosa, a degradação do triéster ocorre tanto pela hidroxilamina neutra quanto pela própria água, sendo que sua contribuição deve aparecer na equação cinética de k_{obs} , como mostra o primeiro termo da equação 3. Como estamos interessados na obtenção dos valores de pK_a para a reação e também no valor da constante de segunda ordem, podemos desenvolver a equação 3 para obter k_{obs} em função da

concentração hidrogeniônica da solução e das constantes de dissociação do 8-(dimetilamino)-1-naftil-dietilfosfato e das hidroxilaminas, ao invés das frações molares das espécies.

A fração molar da hidroxilamina livre que aparece na equação 3 é definida como:

$$\chi_{NH_2OH} = \frac{[NH_2OH]}{[NH_2OH]_T} \quad (A)$$

A concentração total de hidroxilamina que aparece no denominador da equação (A) é a soma das concentrações de hidroxilamina na forma livre e na forma protonada:

$$[NH_2OH]_T = [NH_2OH] + [NH_3^+OH] \quad (B)$$

A constante de de dissociação para a hidroxilamina protonada é dada por:

$$K_{a1} = \frac{[NH_2OH] \cdot [H^+]}{[NH_3^+OH]} \quad (C)$$

Rearranjando (B) e (C) e substituindo em (A) encontramos:

$$\chi_{NH_2OH} = \frac{K_{a1}}{[H^+] + K_{a1}} \quad (D)$$

Da mesma forma para o triéster, sua concentração total na solução é dado por:

$$[T]_T = [1] + [1H^+] \quad (E)$$

E a constante de dissociação por:

$$K_{a2} = \frac{[1] \cdot [H^+]}{[1H^+]} \quad (F)$$

Como a fração molar para o triéster é definida por:

$$\chi_{1H^+} = \frac{[1H^+]}{[T]_T} \quad (G)$$

Rearranjando (E) e (F) e substituindo em (G) encontramos:

$$\chi_{1H^+} = \frac{[H^+]}{\kappa_{a2} + [H^+]} \quad (H)$$

Substituindo as frações molares do triéster na forma protonada $1H^+$ e da hidroxilamina na equação 3 teremos então k_{obs} em função das constantes de dissociação da hidroxilamina e do triéster e também das constantes de velocidades para as reações com água (k_0) e hidroxilamina (k_2)

$$k_{obs} = \kappa_2 \cdot \left(\frac{[H^+]}{\kappa_{a2} + [H^+]} \cdot \frac{\kappa_{a1}}{[H^+] + \kappa_{a1}} \right) \cdot [NH_2OH]_0 + \kappa_0 \cdot \frac{[H^+]}{\kappa_{a2} + [H^+]} \quad (4)$$

Portanto, a equação (4) é uma forma expandida da equação (3) que permite calcular o valor de k_{obs} e tem a vantagem de permitir calcularmos os parâmetros cinéticos para a reação de substituição nucleofílica entre o 8-(dimetilamino)-1-naftil-dietilfosfato e a hidroxilamina em solução aquosa. A utilização da equação (4) pode ser generalizada para as reações com N-metilhidroxilamina e N,N-dimetilhidroxilamina, bastando considerar o valor de κ_{a1} como a constante de dissociação da N-metilhidroxilamina ou da N,N-dimetilhidroxilamina no lugar da hidroxilamina. Dessa maneira, através da equação (4), também podemos construir as curvas ajustadas a partir perfis cinéticos experimentais de pH para as reações de $1H^+$ também com todas as hidroxilaminas, obtendo os valores de pK_a e das constantes de segunda ordem para cada caso. A figura 14 reúne os perfis cinéticos da reação do triéster com N-metilhidroxilamina, N,N-dimetilhidroxilamina, hidroxilamina e também o perfil de hidrólise. As curvas são ajustes teóricos das equações (2) e (4). Uma equação idêntica pode ser utilizada para os ajustes teóricos da reação do imidazol, utilizando como pK_{a1} a constante de dissociação do íon imidazólio (figura 13).

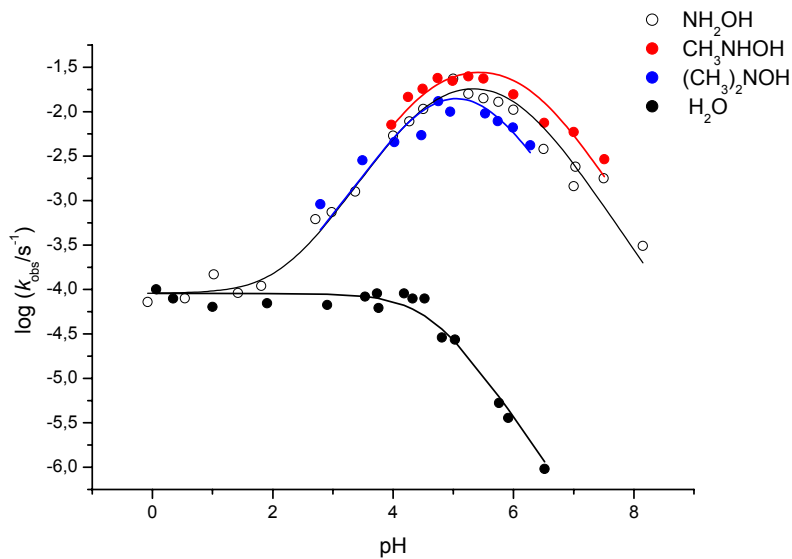


Figura 14. $\log(k_{\text{obs}})$ vs. pH para a reação do triéster com água (●), 0,5 M de NH_2OH (○), 0,5 M de MeNHOH (●) e 0,5M de Me_2NOH (●). $\mu = 1,0$ e $60,0^\circ\text{C}$. As curvas são ajustes teóricos da equação 4

Em 25°C e $\mu = 1$, o pK_a da hidroxilamina é $6,06^{24}$, sendo ligeiramente mais baixo a temperaturas maiores, ele é estimado em $5,64$ a 60°C e $\mu = 1.5$. Dessa maneira em $\text{pH} \sim 6$ encontramos aproximadamente 50% da hidroxilamina na forma livre e 50% na forma protonada. As formas protonadas das hidroxilaminas perdem drasticamente suas nucleofilicidades pela redução da carga efetiva sobre o centro nucleofílico. A cinética então ocorre pela forma neutra, que é a espécie reativa na redução de substituição nucleofílica. Esperaríamos uma velocidade máxima da reação quando somente as espécies reativas tanto do nucleófilo como do substrato estivessem presentes, ou seja, se tivéssemos o triéster completamente protonado (1H^+) juntamente com a hidroxilamina completamente na forma neutra. No entanto, tal fato não pode ser observado, pois o valor do pK_a da hidroxilamina é maior do que o do triéster nas condições do experimento. Como o pK_a do triéster situa-se em $4,63$ e o da hidroxilamina em cerca de $6,00$, devemos então esperar um ponto máximo do gráfico quando o valor de pH está situado entre esses valores de pK_a . Tal valor de fato é evidenciado ao analisarmos o gráfico da figura 14. O mesmo raciocínio vale para as formas metiladas da hidroxilamina, pois as mesmas apresentam valores de pK_a bastante próximos ao da hidroxilamina. A tabela 3

mostra os valores de pK_a para as hidroxilaminas em condições variáveis. Os valores a 25°C são encontrados na literatura²⁴.

Uma alternativa interessante para determinarmos o valor experimental do pK_a é utilizar o experimento cinético, com diversas leituras de pH utilizando a equação 4, que permite determinar os valores de pK_a e da constante de segunda-ordem (k_2). Assim, temos um número satisfatório de parâmetros e os erros experimentais são reduzidos resultando em uma maior exatidão e também precisão, que pode ser visualizada pelos pontos obtidos do gráfico da figura 14. Os valores de pK_a assim obtidos também encontram-se listados na tabela 3.

Tabela 3. Valores de pK_a para as hidroxilaminas a 25 e 60°C

*Valores extraídos da literatura²⁴

**Valores calculados pela equação (6)

	* pK_a (25°C)	** pK_a (60°C)
Hidroxilamina	6,06 ($\mu = 1$)	6,04 ($\mu=1,0$)
N-metilhidroxilamina	5.96 ($\mu = 0$)	6,23 ($\mu=1,0$)
N,N-dimetilhidroxilamina	5.20 ($\mu = 0$)	5,57 ($\mu=1,0$)

Para obtermos os valores de k_2 com uma boa aproximação para as reações estudadas, realizamos um experimento cinético variando a concentração dos nucleófilos. Os resultados obtidos estão representados pelas figuras 15, 16 e 17 que mostram os perfis cinéticos da degradação do triéster pela hidroxilamina, N-metilhidroxilamina e N,N-dimetilhidroxilamina respectivamente. Usando a equação 4, calculamos então os valores de k_2 para cada caso pela inclinação dos gráficos de k_{obs} versus a concentração das hidroxilaminas. Neste experimento, para assegurar que temos as hidroxilaminas 50% na forma livre e 50% na forma protonada (região em que $pH=pK_a$), neutralizamos parcialmente as formas hidroclicóricas com NaOH previamente padronizado com biftalato de potássio (padrão primário).

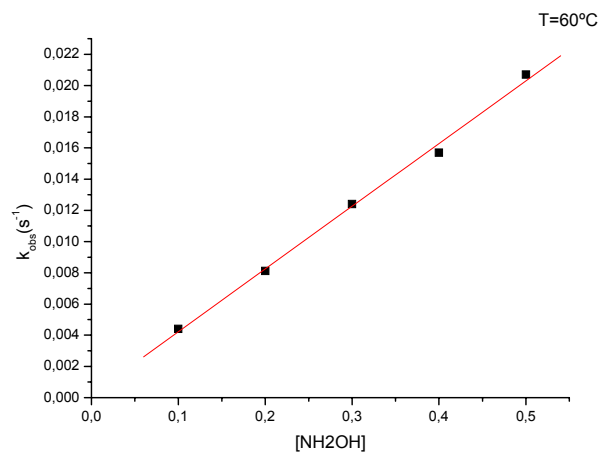


Figura 15. k_{obs} vs $[\text{NH}_2\text{OH}]$ para a degradação do 8-(dimetilamino)-1-naftil-dietilfosfato. $\text{pH}=\text{p}K_a$

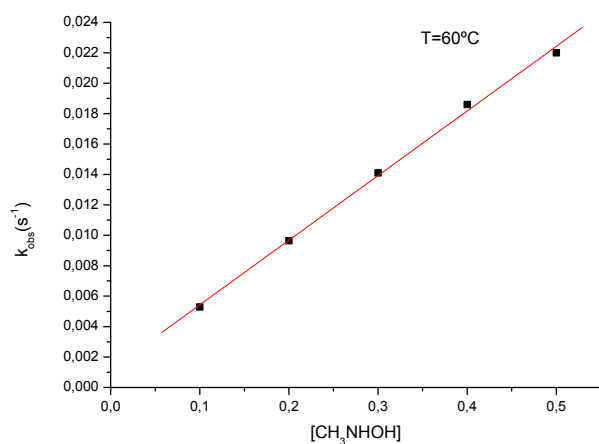


Figura 16. k_{obs} vs $[\text{CH}_3\text{NHOH}]$ para a degradação do 8-(dimetilamino)-1-naftil-dietilfosfato. $\text{pH}=\text{p}K_a$

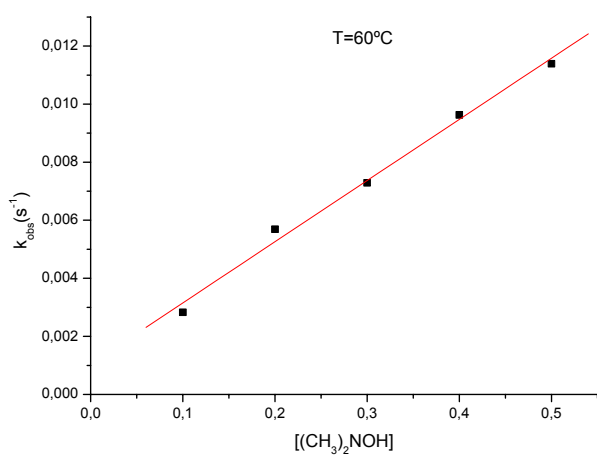


Figura 17. k_{obs} vs $[(\text{CH}_3)_2\text{NOH}]$ para a degradação do 8-(dimetilamino)-1-naftil-dietilfosfato. $\text{pH}=\text{p}K_a$

Os valores das constantes de segunda ordem assim obtidos são uma boa aproximação dos valores reais e foram usados como parâmetros iniciais na equação (4) para o posterior ajuste de seus valores para as reações com hidroxilaminas. O ajuste dos parâmetros foi realizado através do software microcal origin 7.0 que nos forneceu os valores finais de k_2 e pK_a para cada uma das três reações com hidroxilamina e derivados. A tabela 4 mostra os resultados experimentais obtidos utilizando este método. Os demais valores de k_2 e pK_a para oxianions listados na tabela foram determinados por Kirby e colaboradores²².

Tabela 4. Constantes de segunda-ordem para catálise do triéster $1H^+$ por água, oxianions e hidroxilaminas, a 60°C e força iônica 1.0 M.

Nucleófilos	pK_a	$\log (k_2/M^{-1}.s^{-1})$
H ₂ O	-1.74	-5.80
H ₂ PO ₄ ⁻	1.90	-3.82
HCOO ⁻	3.53	-2.69
MeCOO ⁻	4.52	-2.62
HPO ₄ ⁻	6.51	-1.70
NH ₂ OH	6.04	0.125
CH ₃ NHOH	6.23	0,473
(CH ₃) ₂ NOH	5.57	-0.395

Com os valores de k_2 para cada caso, podemos fazer uma correlação de Brønsted, em que os valores de $\log k_2$ são plotados em função dos valores de pK_a das hidroxilaminas nas condições do experimento. O gráfico de Brønsted representado pela figura 18 mostra que a hidroxilamina e seus derivados N-metilados possuem uma reatividade muito superior aos oxianions de mesmo pK_a . Os valores aproximados das relações entre valores de k_2 dos nucleófilos α e aqueles dos nucleófilos oxigenados chegam a 83 vezes no caso da hidroxilamina, 153 vezes para a N-metilhidroxilamina e 31 vezes para a N,N-dimetilhidroxilamina. A alta reatividade observada para as hidroxilaminas é um forte indício da existência do efeito α para estes nucleófilos. A reatividade aumenta proporcionalmente ao aumento da basicidade das hidroxilaminas.

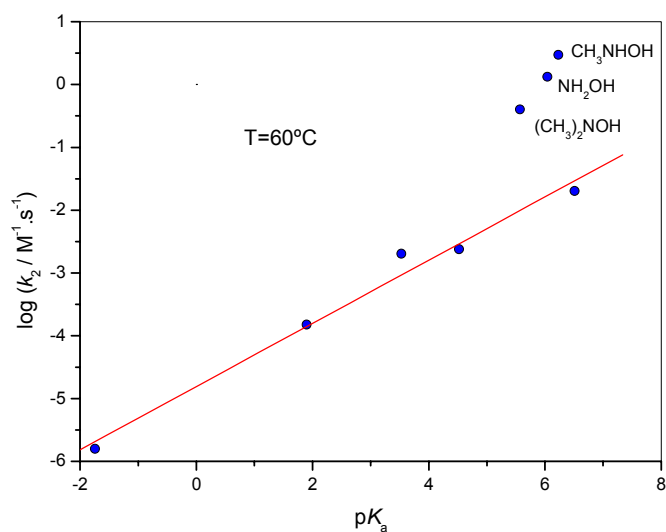


Figura 18. Correlação de Brønsted para catálise pela água, por oxianions (mono e diânions de fosfato, formiato e acetato) e pelas hidroxilaminas para a degradação do triéster $1H^+$. As condições são as mesmas da figura 13.

A inclinação do gráfico fornece os valores de β_{Nuc} para a reação com água e oxianions ($\beta_{Nuc}=0,49$) e também com hidroxilaminas ($\beta_{Nuc}=1,27$) segundo a equação de Bronsted:

$$\log k_2 = \beta_{Nuc} \cdot pK_a + C \quad (5)$$

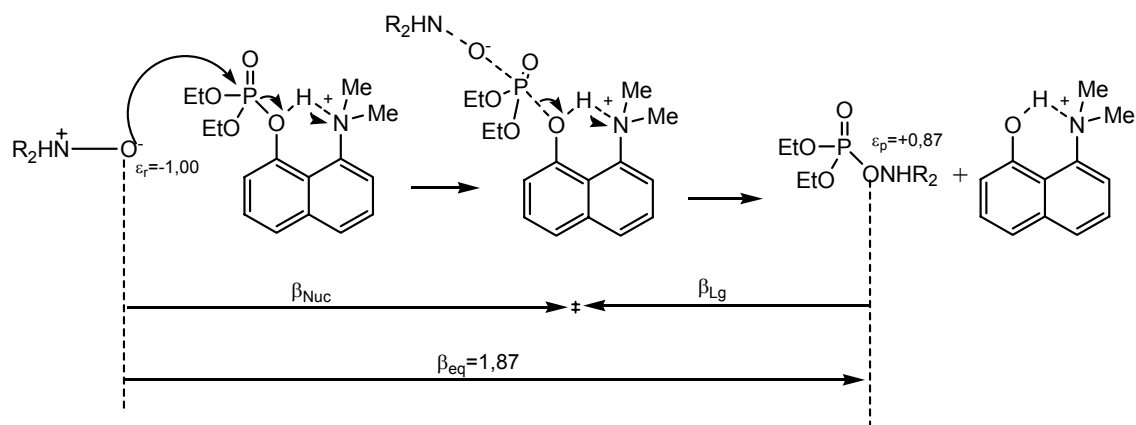
Para a reação inversa, o coeficiente angular do gráfico de Bronsted é negativo, onde os nucleófilos passam a ser os grupos de saída da reação, temos

$$\log k_2 = -\beta_{Lg} \cdot pK_a + C \quad (6)$$

No equilíbrio:

$$\beta_{eq} = \beta_{Nuc} - \beta_{Lg} \quad (7)$$

O valor de β_{eq} pode ser calculado pela diferença dos valores da carga efetiva sobre o centro reacional, no caso, o centro nucleofílico de oxigênio (esquema 8). Os valores das cargas encontram-se disponíveis na literatura para uma ampla série de compostos.²⁵



Esquema 8. Substituição nucleofílica entre $1H^+$ e nucleófilos. Lg (leaving group) refere-se a reação inversa, enquanto Nuc refere-se a reação direta.

O conceito de carga efetiva simplifica a interpretação dos coeficientes angulares das relações lineares de energia livre devido ao efeito de substituintes polares. Os coeficientes angulares estão relacionados às mudanças de carga ou dipolo quando os reagentes seguem através de estados de transição para produtos. Os valores de β_{Nuc} e β_{eq} permitem a construção do diagrama de More O'Ferrall-Jencks para a reação estudada. Sendo $\alpha_{Nuc} = \beta_{Nuc} / \beta_{eq}$ e $\alpha_{Nuc} + \alpha_{Lg} = 1$ temos para a reação com hidroxilaminas $\alpha_{Nuc} = 0,68$ e $\alpha_{Lg} = 0,32$ e para a reação com água e oxiânions 0,49 e 51 respectivamente.

Os resultados dispostos no diagrama da figura 19 ilustram um mecanismo muito próximo ao concertado para a reação do triéster com água e oxiânions, por se tratarem de nucleófilos convencionais. Já para a reação com hidroxilaminas, observamos um desvio significativo do processo sincrônico, onde a reação tende para o mecanismo associativo.

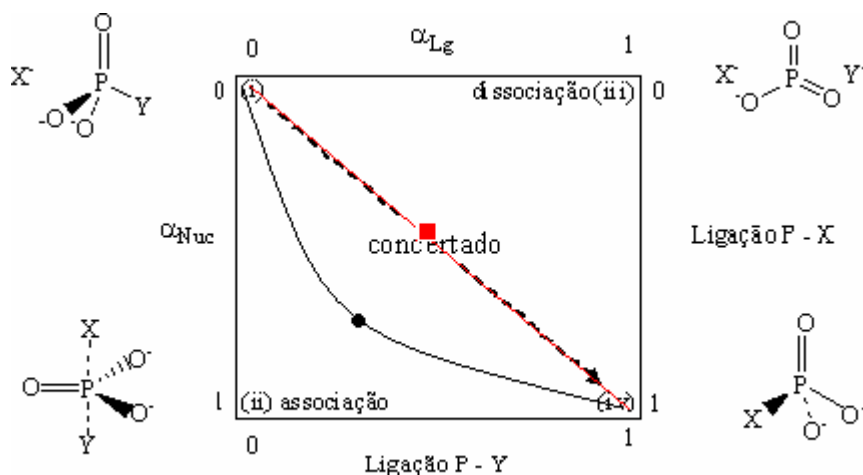


Figura 19. Diagrama de More O'Ferral-Jencks para a reação do triéster $1H^+$ com água e oxiânions (■) e com hidroxilaminas (●).

4.2 Parâmetros de Ativação

Para obter os parâmetros de ativação, as constantes de segunda ordem k_2 foram obtidas em três temperaturas diferentes para a reação de degradação do 8-(dimetilamino)-1-naftil-dietilfosfato com as hidroxilaminas e os dados foram tratados pela equação de Eyring²⁶ (equação 8).

$$\ln\left(\frac{k_2}{T}\right) = \left[\ln\left(\frac{k_B}{h}\right) + \frac{\Delta S^\ddagger}{R} \right] - \frac{\Delta H^\ddagger}{R} \cdot \left(\frac{1}{T}\right) \quad (8)$$

onde, k_2 representa a constante de velocidade de segunda-ordem, T a temperatura em Kelvin, ΔS^\ddagger a entropia de ativação, e ΔH^\ddagger a entalpia de ativação. Os valores das constantes de Boltzmann (k_B), Planck (h) e universal dos gases (R) foram iguais a $1,38 \times 10^{-23} \text{ J.K}^{-1}$, $6,63 \times 10^{-34} \text{ J.s}$, e $8,314 \text{ J.mol}^{-1} \cdot \text{K}^{-1}$, respectivamente²⁷.

A Equação (9) foi utilizada para fornecer a energia de ativação de Arrhenius (E_a),

$$E_a = \Delta H^\ddagger + RT \quad (9)$$

e a energia livre de ativação (ΔG^\ddagger) foi calculada a partir da Equação (10)

$$\Delta G^\ddagger = \Delta H^\ddagger - T\Delta S^\ddagger \quad (10)$$

As regressões lineares e não lineares foram realizadas com o programa ORIGIN versão 7.0 (Microcal Software, 2002), e os coeficientes de correlação obtidos foram $\geq 0,99$.

Os gráficos de k_{obs} contra a concentração de hidroxilamina, N-metilhidroxilamina e N,N-dimetilhidroxilamina a 60, 70 e 80°C forneceram os valores aparentes de k_2 para cada caso pela inclinação de cada um dos gráficos e tratados segundo a equação (3). As figuras 20, 21 e 22 mostram as cinéticas com hidroxilamina, N-metilhidroxilamina e N,N-dimetilhidroxilamina respectivamente, cada uma nas temperaturas de 60, 70 e 80°C. Os valores de k_2 encontrados são listados na tabela 5.

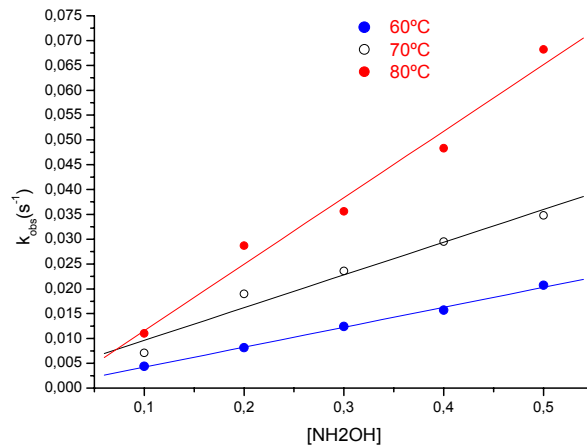


Figura 20. Gráfico de k_{obs} vs $[\text{NH}_2\text{OH}]$ para a degradação do 8-(dimetilamino)-1-naftil-dietilfosfato. Em $T=60, 70$ e 80°C e condição de $\text{pH}=\text{p}K_a$

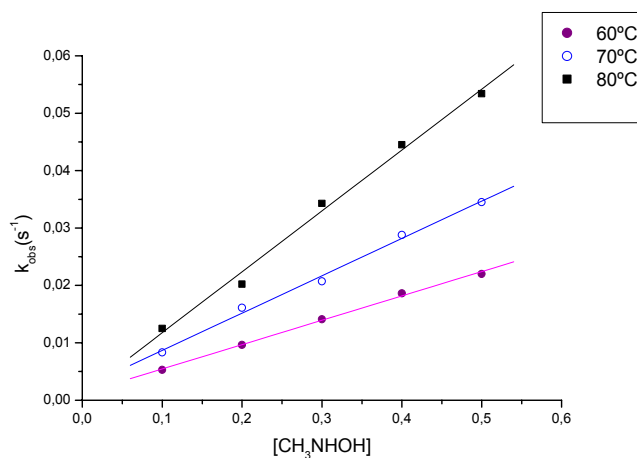


Figura 21. Gráfico de k_{obs} vs $[\text{CH}_3\text{NHOH}]$ para a degradação do 8-(dimetilamino)-1-naftil-dietilfosfato. Em $T=60, 70$ e 80°C e condição de $\text{pH}=\text{p}K_a$

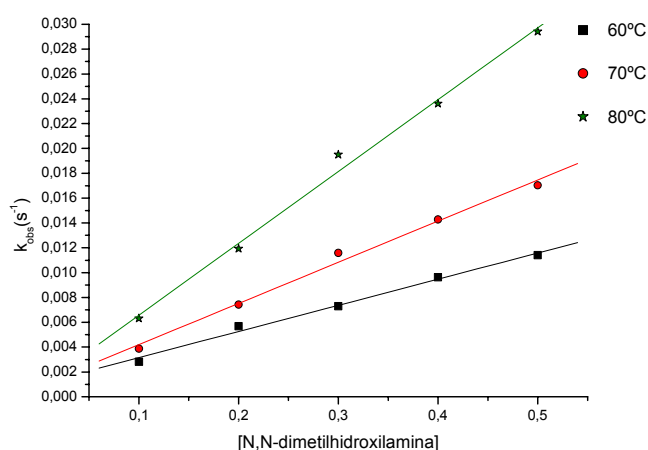


Figura 22. Gráfico de k_{obs} vs $[(CH_3)_2NOH]$ para a degradação do 8-(dimetilamino)-1-naftil-dietilfosfato. Em $T=60, 70$ e $80^\circ C$ e condição de $pH=pK_a$

Tabela 5. Temperaturas e constantes de segunda-ordem aparentes obtidas para catálise do triéster por hidroxilaminas.

NH ₂ OH		CH ₃ NHOH		(CH ₃) ₂ NOH	
$k_2(s^{-1}.M^{-1})$	T(K)	$k_2(s^{-1}.M^{-1})$	T(K)	$k_2(s^{-1}.M^{-1})$	T(K)
0,902	333,15	3,020	333,15	0,199	333,15
1,478	343,15	4,740	343,15	0,312	343,15
3,004	353,15	7,728	353,15	0,556	353,15

Para calcular os parâmetros de ativação, geramos o gráfico de $\ln(k_2/T)$ versus $1/T$, cujo coeficiente angular nos fornece o valor de $\Delta H^\ddagger/R$, de acordo com a equação 8 de onde extraímos o valor de ΔH^\ddagger . Os gráficos obtidos para as diferentes hidroxilaminas estão representados pelas figuras 23, 24 e 25. Os valores de ΔS^\ddagger também são calculados pela equação 8, utilizando os coeficientes lineares dos mesmos gráficos. Os valores de E_a e ΔG^\ddagger são finalmente calculados pelas equações 9 e 10 respectivamente. A Tabela 6 apresenta todos parâmetros de ativação calculados.

Tabela 6. Parâmetros de ativação para a reação entre o triéster 8-(dimetilamino)-1-naftil-dietilfosfato e hidroxilaminas.

*valores calculados a $25^\circ C$

	$\Delta H^\ddagger(Kcal/mol)$	$\Delta S^\ddagger(cal/mol.K)$	$^*\Delta G^\ddagger(Kcal/mol)$	$^*E_a(Kcal/mol)$
NH ₂ OH	13,332	-19,108	19,029	13,925
CH ₃ NHOH	10,287	-25,779	17,973	10,880
(CH ₃) ₂ NOH	11,295	-28,196	19,702	11,888

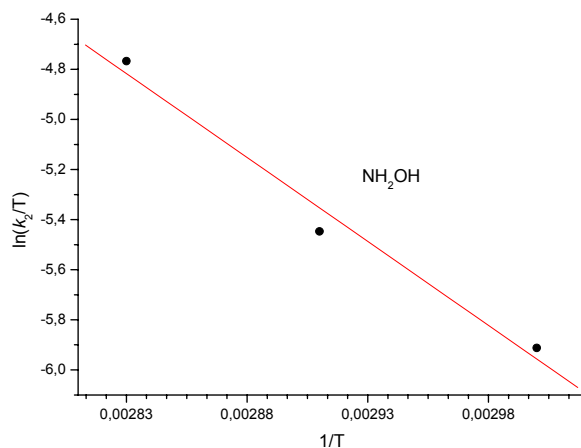


Figura 23. $\ln(k_2/T)$ vs $1/T$ para a reação do 8-(dimetilamino)-1-naftil-dietilfosfato com hidroxilamina em $T=60, 70$ e 80°C .

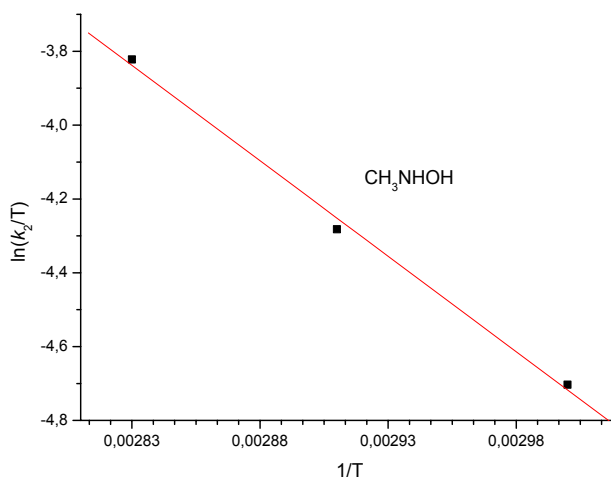


Figura 24. $\ln(k_2/T)$ vs $1/T$ para a reação do 8-(dimetilamino)-1-naftil-dietilfosfato com N-metilhidroxilamina em $T=60, 70$ e 80°C .

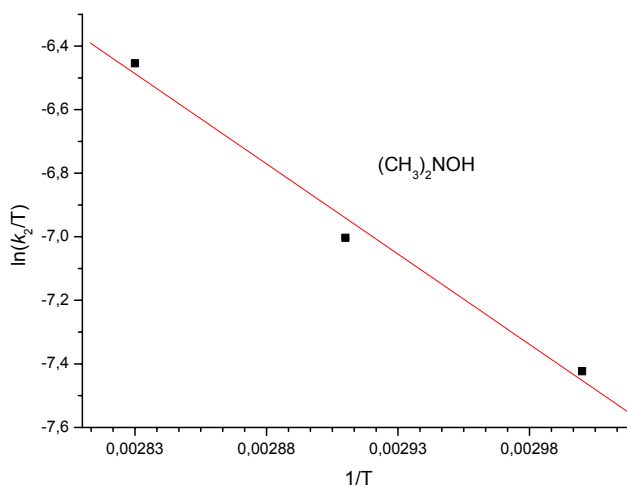


Figura 25. $\ln(k_2/T)$ vs $1/T$ para a reação do 8-(dimetilamino)-1-naftil-dietilfosfato com N,N-dimetilhidroxilamina em $T=60, 70$ e 80°C

Através dos parâmetros de ativação calculados, apresentados na tabela 6, observamos os resultados quantitativos da cinética da reação de substituição nucleofílica para o 8-(dimetilamino)-1-naftil-dietilfosfato frente aos três nucleófilos estudados. A reação com CH_3NHOH apresenta uma energia livre de ativação inferior às demais, demonstrando a alta reatividade deste nucleófilo. Ela apresenta simultaneamente as menores barreiras de energia livre e de energia de ativação. O valor de ΔH^\ddagger encontrado é 1,008 Kcal/mol menor que aquele com $(\text{CH}_3)_2\text{NOH}$ e até 3,045 Kcal/mol menor que o valor observado para a reação com NH_2OH . Já para a entropia de ativação, a reação com CH_3NHOH é 6,671 cal/mol.K mais baixa que a reação com hidroxilamina, porém 2,417 cal/mol.K acima da reação com $(\text{CH}_3)_2\text{NOH}$. A menor variação na entropia para este último caso é explicada pela maior organização do estado de transição, onde a presença das duas metilas no $(\text{CH}_3)_2\text{NOH}$ ao invés de uma única no caso do CH_3NHOH contribui para uma queda mais acentuada na entropia quando se vai dos reagentes ao estado de transição. Apesar desta diferença, a contribuição entrópica para a energia livre de ativação é significativa, contribuindo com 6 a 8 Kcal/mol aproximadamente para a energia livre de Gibbs. Portanto, a barreira na energia livre de ativação da reação com CH_3NHOH é 1,056 Kcal/mol menor que a reação com hidroxilamina e 1,729 Kcal/mol menor que a reação com $(\text{CH}_3)_2\text{NOH}$. A energia de ativação para a reação com CH_3NHOH também foi a mais baixa, apesar deste parâmetro não considerar a variação da entropia entre os reagentes e o estado de transição. Os valores observados para os parâmetros de ativação são semelhantes com aqueles reportados para a reação de DANEP (figura 26) com NH_2OH , onde $\Delta H^\ddagger = 16,2 \pm 1,8$ cal/mol.K e $\Delta S^\ddagger = -24,8 \pm 3,1$ cal/mol.K principalmente o valor da entropia de ativação que é negativa, fato esperado para reações bimoleculares¹⁶⁻²⁸.

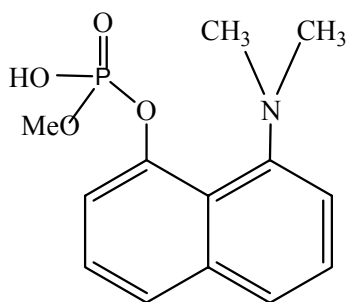


Figura 26. Representação da estrutura do fosfodiéster DANEP

O aumento observado na cinética da reação quando se vai da hidroxilamina para a N-metilhidroxilamina pode ser explicado pelo aumento da densidade eletrônica sobre o centro nucleofílico devido ao efeito indutivo adicional do grupo CH_3 ligado ao nitrogênio, que atua como um doador de elétrons. No entanto, o aumento na reatividade não é observado ao mudarmos o nucleófilo hidroxilamina pela N,N-dimetilhidroxilamina, onde apesar de duas metilas estarem presentes, aumentando ainda mais o efeito indutivo, existe o impedimento estérico sobre o próprio centro nucleofílico da molécula, pois as duas metilas presentes adquirem conformações espaciais instantâneas que impedem estericamente o átomo de oxigênio, como resultado, a velocidade na reação de substituição nucleofílica é reduzida e o efeito estérico prevalece sobre o efeito indutivo para este caso.

4.3 Efeito do Solvente: Estudo da reação de hidrólise em DMSO e Acetonitrila

É amplo o uso de solventes orgânicos tanto na indústria como no laboratório, conduzindo a maioria das reações químicas. Do ponto de vista da reatividade, existe um grande interesse em solventes apróticos dipolares. Um solvente muito utilizado e que se destaca é o dimetilsulfóxido (DMSO), por ser biodegradável, de baixa toxicidade, não corrosivo e ter um grande desempenho para solubilizar muitos compostos orgânicos e também sais inorgânicos, o que é de grande relevância na condução de reações químicas. A reatividade de ânions em DMSO é muito acentuada devido à menor solvatação desses, com isso, as reações de substituição nucleofílicas são mais rápidas, tornando o DMSO um solvente importante para laboratório e indústria²⁹. A capacidade de solvatação do DMSO está ligada à sua geometria espacial e à sua densidade eletrônica. A estrutura geométrica do DMSO bem como sua densidade eletrônica conferem ao mesmo a habilidade de solvatar muito bem cátions de sais inorgânicos, porém não solvatar bem os ânions, o que aumenta consideravelmente a nucleoficidade dos mesmos. Com relação à sua estrutura eletrônica, é possível determinar através de estudo teórico a densidade de carga para cada átomo que compõe a molécula de DMSO. A distribuição das

cargas atômicas foram calculadas por Almerindo em seu trabalho sobre pK_a de ácidos orgânicos em DMSO³⁰. A tabela 7 mostra os valores das cargas para cada átomo. Nota-se que as cargas mais acentuadas localizam-se no oxigênio e no enxofre.

O estudo da hidrólise do 8-(dimetilamino)-1-naftil-dietilfosfato em DMSO revela um aumento na constante de velocidade da reação quando aumentamos a concentração do solvente DMSO em misturas DMSO/H₂O. Os experimentos também foram realizados em acetonitrila, mas não observamos um aumento considerável nas cinéticas, como observamos para DMSO (tabela 8). Em todos os casos, as soluções foram acidificadas com HCl até concentração de 0,1 M para garantir a presença da espécie reativa 1H⁺. As medidas foram realizadas a 60,0°C.

Tabela 7. Cálculo de cargas atômicas para o DMSO. a – unidades de carga do elétron. Cálculos ab initio em nível HF/6-31+G(d)

Átomos	Cargas ^a
C	-0.3204
S	0.3269
O	-0.5210
C	-0.3197
H	0.1112
H	0.1485
H	0.1578
H	0.1108
H	0.1482
H	0.1578

Tabela 8. Constantes de velocidade para a reação de hidrólise de 8-(dimetilamino)-1-naftil-dietilfosfato em misturas H₂O/DMSO e H₂O/acetonitrila. T = 60,0°C e [H⁺] = 0,1M

[H ₂ O]	k_2 (s ⁻¹ .M ⁻¹) DMSO	k_2 (s ⁻¹ .M ⁻¹) acetonitrila
55,55	1,29.10 ⁻⁶	1,33.10 ⁻⁶
50,00	1,69.10 ⁻⁶	1,32.10 ⁻⁶
44,44	2,34.10 ⁻⁶	1,23.10 ⁻⁶
38,89	3,29.10 ⁻⁶	1,15.10 ⁻⁶
33,33	5,34.10 ⁻⁶	1,45.10 ⁻⁶
27,78	6,80.10 ⁻⁶	1,24.10 ⁻⁶
16,67	1,31.10 ⁻⁵	1,47.10 ⁻⁶
11,11	1,66.10 ⁻⁵	1,78.10 ⁻⁶
5,55	3,20.10 ⁻⁵	3,62.10 ⁻⁶
5,00	2,84.10 ⁻⁵	5,04.10 ⁻⁶
4,44	3,29.10 ⁻⁵	5,83.10 ⁻⁶
3,89	3,83.10 ⁻⁵	6,30.10 ⁻⁶
3,33	4,59.10 ⁻⁵	8,23.10 ⁻⁶
2,78	6,55.10 ⁻⁵	9,06.10 ⁻⁶
2,22	6,56.10 ⁻⁵	1,13.10 ⁻⁵
1,67	9,16.10 ⁻⁵	1,35.10 ⁻⁵
1,11	1,40.10 ⁻⁴	1,58.10 ⁻⁵
0,55	2,50.10 ⁻⁴	1,36.10 ⁻⁵

A figura 27 mostra o perfil cinético da reação de hidrólise de 1H⁺. Podemos observar pelo gráfico que os valores da constante de segunda-ordem para a reação com DMSO crescem lentamente, enquanto decrescem lentamente para a reação com acetonitrila, a medida que aumentamos a proporção do solvente na mistura, diminuindo a concentração da água de 55,5 M até 5,00 M. No entanto ao continuarmos diminuindo a concentração de água, aumentando a concentração de solvente, o valor da constante passa a crescer acentuadamente para DMSO e um salto no valor de k_2 é observado quando variamos o volume de DMSO de V=9,1mL para V=9,9mL. Nesse caso, o valor de k_2 aumenta 8,8 vezes. Já para a reação em acetonitrila, observamos apenas uma ligeira mudança em k_2 neste intervalo.

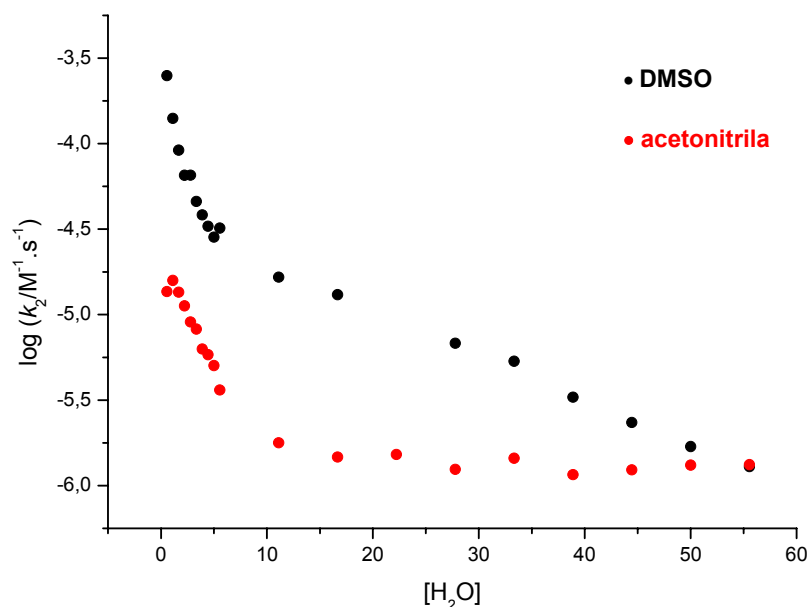


Figura 27. $\log k_2$ vs $[\text{H}_2\text{O}]$ para a reação de hidrólise de $\text{H}1^+$ em DMSO e acetonitrila. $[\text{H}^+] = 0,1 \text{ M}$ e $T = 60,0^\circ\text{C}$

A solvatação das moléculas de água pelo DMSO é o ponto chave para a compreensão do aumento da reatividade pela presença do solvente. Como a água é quem atua como nucleófilo na degradação de 1H^+ , deve existir uma conformação onde as moléculas do solvente devem orientar as moléculas de água de modo que estas fiquem impedidas de realizar pontes de hidrogênio entre si, ficando assim livres para o ataque nucleofílico. Este fato se torna mais evidente em baixas concentrações de água, onde as ligações entre moléculas de água são ainda mais dificultadas.

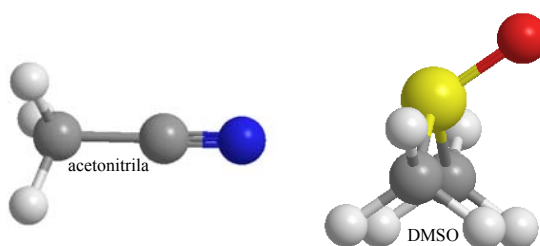


Figura 28. Representação espacial das estruturas das moléculas de DMSO e acetonitrila

4.4 Estudo da reação de hidrólise na região ácida

O estudo cinético da reação de hidrólise em valores elevados de acidez foi realizado a fim de observarmos o comportamento da reação em valores de $\text{pH} < 0$, onde a espécie H^+ passa por uma segunda protonação, a qual ocorre no oxigênio do grupo fosforila a medida que aumentamos os valores de acidez.

Quando lidamos com altas concentrações de ácido, devemos levar em conta a atividade do solvente, pois em soluções concentradas, a molaridade é diferente da atividade, ou seja, o coeficiente de atividade difere significativamente da unidade, sendo a atividade geralmente inferior à concentração molar. Nesses casos, no lugar do pH, lançamos mão do conceito de H_0 , o qual descreve a região ácida levando em conta mudanças de atividade de ácidos padrões utilizados como indicadores.

Os valores dos coeficientes de atividade da água para soluções concentradas de ácido clorídrico foram determinados experimentalmente por Akerlof e Teare em seu trabalho sobre a termodinâmica das soluções aquosas de HCl ³¹. Por sua vez, os valores de H_0 a 25°C e demais funções de acidez para soluções concentradas de diversos ácidos inorgânicos, entre eles, o ácido clorídrico, foram estudados por Long e Paul e relacionados com a concentração molar das soluções³².

A tabela 9 relaciona as concentrações molares de soluções de HCl com seus respectivos valores de H_0 a 25°C. Também estão listados os valores das atividades de água destas soluções a 50°C.

Tabela 9 – relação da concentração molar de HCl com valores de H_0 e de atividade da água

[HCl]	H_0	Atividade da água	$k_{\text{obs}}(\text{s}^{-1})$
8,82	-3,28	0,585	$2,65 \cdot 10^{-4}$
5,04	-1,86	0,794	$2,82 \cdot 10^{-4}$
3,78	-1,33	0,857	$2,47 \cdot 10^{-4}$
2,52	-0,769	0,918	$1,89 \cdot 10^{-4}$
1,26	-0,131	0,998	$1,31 \cdot 10^{-4}$
0,86	0,069	0,998	$1,00 \cdot 10^{-4}$
0,454	0,255	0,998	$7,88 \cdot 10^{-5}$
0,101	0,484	0,998	$6,35 \cdot 10^{-5}$
0,012	0,485	0,998	$6,98 \cdot 10^{-5}$

Os experimentos cinéticos para a hidrólise do 8-(dimetilamino)-1-naftil-dietilfosfato foram realizados para concentrações de HCl mostradas na tabela 10. Os resultados apontam um aumento linear na cinética da reação quando vamos para regiões de acidez elevada, pelo aumento da concentração de HCl. Os resultados são demonstrados pelo gráfico da figura 29.

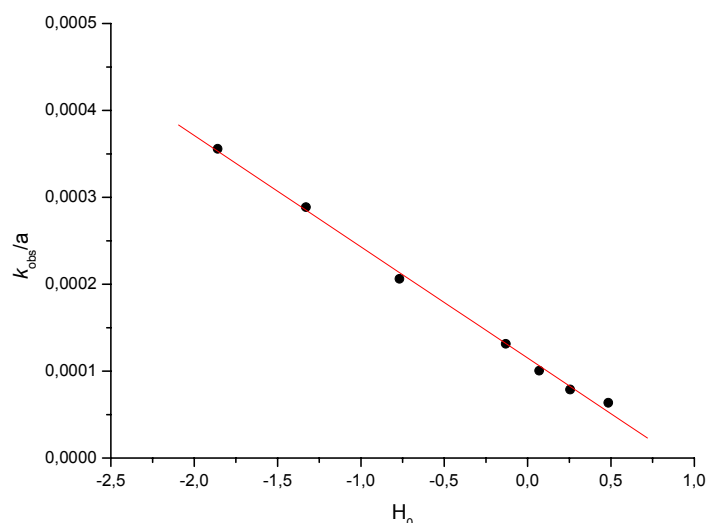
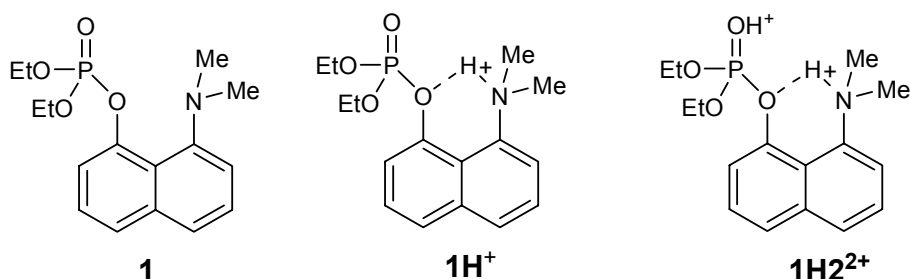


Figura 29. Gráfico de k_{obs}/a vs H_0 para a reação de hidrólise de $1H^+$ a $60^\circ C$.

O aumento na constante de velocidade da reação de hidrólise em regiões mais ácidas que aquelas estudadas por Kirby²² pode ser explicada pelo surgimento da espécie $1H_2^{2+}$ (esquema 8), onde a segunda protonação do triéster passa a ocorrer no oxigênio do grupo fosforila, o que diminui a densidade eletrônica sobre o átomo de fósforo, aumentando a sua eletrofilicidade, ficando este mais suscetível ao ataque nucleofílico. O aumento no valor de k_{obs} segue com o aumento na acidez devido ao aumento da concentração da espécie $1H_2^{2+}$.



Esquema 9. Formas neutra, mono e diprotonadas do 8-(dimetilamino)-1-naftil-dietilfosfato em solução aquosa. A reatividade das espécies frente à substituição nucleofílica aumenta da esquerda para direita pelas sucessivas protonações com o aumento da acidez.

5. CONCLUSÕES

Através dos estudos apresentados com 8-(dimetilamino)-1-naftil-dietilfosfato, pudemos verificar o efeito de catálise intramolecular pela presença do grupo dimetilamino vizinho ao grupo fosfato, bem como o efeito alfa apresentado pelas hidroxilaminas estudadas. Desenvolvemos uma lei cinética para o modelo apresentado que nos permite calcular as constantes de velocidades para a reação de substituição nucleofílica, o pK_a dos nucleófilos estudados (hidroxilaminas), além de obtermos os parâmetros de ativação para as reações. Os resultados do estudo revelam um modelo cinético de degradação do 8-(dimetilamino)-1-naftil-dietilfosfato que pode ser estendido para os demais trésteres de fosfato com boa aproximação.

Entre os nucleófilos estudados, a N-metilhidroxilamina mostrou-se mais reativa na degradação do 8-(dimetilamino)-1-naftil-dietilfosfato, apresentando um valor de k_2 cerca de 153 vezes mais alto do que oxianions de mesmo pK_a , enquanto que para a N,N-dimetilhidroxilamina, que é a espécie menos reativa, este valor chega a 31 vezes.

O diagrama de More O'Ferral-Jencks mostra que a reação do triéster com nucleófilos convencionais (água e oxianions) tende ao mecanismo concertado, onde no estado de transição cerca de 50% da ligação entre nucleófilo-fósforo está formada e 50% da ligação entre fósforo e o grupo de saída está quebrada. Já a reação com hidroxilaminas desvia para o mecanismo associativo, onde cerca de 70% da ligação entre o oxigênio das hidroxilaminas e o fósforo é formada enquanto que apenas 30% da ligação entre o fósforo e o grupo de saída está quebrada, fato este que pode ser explicado pela força desses nucleófilos.

O estudo do efeito do solvente sobre a reação de hidrólise revela um aumento na constante de velocidade para a reação em DMSO, enquanto que apenas um pequeno aumento é observado no valor de k_2 para a reação em acetonitrila, sendo que este aumento apenas ocorre quando a porcentagem de água na mistura é inferior a 10%.

O estudo de hidrólise na região ácida revelou um aumento na reatividade com o aumento da acidez em $pH < 0$, o que demonstra o

aparecimento gradual da espécie 1H_2^{2+} devido a segunda protonação do triéster.

6. Bibliografia

- 1 – DOMINGOS, J; MACHADO, V; LONGHINOTTI, E; NOME, F; A Química dos Ésteres de Fosfato. **Química Nova**, v. 26, nº5, p745-753. 2003
- (2) SAENGER, W. Principles of Nucleic Acid Structure. In. New York: Springer, 1984.
- (3) WESTHEIMER, F.H. Why Nature Chose Phosphates. **Science**, v. 235, nº 4793, p.1173-1178, 1987.
- (4) MACHADO, V.G. e NOME, F. Energy-Rich Phosphate Compounds. **Química Nova**, v. 22, nº 3, p. 351-357, 1999
- (5) YANG, Y.-C.; BAKER, J. A. e WARD, J. R. Decontamination of chemical Warfare Agents. **Chemical Reviews**, v. 92, n. 8, p. 1729-1743, 1992.
- (6) – CREMLYN, R. J. Synthetic Inseticides II: Organophosphorus and Carbamate Compounds. In: **Agrochemicals: Preparation and mode of action**. West Sussex: John Wiley & Sons Ltd., 1991. P. 105-156.
- (7) A HISTÓRIA DOS AGROTÓXICOS. Planeta orgânico, dez/2005 www.planetaorganico.com.br/agrohist1.htm
- (8) FRANCO, M. Pesticidas, ao ataque! **CienciaJ**. Nº 33, julho/dezembro 2003
- (9) M.R. ALCANTARA e J.A. VANIN. Armas Químicas. **Química Nova**, v.15, nº 1 p. 62-72. 1992
- (10) MCWILLIAMS, J.L. e STEEL, R. J. **Gas! The Battle for Ypres, 1915**. Canada: Vanwel Publishing Limited: Deyell Co. 1985. Vol. p.
- (11) BELETSKAYA, I.P. e NOVIKOV, S. S. Chemical Weapons in Rússia. **Vest. Ross. Akad. Nauk**, v. 65, n. 2. 99-104, 1995.
- (12) VORONOV, V. e FEDOROV, L. Chemical Weapons or Chemical War? **Moscom. Khim. Zh.**, v. 7, p. 66-70, 1993
- (13) YANG, Y. -C. Chemical Reactions for Neutralising Chemical Warfare Agents. **Chemistry & Industry**, p. 334-337, 1995.
- (14) WAGNER, G. W.; YANG, Y.-C. *Ind. Eng. Chem. Res.* **2002**, 41, 1925.
- (15) EDWARDS. J. O. e PEARSON, R. G. The Factors Determining Nuclieophilic Reactivities. **Journal of the American Chemical Society**. v 84, n. 1, p. 16-24, 1962.

- (16) JENCKS, W. P. **Catalysis in Chemistry and Enzymology**. New York: Dover Publications, 1987. 836 p
- (17) FERSHT, A. R. e KIRBY, A. J. Intermolecular Catalysis and Mechanism of Enzyme Action. **Chem. Ber.**, v. 16, p. 136, 1980
- (18) MILSTIEN, S. e COHEN, L. A. Rate Accelerations by Stereopopulation Control: Models for Enzyme action. **Proc. Nat. Acad. Sci. USA**, v. 67, p. 1143, 1970.
- (19) STORM, D. R. e KOSHLAND JR., D. E. A Source for the Special Catalytic Power of Enzymes: Orbital Steering. **Proc. Nat. Acad. Sci. USA**, v. 66, p. 445, 1970
- (20) MENGER, F. M. On the Source of Intramolecular and Enzymatic Reactivity. **Acc. Chem. Res.**, v. 18, p. 128, 1985.
- (21) KIRBY, A. J. Efficiency of Proton Transfer Catalysis in Models and Enzymes. **Acc. Chem. Res.**, v. 30, p. 290, 1997.
- (22) ASSAD, N; KIRBY, A.J.; Concurrent nucleophilic and general acid catalysis of the hydrolysis of a phosphate triester **Journal of the American Chemical Society** p. 1708, 2002
- (23) KIRBY, A, J; DUTTA-ROY, N; DA SILVA, D; GOODMAN, J. M.; LIMA, F. M.; ROUSSEV, C. D.; NOME, F. Intramolecular General Acid Catalysis of Phosphate Transfer. Nucleophilic Attack by Oxyanions on PO_3^{2-} Group. **Journal of the American Chemical Society** p. 7033-7040, 2005.
- (24) **NIST Standard Reference Database 6.0**, Gaithersburg, 2000
- (25) WILLIAMS, A. **free energy relationships in organic and bio-organic chemistry**. University of Kent, Canterbury, UK, 2003.
- (26) - MASKIL, H. **Structure and Reactivity in Organic Chemistry**. New York: Oxford, 1999.
- (27) - LIDE, D. R. (Edit.) **CRC Handbook of Chemistry and Physics**. 82^a ed. Boca Raton: CRC Press, 2001-2002.
- (28) KIRBY, A, J; LIMA, F. M.; NOME, F.; DA SILVA, D.; Roussev, D. C. Efficient Intramolecular General Acid Catalysis of Nucleophilic Attack on a Phosphodiester. **Journal of the American Chemical Society** v. 128 p. 16944-16952, 2006.
- (29)-REICHARDT, C. Solvents and solvent effects in organic Chemistry. 2nd. Ver. And enl. ed, Weinheim: VCH, p 71, 1988.

(30) ALMERINDO, G. I.; Cálculo do pK_a de Ácidos Orgânicos de Carbono e Nitrogênio em Dimetilsulfóxido: Teste de uma nova parametrização do modelo PCM. **Trabalho de Conclusão de Curso**. UFSC. Florianópolis. 2003

(31) ÁKERLÖF, G.; TEARE, J.W. Thermodynamics of Concentrated Aqueous Solutions of Hydrochloric Acid. **Contribution from the Chemistry Department of Yale University** v. 59, p. 1855-1866, oct 1937

(32) PAUL, M. A.; LONG, F. A. H_0 And Related Indicator Acidity Function. **Chemical Reviews** v. 56, p.1-45, 1957