

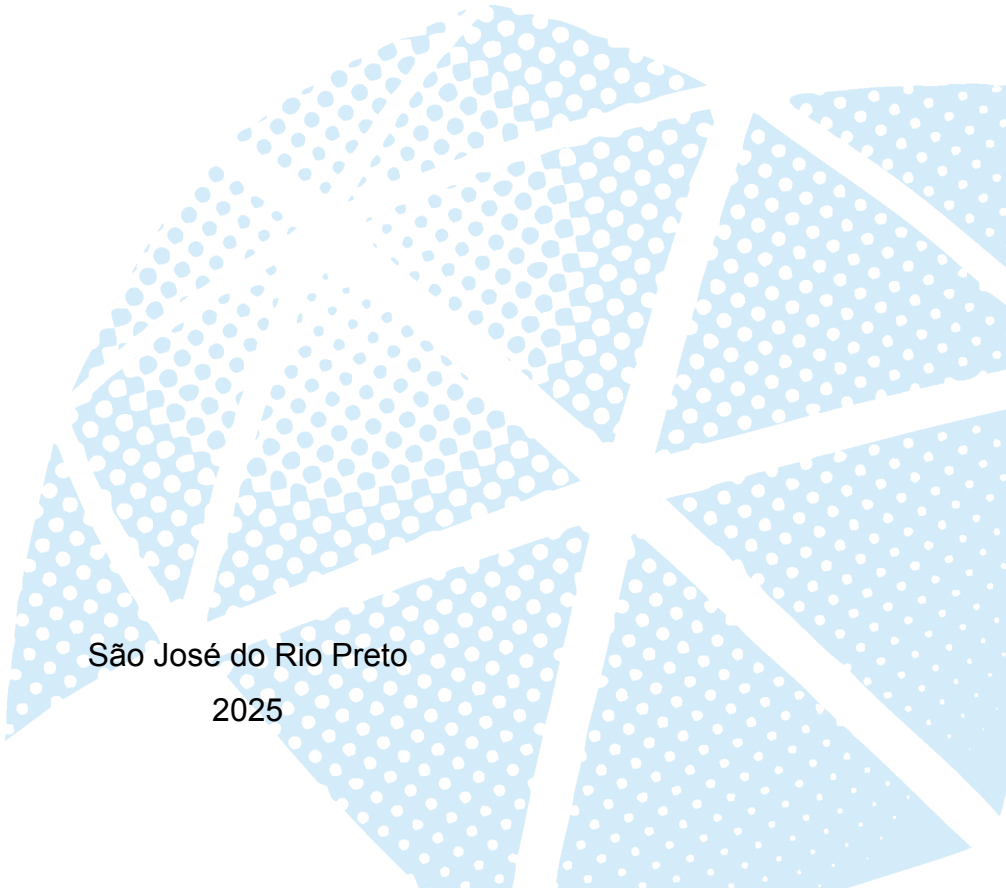
UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA - UNESP
Instituto de Biociências, Letras e Ciências Exatas - Campus de São José do
Rio Preto

Luís Gustavo Fávaro Crespi

Desfosforilação de Triéster de Fosfato por Fluoreto

São José do Rio Preto

2025



Luís Gustavo Fávaro Crespi

Desfosforilação de Triéster de Fosfato por Fluoreto

Dissertação apresentada à Universidade Estadual Paulista (UNESP), Instituto de Biociências, Letras e Ciências Exatas, São José do Rio Preto, para obtenção do título de Mestre em Química.

Área de Concentração: Química

Orientador(a): Profa. Dra. Marcela de Freitas Lima

São José do Rio Preto

2025

C921d	Crespi, Luís Gustavo Fávaro Desfosforilação de Triéster de Fosfato por Fluoreto / Luís Gustavo Fávaro Crespi. -- São José do Rio Preto, 2025 100 p. Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista (UNESP), Instituto de Biociências Letras e Ciências Exatas, São José do Rio Preto Orientadora: Profa. Dra. Marcela de Freitas Lima 1. organofosforado. 2. pesticida. 3. paraoxon. 4. fluoretação. 5. fluorólise. I. Título.
-------	--

IMPACTO POTENCIAL DESTA PESQUISA

A pesquisa investiga a reação do fluoreto com o pesticida paraoxon, visando sua degradação. Embora a destoxificação seja possível, há questões sobre a formação de potenciais produtos fluorofosfato mais tóxicos, dependendo dos precursores organofosforados, o que levanta preocupações para a saúde pública.

POTENTIAL IMPACT OF THIS RESEARCH

The research investigates the reaction of fluoride with the pesticide paraoxon, aiming at its degradation. Although detoxification is possible, there are concerns about the formation of potentially more toxic fluorophosphate products, depending on the organophosphorus precursors, raising public health concerns.

Luís Gustavo Fávaro Crespi

Desfosforilação de Triéster de Fosfato por Fluoreto

Dissertação apresentada à Universidade Estadual Paulista (UNESP), Instituto de Biociências, Letras e Ciências Exatas, São José do Rio Preto, para obtenção do título de Mestre em Química.

Área de Concentração: Química

Data da defesa: 12/03/2025

Banca Examinadora:

Profa. Dra. Marcela de Freitas Lima
UNESP - Instituto de Biociências, Letras e Ciências Exatas - Campus de São José do Rio Preto

Profa. Dra. Beatriz Eleutério Goi
UNESP – Câmpus de Presidente Prudente

Prof. Dr. Bruno Silveira de Souza
UFSC - Universidade Federal de Santa Catarina

AGRADECIMENTOS

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento nº 88887.861463/2023-00.

Agradeço ao programa de pós-graduação em química da Unesp de São José do Rio Preto e à Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) 2024/04301-0 pelo apoio financeiro para participações em congressos. E à FAPESP pela verba processos 2018/24994-9 e 2023/12081-7 para manutenção de equipamentos e insumos do laboratório.

Esta pesquisa tornou-se possível graças aos recursos computacionais disponibilizados pelo Núcleo de Computação Científica (NCC/GridUNESP) da Universidade Estadual Paulista (UNESP).

RESUMO

Este trabalho investiga a reatividade do íon fluoreto em reações de substituição nucleofílica com o triéster de fosfato paraoxon ou fosfato de dietil (4-nitrofenila), um inseticida. A pesquisa combina métodos experimentais e computacionais para elucidar partes do mecanismo da reação e os fatores que influenciam a sua velocidade e a sua estabilidade termodinâmica. Os resultados indicam que a reatividade do fluoreto é proporcionalmente a mesma entre a faixa de acidez nos valores de 7,5 a 11,0 e não sofre competitividade significativa do íon hidróxido nessa faixa; apresenta ainda uma reatividade similar ao hidróxido. A análise cinética sugere um mecanismo A_ND_N , tanto pelo baixo valor de $\Delta H^\ddagger$ de $9,7 \pm 0,7$ kcal mol⁻¹, quanto pela $\Delta S^\ddagger$ de $-39,1 \pm 2,4$ cal mol⁻¹ K⁻¹, o que respectivamente indicam a quebra e formação de ligações com balanço energético similar e uma organização das moléculas do complexo ativado. A modelagem computacional forneceu informações a respeito do caminho da reação, apresentando conformidade de 27,6% (uma diferença de $-5,8 \pm 1,4$ kcal mol⁻¹) com relação ao valor experimental, sendo mais favorável um ataque nucleofílico *anti* com $\Delta G^\ddagger$ de 15,7 kcal mol⁻¹, comparado ao pela frente com $\Delta G^\ddagger$ de 18,5 kcal mol⁻¹ em concordância com a menor repulsão estérica, enquanto que o ataque ao anel aromático com $\Delta G^\ddagger$ foi de 28,9 kcal mol⁻¹ e formação do metafosfato com $\Delta G^\ddagger$ 75,1 kcal mol⁻¹ também não se mostraram possíveis. Foi constatada a boa reatividade do fluoreto com fosfatos, sendo comparável à de nucleófilos de efeito α , mesmo tendo um valor de pK_a 3,18, apresentando uma meia-vida para essa reação em função do nucleófilo de 355 segundos, levando a uma possível formação de fluorofosfato análogo ao fluorofosfato de diisopropila com toxicidade similar à do paraoxon.

Palavras-chave: paration, fluorólise, fluoretação, organofosforado, pesticida.

ABSTRACT

This work investigates the reactivity of the fluoride ion in nucleophilic substitution reactions with the phosphate triester paraoxon (diethyl 4-nitrophenyl phosphate), an insecticide. The research combines experimental and computational methods to elucidate aspects of the reaction mechanism and the factors that influence its rate and thermodynamic stability. The results indicate that fluoride's reactivity remains essentially constant over the pH range from 7.5 to 11.0 and does not suffer significant competition from the hydroxide ion in this interval; it also exhibits reactivity similar to that of hydroxide. Kinetic analysis suggests an A_ND_N mechanism, as evidenced by the low $\Delta H^\ddagger$ of 9.7 ± 0.7 kcal mol⁻¹ and the $\Delta S^\ddagger$ of -39.1 ± 2.4 cal mol⁻¹ K⁻¹, which respectively indicate bond breaking and formation with a similar energetic balance and an organized activated complex. Computational modeling provided information on the reaction pathway, showing a conformity of 27.6% (a difference of 5.8 ± 1.4 kcal mol⁻¹), with an anti nucleophilic attack being more favorable ($\Delta G^\ddagger = 15.7$ kcal mol⁻¹) compared to a frontal attack ($\Delta G^\ddagger = 18.5$ kcal mol⁻¹) in agreement with lower steric repulsion, while an attack on the aromatic ring ($\Delta G^\ddagger = 28.9$ kcal mol⁻¹) and the formation of metaphosphate ($\Delta G^\ddagger = 75.1$ kcal mol⁻¹) were also found to be unlikely. A good reactivity of fluoride with phosphates was confirmed comparable to that of nucleophiles exhibiting an α -effect even though it has a pK_a of 3.18, with the reaction showing a half-life of 355 seconds, which may lead to the formation of a fluorophosphate analogous to diisopropyl fluorophosphate with toxicity similar to that of paraoxon.

Keywords: paration, fluorolysis, fluorination, organophosphate, pesticide.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 01 – Representação de moléculas presente em sistemas biológicos. (a) ATP, contendo a cabeça de monoéster de fosfato e o corpo contendo dois diésteres de fosfato; (b) DNA, composto por diésteres de fosfato.	15
Figura 02 – Estrutura geral de ésteres de fosfato. (a) Monoéster de Fosfato; (b) Diéster de Fosfato; (c) Triéster de Fosfato; ambos com os respectivos OR destacados.	16
Figura 03 – Mecanismo sugerido para a hidrólise com o efeito de base geral.	19
Figura 04 – Formação do intermediário fosforano no ataque nucleofílico (Nü) por trás do grupo abandonador (GA), estando ambos na posição apical, enquanto que os grupos não abandonadores (O^- , OR^1 e OR^2) se posicionam no plano equatorial.	21
Figura 05 – Exemplo de análise da reatividade do diclorvos por meio do princípio de Pearson, sendo, dupla olefínica e os grupos metil em azul e o centro fósforo em vermelho.	22
Figura 06 – Monoânions de (a) fosfatos de 2,4-dinitrofenila; e (b) fosfatos de di-2,4-dinitrofenila.	22
Figura 07 – (a) 8-(dimetilamino)-1-naftil fosfato; (b) metil 8-dimetilamino-1-naftil fosfato; e (c) efeito de ácido geral intramolecular.	23
Figura 08 – (a) nucleófilo normal; (b) nucleófilo com efeito α ; e (c) hidroxilamina neutra.	24
Figura 09 – 2-óxido de (2-(2,4-dinitrofenoxi)-1,3,2 λ^5 -dioxafosfinane).	25
Figura 10 – Ressonância no produto organofluorofosfato.	26
Figura 11 – Exemplo de pesticidas organofosforados, onde: (a) paraoxon, um éster de fosfato, podendo estar na variação fosforotioato, onde $P=O$ é substituída por $P=S$, chamada de paration, como em (b) clorpirifós; e (c) malation, onde ambos contendo suas respectivas versões -oxon ($P=O$); seguido de outros tipos organofosforados (d) acefato; (e) monocrotofós; (f) metrifonato (ou triclorfon).	29
Figura 12 – Exemplo de espécies organofosforadas destinada a uso como armas químicas, onde: (a) tabun; (b) sarin; (c) soman; (d) VX; (e) A-230; (f) A-232; e (d) A-234.	34

Figura 13 – Espécie fluorofosfato de diisopropila (DFP).	36
Figura 14 – Representando a tríade catalítica do AChE ao ativar (a) serina pela catálise básica geral da (b) histidina, ao ser iniciada por (c) glutamina. O ataque da (d) serina ativada ao neurotransmissor (e) acetilcolina, formando (f) colina e (g) serina-acetil.	37
Figura 15 – Esquema reacional dos sistemas do estudo. Ataque no centro fósforo (a) ataque por trás; (b) ataque pela frente; (c) ataque nucleófilo ao carbono do anel aromático (O-C); e (d) formação do intermediário metafosfato $S_N1(P)$.	48
Figura 16 – Esquema do EIC por ^{18}O de acordo com cada grupo; GNA, grupo não abandonador; e GA, grupo abandonador.	49
Figura 17 – Exemplo de uma reação de primeira ordem em proporção 1:1.	52
Figura 18 – Perfil de acidez da reatividade entre fluoreto e paraoxon variando de pH 7,50 até 12,0 em 30,0 °C; o ajuste matemático (—) levando em consideração a disponibilidade de cada nucleófilo em função da acidez do meio.	59
Figura 19 – Comparativo entre a reatividade a 30,0 °C do substrato com fluoreto vs. hidrólise alcalina sem a presença do fluoreto. (a) pH 10,50; (b) 11,00; (c) 11,50; e (d) 12,00. Em ● , $[F^-] = 1,0\text{ M}$ e em ■ $[OH^-] = pOH$.	60
Figura 20 – Ajuste linear (—) representando a ordem de reação em função da variação da concentração do fluoreto com paraoxon em 30,0 °C.	61
Figura 21 – Ajuste linear (—) da equação do perfil de Arrhenius da reatividade entre fluoreto e paraoxon variando a temperatura entre 22,0 e 39,0 °C.	62
Figura 22 – Ajuste linear (—) da equação de Eyring-Polanyi da reatividade entre fluoreto e paraoxon variando a temperatura entre 22,0 e 39,0 °C.	63
Figura 23 – Coordenada de reação referente aos estados de transição (TS); — $S_N2(P)$ por trás (<i>anti</i>); — $S_N2(P)$ pela frente; — dado experimental; — S_NAr ; e — $S_N1(P)$.	65
Figura 24: Orbitais atômicos intrínsecos em função da aproximação do fluoreto pela frente (orbital p, nas cores amarelo e verde) com o centro fósforo, mostrando a perturbação da ligação P=O (orbital laranja e rosa representam a ligação π). (a) , (b) , (c) e (d) representam respectivamente o avanço da coordenada de reação.	69

Figura 25 – Mecanismo *anti* A_ND_N proposto com base nos dados obtidos e 72
revisão bibliográfica.

Figura 26 – Modelo de estrutura química com centro fosfato e fosforotioato e 73
com provável ocorrência de reação com o fluoreto. Onde, X = O, S; GA =
espécie com pK_a mais ácido; OR^1 e OR^2 = grupos não abandonadores, onde,
quanto maior, menor a reatividade.

Figura 27 – Modelo de estrutura química com centro fosforoamidato e com 74
provável ocorrência de reação com o fluoreto. Onde, X = O, S; GA = espécie
com pK_a mais ácido; OR = grupos não abandonadores, onde, quanto maior,
menor a reatividade; e NH_2 , podendo apresentar uma cadeia carbônica com
ou sem heteroátomos.

LISTA DE TABELAS

Tabela 01 – Comparativo da toxicidade aguda em DL ₅₀ em ratos via administração oral.	40
Tabela 02 – Resultados de ECI obtidos computacionalmente.	68

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AChE	acetilcolinesterase
DFP	fluorofosfato de diisopropila
$\Delta G^\ddagger$	energia livre de Gibbs de ativação
$\Delta H^\ddagger$	entalpia de ativação
$\Delta S^\ddagger$	entropia de ativação
A_N+D_N	mecanismo S _N 2(P) em etapas
A_ND_N	mecanismo S _N 2(P) concertado
[X]	concentração de determinada espécie, por exemplo, [HF], leia-se concentração de ácido fluorídrico
Nü	nucleófilo
UV-Vis	espectroscopia ultravioleta-visível

SUMÁRIO

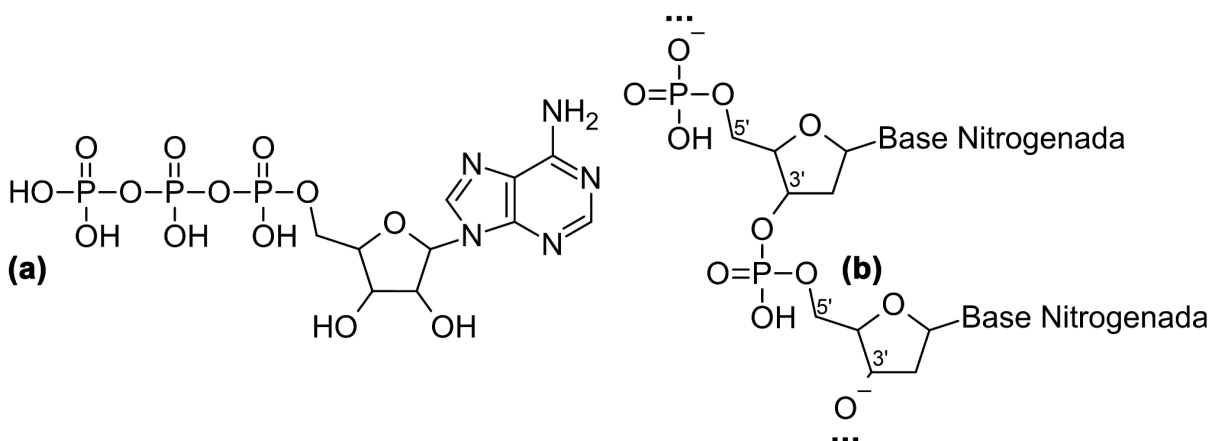
1	INTRODUÇÃO	15
1.1	ASPECTOS GERAIS DE ÉSTERES DE FOSFATO	15
1.2	ESPÉCIES DE ORGANOFOSFORADOS	28
1.2.1	Pesticidas	28
1.2.2	Armas Químicas	33
1.2.3	Fluorofosfatos	35
1.3	TOXICIDADE DOS ORGANOFOSFORADOS	36
1.4	FLUORETO	41
2	OBJETIVOS	45
3	MATERIAIS E MÉTODOS	46
3.1	EXPERIMENTAL	46
3.2	COMPUTACIONAL	47
3.3	ANÁLISE DE DADOS	50
4	RESULTADOS E DISCUSSÕES	58
4.1	EXPERIMENTAL	58
4.2	COMPUTACIONAL	65
5	CONCLUSÕES	75
	REFERÊNCIAS	76
	ANEXO A - Coordenadas xyz das respectivas moléculas	87
	DADOS CURRICULARES	99

1 INTRODUÇÃO

1.1 ASPECTOS GERAIS DE ÉSTERES DE FOSFATO

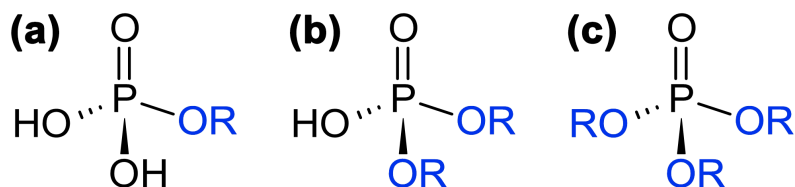
Os ésteres de fosfato são compostos ubíquos em sistemas biológicos e são essenciais em diversos processos, desde o armazenamento e transferência de energia via trifosfato de adenosina (ATP) até a estruturação de ácidos nucleicos, ambos representados na Figura 01, e ainda há diversos outros exemplos, como a sinalização celular e regulação enzimática.

Figura 01 – Representação de moléculas presente em sistemas biológicos. **(a)** ATP, contendo a cabeça de monoéster de fosfato e o corpo contendo dois diésteres de fosfato; **(b)** DNA, composto por diésteres de fosfato.



Genericamente, os monoésteres de fosfato (Figura 02a) apresentam um único grupo orgânico éster (OR), um oxigênio não-ponte e duas hidroxilas ligado ao fósforo central. A sua reatividade, entre outros fatores, pode ser modulada pela acidez do meio, possibilitando assim, a presença de duas formas, a monoaniônica, em valores de pH < 7 e dianiônica em valores de pH > 7 (BEL'SKII, 1977).

Figura 02 – Estrutura geral de ésteres de fosfato. **(a)** Monoéster de Fosfato; **(b)** Diéster de Fosfato; **(c)** Triéster de Fosfato; ambos com os respectivos OR destacados.



Os diésteres de fosfato (Figura 02b) possuem um grupo OR a mais em troca de uma hidroxila, sendo essas espécies participando de uma variedade de processos bioquímicos ao conferir estabilidade estrutural em moléculas vitais como DNA e RNA, ademais, permite a interação com outras biomoléculas por meio de ionização e formação de ligações de hidrogênio, o que é fundamental para os processos bioquímicos essenciais à vida (WESTHEIMER, 1987).

Já os triésteres de fosfato (Figura 02c), grupo alvo do estudo desta dissertação, têm três OR e nenhuma hidroxila. São amplamente utilizados como pesticidas e agentes de guerra química, sendo um potencial xenobiótico e a compreensão dos fatores que influenciam a velocidade e o mecanismo de quebra da ligação P–O nesses compostos é de crucial importância para o desenvolvimento de estratégias de inativação e destoxificação (YANG *et al.*, 1992).

Esses agentes utilizados como armas, foram inicialmente sintetizados como inseticidas, mas durante o período da segunda guerra mundial o seu uso foi destinado a propósitos militares (SIDELL; BORAK, 1992). Por exemplo, o sarin, um organofosforado com um átomo de flúor (fluorofosfato), é altamente tóxico e foi desenvolvido exclusivamente para fins militares, sendo capaz de inibir fortemente enzima acetilcolinesterase (AChE) e havendo relatados de após 1 a 3 anos ainda ocorrendo sintomas relacionados a sua intoxicação (ABU-QARE; ABOU-DONIA, 2002).

Esses ésteres de fosfato estão dentro da classificação dos pesticidas organofosforados e no geral, compartilham da mesma toxicidade aguda que as armas químicas organofosforadas, no entanto, o uso dessas substâncias levam além do risco à saúde humana, afetando significativamente os aspectos ambientais (SHARMA *et al.*, 2020), havendo uma crescente preocupação devido à sua toxicidade e persistência no meio ambiente (MDENI *et al.*, 2022).

Afim de informação há também outro tipo de produto presente no cotidiano, os denominados retardantes de chamas, mas sua toxicidade a princípio é comumente relacionada por meio interações hormonais, mimetizando ou bloqueando a ação (ZHANG *et al.*, 2014). Embora não atuem de maneira aguda, também é relatado uma neurotoxicidade capaz de interromper o neurodesenvolvimento, similar ao observado para o pesticida organofosforado, clorpirifós, um conhecido neurotóxico (DISHAW *et al.*, 2014; YAO *et al.*, 2021); deste modo, devido a observação de sua toxicidade somado a serem descritos como altamente persistentes no ambiente e bioacumulativo, essas espécies, são banidas em diversos países (EKPE *et al.*, 2020).

Em geral, os três tipos de ésteres de fosfatos possuem particularidades reacionais e em alguns casos, podem compartilhar fatores importantes para a sua reatividade individual, assim, é importante o conhecimento de cada espécie a fim de compreender a reatividade dessa classe de compostos orgânicos como um todo. Vale ressaltar que a degradação de um triéster de fosfato, seja por hidrólise ou hidrólise alcalina, ocasionada na presença de íons hidróxidos, são ambas uma via comum de ocorrer naturalmente ou intencionalmente, resultando na formação de um diéster de fosfato, podendo levar em seguida para um produto monoéster de fosfato.

Dito isso, um dos mais importantes fatores compartilhados é a presença de um grupo abandonador com baixo valor de pK_a , caracterizado como um “bom” substituinte ao estabilizar melhor a carga negativa e conseqüentemente se tornar uma espécie mais estável e com menor tendência se recombinar novamente (BEL'SKII, 1977; KIRBY; VARVOGLIS, 1967). É descrito que grupos de saída com valor de $pK_a > 8$ tendem a serem grupos abandonadores não muito eficiente quando comparados a grupos com $pK_a < 8$ (TARRAT, 2010), que podem, no caso da hidrólise, acelerar a reação e predominância de um mecanismo $S_N2(P)$ (KIRBY; YOUNAS, 1970a).

- **Monoésteres de Fosfato**

Em aspectos de reatividade em relação a hidrólise, a forma monoânionica de monoésteres tendem a ser a mais reativas, havendo o máximo de reatividade próximo ao valor de pH 4 e tendo o grupo abandonador como fator significativo na reatividade; o mecanismo mais predominante de hidrólise é $S_N1(P)$, envolvendo a clivagem unimolecular da ligação no átomo de fósforo e formando um íon metafosfato (BEL'SKII, 1977; KIRBY; VARVOGLIS, 1967).

Contudo, Bourne e Williams, sugerem que o mecanismo de transferência de fosforil em monoésteres não tem a ligação P–O completamente quebrada no estado de transição (TS), implicando que o metafosfato, não esteja presente como intermediário livre (BOURNE; WILLIAMS, 1984), estando apenas se assemelhando em suas características eletrônicas e estruturais (HERSCHLAG; JENCKS, 1989).

Na forma dianiônica é predominante em valores de $\text{pH} > 7$ e apresenta uma menor reatividade comparada aos análogos monoaniônico, devido a presença de duas cargas negativas no grupo fosfato, tornando-o menos susceptível ao ataque nucleófilo decorrente da repulsão eletrostática presente nos oxigênios carregados, contudo, há uma exceção em se tratando de espécies dianiônicas contendo um grupo abandonador arila com substituintes eletronegativos, pois é promovido uma maior estabilização da carga no grupo abandonador, explicitando a dependência do pK_a no grupo de saída (BEL'SKII, 1977).

Quanto ao seu mecanismo, mesmo com o caráter dissociativo impulsionado pela hiperconjugação dos oxigênios carregados negativamente e da presença de um bom grupo abandonador, devido a baixa estabilidade do metafosfato em meio aquoso, o mecanismo é melhor descrito como uma reação $\text{S}_{\text{N}}2(\text{P})$ concertada com um TS altamente dissociativo sem a formação do intermediário discreto (KIRBY; NOME, 2015), sendo sugerindo um mecanismo próximo ao limite da unimolecularidade (KIRBY; VARVOGLIS, 1968), com uma diferença de energia entre o TS (e os intermediários, caso existam); deste modo é relacionado a um caráter do TS, que varia de $\text{S}_{\text{N}}2(\text{P})$ para $\text{S}_{\text{N}}1(\text{P})$, a depender do pK_a do grupo abandonador (KLÄHN *et al.*, 2006), assim como melhor descreve para o monoânion.

- **Diésteres de Fosfato**

A sua reatividade em função da hidrólise, assim como em monoésteres, é influenciada pela acidez do meio e em geral, os ânions diésteres de fosfato são menos reativos comparado aos seus análogos monoésteres, pois embora apresentar a mesma carga, o monoéster contém um centro fósforo mais eletrófilo, o que facilita a saída do grupo abandonador, comparado ao diéster que tem essa mesma carga negativa distribuída em uma área maior devido a presença do grupo não abandonador (KIRBY; YOUNAS, 1970a).

A hidrólise de diésteres é geralmente um processo muito lento, exceto quando tendo a presença de grupos cíclicos ou bons grupos abandonadores; na presença destes fatores, em suma o mecanismo é predominantemente $\text{S}_{\text{N}}2(\text{P})$ concertado,

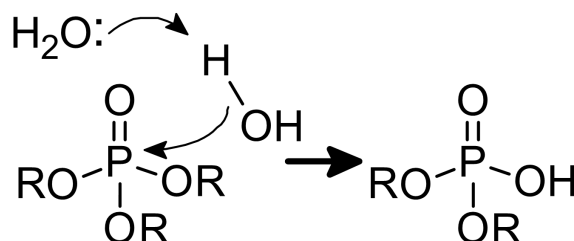
devido à instabilidade dos intermediários aniônicos pentacoordenados (KIRBY; NOME, 2015).

Diferentemente do monoéster, agora é presente um grupo éster que não é o grupo abandonador; e embora ser menos pronunciada do que em triésteres, os diésteres também apresentam uma sensibilidade à natureza desse grupo, como demonstrada na hidrólise de uma série de diésteres de 4-nitrofenila com diferentes grupos não abandonadores, sugerindo que um menor grupo facilita o processo de aproximação do nucleófilo, possivelmente por minimizar interações estéricas no TS (KIRBY *et al.*, 2015).

- **Triésteres de Fosfato**

No caso da hidrólise, acredita-se que apresenta uma velocidade substancialmente lenta e o mecanismo (visto na Figura 03) ocorre com uma molécula de água atuando na etapa lenta, e uma segunda molécula de água agindo como base geral ao abstrair um próton da água atacante durante o TS (KHAN; KIRBY, 1970).

Figura 03 – Mecanismo sugerido para a hidrólise com o efeito de base geral.



Em um estudo teórico, Mora e colaboradores estudaram a hidrólise de uma série de triésteres de fosfato, concluindo que de fato a reação ocorre por um mecanismo em etapas e envolvendo um intermediário pentacoordenado (MORA *et al.*, 2012). O mesmo é visto para a hidrólise do pesticida paraoxon sob condições neutras, com a adição de ocorrer via um mecanismo associativo em etapas, podendo ser descrito pela sigla A_N+D_N (e $S_N2(P)$ concertado por A_ND_N) e ocorrendo substancialmente muito lenta, com a constante de velocidade calculada como $3,05 \times 10^{-11} \text{ s}^{-1}$ (CHAGAS *et al.*, 2018), em contraste ao experimental de 10^{-7} s^{-1} a 27°C (LIMA *et al.*, 2019).

A formação de um intermediário de metafosfato livre em um mecanismo dissociativo é estimado como desfavorável devido ao aumento significativo da energia do sistema (KIRBY; NOME, 2015).

Já a hidrólise alcalina, ocorrendo em meio básico, apresenta uma velocidade nessas espécies como relativamente alta em função da basicidade do meio, podendo ser descrita por um mecanismo concertado ou por etapas e neste caso, havendo a formação de um intermediário pentacoordenado (KHAN; KIRBY, 1970); e seu mecanismo segue-se por um mecanismo $S_N2(P)$ (BEL'SKII, 1977) sendo ainda mais associativos do que os observados para monoésteres e diésteres, sugerindo um TS que se assemelha a um intermediário fosforano (CLELAND; HENGGE, 1995).

A natureza do grupo abandonador assim como aos demais ésteres de fosfato aqui descritos, apresenta grande significância na reatividade, conforme relatado para a hidrólise alcalina de alguns triésteres de dimetilfosfato, onde, grupos de saída "pobres", com valores de $pK_a > 8$ reagem por um mecanismo passo a passo, sugerindo a formação de um intermediário pentacoordenado, enquanto ésteres com "bons" grupos de saída com valores de $pK_a < 8$ reagem por um mecanismo concertado induzido pela desestabilização do fosforano (TARRAT, 2010); adicionalmente grupos retiradores de elétrons aumentam a energia do estado reagente e conseqüentemente favorecem o ataque nucleofílico e embora de modo menos pronunciado, o mesmo vale para os dois grupos não abandonadores (KIRBY; NOME, 2015).

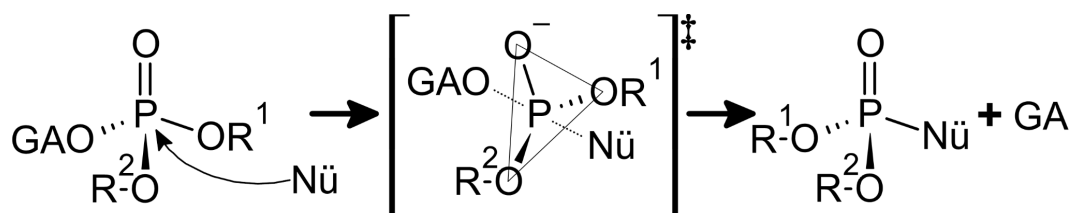
Essa influência dos grupos não abandonadores favorece significativamente a velocidade de hidrólise de triésteres de fosfato ao ocasionar uma intensificação do caráter eletrofílico do átomo de fósforo e tornando-o mais suscetível ao ataque nucleofílico (KIRBY *et al.*, 2011), além disso, grupos não abandonadores mais eletronegativos promovem a estabilização da carga negativa formada durante o TS (KIRBY *et al.*, 2013).

Já no caso de grupos mais volumosos e menos eletronegativos, tendem a diminuir a velocidade de hidrólise, pois ocasionam impedimento estérico quanto a aproximação do nucleófilo ao centro eletrofílico (KIRBY *et al.*, 2015).

Com isso, tendo como referência, uma reação associativa em um centro (no caso o fósforo) tetracoordenado, é observado o ataque nucleofílico preferencialmente na face oposta (por trás) em relação ao grupo abandonador,

resultando em uma estrutura intermediária trigonal bipiramidal (Figura 04), onde nucleófilo e grupo abandonador por serem mais eletronegativos, tendem a ocupar uma posição apical, levando a um produto com inversão de configuração, no entanto, se o grupo abandonador não for significativamente mais eletronegativo do que os grupos não abandonadores, o nucleófilo pode atacar em outras faces (GILLESPIE *et al.*, 1973).

Figura 04 – Formação do intermediário fosforano no ataque nucleofílico (Nü) por trás do grupo abandonador (GA), estando ambos na posição apical, enquanto que os grupos não abandonadores (O^- , OR^1 e OR^2) se posicionam no plano equatorial.

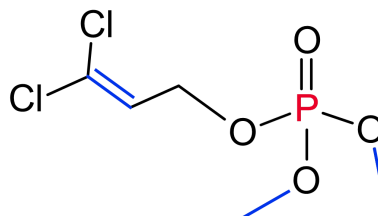


Mecanicamente a revisão de Kirby e Nome destaca que, mesmo na presença de boas condições reacionais o ataque nucleofílico concertado deve contar com a formação de um intermediário de fosforano pentacoordenado existindo com um mínimo na superfície de energia potencial (KIRBY; NOME, 2015).

Especificamente no caso dos triésteres de fosfato, quando comparados os fatores que modelam sua reatividade, observa-se que a formação do intermediário pentacoordenado é diretamente mais influenciada pela basicidade do nucleófilo do que o pK_a do grupo abandonador (KHAN; KIRBY, 1970).

Uma perspectiva adicional sobre a reatividade de ésteres de fosfato é descrita para o triéster de fosfato diclorvos (Figura 05) utilizando o princípio de Pearson de ácidos e bases duros e moles, onde a espécie em questão apresenta diversos centros reativos, como a ligação dupla olefínica e os grupos metil, ambos centros eletrófilos moles e o grupo fosforil, um centro eletrófilo duro devido a sua alta deficiência de elétrons, corroborado através da observação da reação do íon hidróxido, um nucleófilo duro atacando preferencialmente o grupo fosforil (BEDFORD; ROBINSON, 1972).

Figura 05 – Exemplo de análise da reatividade do diclorvós por meio do princípio de Pearson, sendo, dupla olefínica e os grupos metil em azul e o centro fósforo em vermelho.

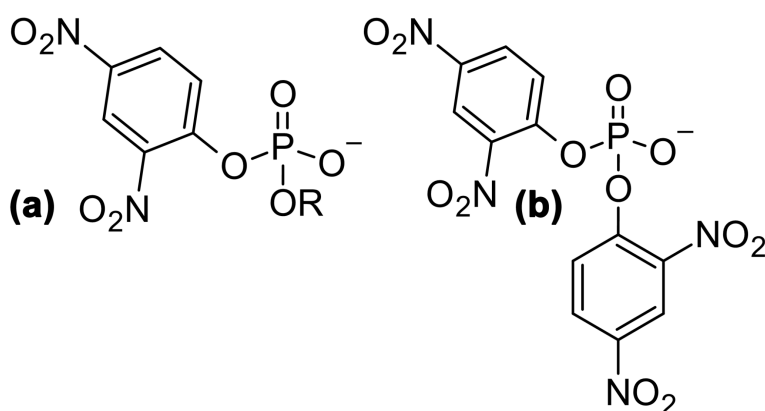


- **Reatividade do Fluoreto com Ésteres de Fosfato**

A nucleofilicidade do fluoreto para o fósforo em monoésteres é surpreendentemente alta (KIRBY; NOME, 2015). Curiosamente é um caso incomum de um nucleófilo aniônico atacando outro ânion sem que haja uma repulsão eletrostática significativa entre as cargas negativas.

É observado essa reatividade tanto na reação com monoânions de fosfatos de 2,4-dinitrofenila ($7,8 \times 10^{-3} \text{ M}^{-1} \text{ min}^{-1}$) (Figura 6a), quanto com di-2,4-dinitrofenila ($1,38 \times 10^{-1} \text{ M}^{-1} \text{ min}^{-1}$) (Figura 06b), havendo a formação do fluorofosfato, que é estável em pH neutro; já para a espécie diânions não foi observado reatividade (KIRBY; VARVOGLIS, 1968).

Figura 06 – Monoânions de **(a)** fosfatos de 2,4-dinitrofenila; e **(b)** fosfatos de bis-2,4-dinitrofenila.



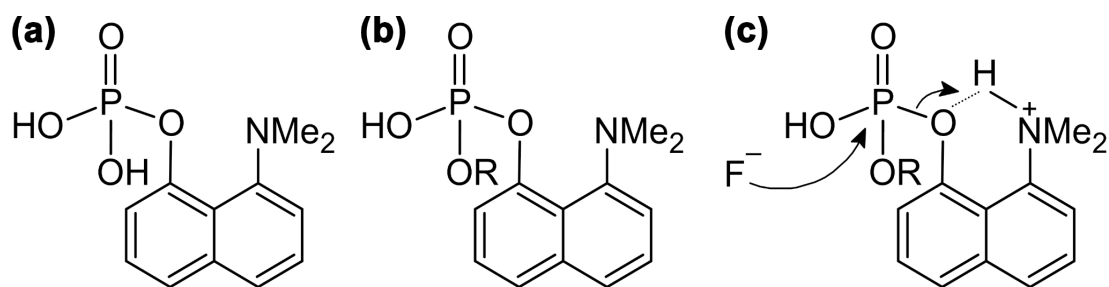
Contudo, a reatividade com diânions de monoéster é relatada com 8-(dimetilamino)-1-naftil fosfato (Figura 7a), embora essa seja intuitivamente contraditória quando considerado a repulsão eletrostática desfavorável;

comparativamente, essa reação apresenta um $\Delta H^\ddagger$ de $30,06 \pm 0,8$ kcal mol⁻¹ para a hidrólise e $41,1 \pm 0,7$ kcal mol⁻¹ para a reação com fluoreto, destacando uma diferença de ~ 10 kcal mol⁻¹ esperada pelo efeito da repulsão eletrostática e refletindo o desfavorecimento da reação e o custo de dessolvatação do fluoreto; quanto à entropia, $\Delta S^\ddagger$ de $14,1 \pm 2,3$ cal K⁻¹ mol⁻¹ contra $42,02 \pm 2,9$ cal K⁻¹ mol⁻¹ respectivamente, sugerem um TS mais desordenado causado justamente pela repulsão eletrostática (KIRBY *et al.*, 2005).

Outro exemplo de ataque nucleofílico em um substrato aniônico é observado com o tetra ânion de ATP (ATP⁻⁴) em meio aquoso com pH 8,3, apresentando uma velocidade de reação comparável à da água, um nucleófilo neutro e sugerindo um efeito eletrostático fraco (ADMIRAAL; HERSCHLAG, 1999).

Ademais foi avaliado o contra íon de Na⁺ na reatividade com ATP⁻⁴ com tetrametilamônio, um cátion mais volumoso e com a carga positiva deslocalizada, apresentando uma capacidade muito menor de formar interações específicas de ligação; e não foi observado alteração significativa na reatividade do fluoreto com ATP⁻⁴, implicando que o efeito do cátion não é uma interação específica de ligação ou "blindagem" do fosfato, mas sim um efeito mais geral da força iônica, que contribui para a estabilização do TS por blindagem eletrostática das cargas envolvidas (ADMIRAAL; HERSCHLAG, 1999).

Figura 07 – (a) fosfato de 8-(dimetilamino)-1-naftila; (b) fosfato de metil 8-dimetilamino-1-naftila; e (c) efeito de ácido geral intramolecular.



Já no caso de diésteres, a reatividade do fluoreto com metil 8-dimetilamino-1-naftil fosfato (Figura 7b), apresenta um $\Delta H^\ddagger$ de $19,3$ kcal mol⁻¹ e se mostra mais favorável comparado a hidrólise, com $\Delta H^\ddagger$ de $23,4 \pm 1,2$ kcal mol⁻¹, ademais, $\Delta S^\ddagger$ de $-18,8$ cal K⁻¹ mol⁻¹, contra $-12,0 \pm 3,6$ cal K⁻¹ mol⁻¹, sendo ambos representativas para uma reação S_N2(P) (KIRBY *et al.*, 2006). Mecanicamente, a

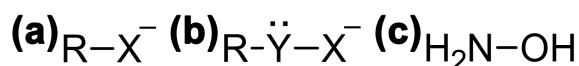
presença do grupo dimetilamônio, quando protonado, atua como um ácido geral intramolecular, facilitando a saída do grupo abandonador ao doar um próton para o oxigênio da ligação P–O, deste modo há uma melhor estabilização do TS (KIRBY *et al.*, 2006).

Outros exemplos de reatividade do fluoreto, na mesma tendência, foram observadas com o ânion do diéster metil fosfato de 2,4-dinitrofenila (KIRBY; YOUNAS, 1970b), com 4-toluenesulfonata 4-nitrofenila e etilfosfonato de 4-nitrofenila (SIMANENKO *et al.*, 2002).

Conforme visto, a alta reatividade do fluoreto com centros fósforo de mono- e diésteres é documentada. Adicionalmente quando comparado sua capacidade nucleofílica com oxiânions de mesmo valor de pK_a , o fluoreto comumente demonstra uma reatividade significativamente maior e mais próximo a nucleófilos com efeito α (KIRBY; VARVOGLIS, 1968; KIRBY; YOUNAS, 1970b).

Esse efeito α refere-se à reatividade anormalmente alta de nucleófilos que possuem um heteroátomo com pares de elétrons livres adjacente ao átomo nucleofílico (Figura 08), por exemplo hidroxilamina, na qual leva a uma maior velocidade de reação ao favorecer o TS da reação garantindo uma maior estabilidade (HERSCHLAG; JENCKS, 1990). É observado por uma correlação de Brønsted, o fluoreto tendo uma reatividade similar a hidroxilamina neutra, seguindo uma tendência linear respectivamente de efeitos α com: os íons hipoclorito, hipobromito, hidroperóxido e por fim a hidroxilamina aniônica (SIMANENKO *et al.*, 2002).

Figura 08 – (a) nucleófilo normal; (b) nucleófilo com efeito α ; e (c) hidroxilamina neutra.



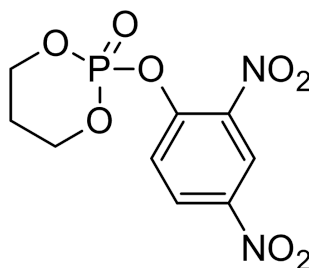
Um exemplo dessa alta reatividade em triésteres é observada com o cíclico de fosfato 2-oxide de (2-(2,4-dinitrofenoxi)-1,3,2- λ^5 -dioxafosfinane) (Figura 09), tendo uma velocidade comparável à de um íon arilóxido com valor de $pK_a \sim 10$, indicando uma forte preferência do fluoreto atacar o centro fósforo, ademais, o fluorofosfato formado apresenta uma hidrólise consideravelmente lenta, sendo 5 vezes mais lenta

do que o hipotético éster arilóxido com um grupo abandonador de mesma basicidade do fluoreto (ROWELL; GORENSTEIN, 1981; SIMANENKO *et al.*, 2002).

Vale destacar que os agentes nervosos sarin e soman, dois fluorofosfatos tem a ligação P-F clivada rapidamente pela hidrólise alcalina em valores de pH > 10, levando aos seus respectivos ácidos fosfônicos (YANG *et al.*, 1992). No caso do fluorofosfato de diisopropila (DFP), outro fluorofosfato, é relatado sua degradação ocorrendo eficientemente em meio fortemente alcalino (pH > 11), levando a degradação em 4 horas, e em valores de: pH 9 em 18 horas; pH entre 7 e 8 em 168 horas (LUNN; SANSONE, 1994).

Essa alta reatividade do fluoreto é sugerida como uma importante via de degradação do agente nervoso VX. Esse composto apresenta uma enxofre no lugar de um dos oxigênios pontes, gerando uma diminuição da reatividade na hidrólise alcalina, além de gerar um produto mais tóxico (YANG *et al.*, 1992); o uso do fluoreto especialmente em meio aquoso leva a clivagem da ligação P-S e libera os produtos diisopropilaminoetanotiol e Et-G que são menos tóxicos; a sequência proposta da degradação ocorre por hidrólise alcalina em valores de pH > 10 para ocorrer a clivagem da ligação P-F e formar o produto final atóxico, o ácido etilmetilfosfônico (MARCIANO *et al.*, 2012).

Figura 09 – 2-óxido de (2-(2,4-dinitrofenóxi)-1,3,2-λ⁵-dioxafosfinano).



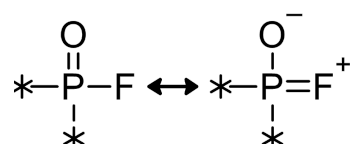
Como grupo abandonador, o fluoreto não é eficiente em compostos fosforilados, devido a alta força da ligação P-F, contudo, é uma característica atípica, visto que ele atua como um nucleófilo forte quando ataca o fósforo; dito acima, é um reflexo do TS da reação e indica a estabilização da ligação parcial que se forma, tornando o ataque do flúor ao fósforo muito favorável, mas tornando a reação inversa menos favorável (KHAN; KIRBY, 1970). Também é observado que o

fluoreto não atua como catalisador para a hidrólise (ROWELL; GORENSTEIN, 1981).

É visto então que se a reatividade fosse apenas dependente da basicidade do fluoreto (pK_a de $\sim 3,18$), esta deveria ser bem menor e não poderia ser comparada a outros nucleófilos mais básicos, logo, é possível que outros fatores, como a estabilidade e a estrutura do TS em relação para o grupo fosforil sejam relevantes, levando a aumentos significativos na velocidade de reação (HERSCHLAG; JENCKS, 1990).

Uma suposição para essa alta reatividade está na participação de um par de elétrons não ligante do fluoreto, facilitando a doação de densidade eletrônica e acelerando a reação ao favorecer a estabilização do TS (KIRBY; YOUNAS, 1970b). É discutido adicionalmente que a alta estabilidade de fluorofosfatos ($P=O$) e fluorofosfonatos ($P=S$) é promovida devido às interações de ressonância (Figura 10) tanto nos produtos, quanto nos estados de transição, ocorrendo entre $P=O$ (ou $P=S$) e $P-F$; garantindo um forte efeito estabilizador ao reduzir a barreira de energia para o TS (SIMANENKO *et al.*, 2002).

Figura 10 – Ressonância no produto organofluorofosfato.



Um ponto adicional da reatividade é citado por Herschlag e Jencks na qual analisaram a reatividade do fluoreto com fenil metilfosfonato de isopropila e 3-nitrofenil metilfosfonato de isopropila, havendo constantes de equilíbrio (K_{eq}), respectivamente de 300 e 2000; e a extrapolam para um fenol hipotético com $pK_a \sim pK_a^{HF}$, tendo o pseudo produto com K_{eq} de 5×10^5 e levando a conclusão de uma maior preferência pelos produtos da reação, demonstrando a alta afinidade termodinâmica do fluoreto pelo grupo fosfonato (HERSCHLAG; JENCKS, 1990).

Ao comparar a reatividade de nucleófilos altamente polarizáveis, comumente relatados como bons nucleófilos para centro carbonos, como iodeto e triocianato, não é observado a reação deles com o centro fósforo cíclico de 2-oxide de (2-(2,4-dinitrofenoxi)-1,3,2- λ^5 -dioxafosfinane) (Figura 09), contendo o grupo

aromático grupo aromático 2,4-dinitrofenílico; contudo, o fluoreto, menos polarizável e fortemente solvatado reage extraordinariamente bem com o fósforo (KHAN; KIRBY, 1970). Esse ataque nucleofílico é descrito como sendo um mecanismo $S_N2(P)$, com reatividade comparável ao íon hidróxido (KHAN; KIRBY, 1970; ROWELL; GORENSTEIN, 1981).

No ponto de vista do paraoxon, a reação entre valores de pH 8 a 9 é descrita como sendo de primeira ordem, também descrevendo um mecanismo associativo (SIMANENKO *et al.*, 2002); além disso, mecanicamente, a reação entre fluoreto e o centro de fósforo sugere que a clivagem do grupo abandonador está mais avançada no TS do que a aproximação do fluoreto, indicando um TS com características mais próximas ao produto (HERSCHLAG; JENCKS, 1990).

Tentando explicar a alta estabilidade da ligação P-F, Cruickshank reportou o comprimento da ligação P-F estimado em 1,51 Å para a substância $(PNF_2)_4$, sendo semelhante a PF_3 de 1,52 Å, além de ambos exibirem um caráter de ligação π devido o curto comprimento, no caso, isso sugere que os orbitais $2p$ do flúor está envolvido na ligação π com os orbitais $3d$ do fósforo (CRUICKSHANK, 1961). Por exemplo, a estabilidade do monofluorofosfato é atribuída à capacidade do flúor de formar uma ligação $d\pi-p\pi$ com o fósforo, resultando em um caráter de ligação dupla parcial e promovendo a deslocalização da densidade eletrônica do flúor para o fósforo (COX; RAMSAY, 1964).

Em questão da forte solvatação que o fluoreto em meio prótico e polar, como a água, este deveria ser um fator significativo para a reação, entretanto, em uma análise de efeito cinético isotópico do solvente (ECIS) com 2-oxide de (2-(2,4-dinitrofenoxi)-1,3,2 λ^5 -dioxafosfinane), mas contendo o grupo aromático grupo aromático 4-nitrofenílico (não confundir com 2,4-dinitrofenílico da Figura 9), em valor de pH 8,7, foi constatado um efeito insignificante de $k_H/k_D=1,07$, destacando que o fato de o fluoreto ser fortemente solvatado não interfere diretamente em sua reatividade (KHAN; KIRBY, 1970). Essa observação reflete a alta reatividade do fluoreto e sua afinidade termodinâmica aumentada para o grupo fosforila, logo a sua afinidade pelo fósforo é maior do que sua afinidade por um próton (HERSCHLAG; JENCKS, 1990).

1.2 ESPÉCIES DE ORGANOFOSFORADOS

1.2.1 Pesticidas

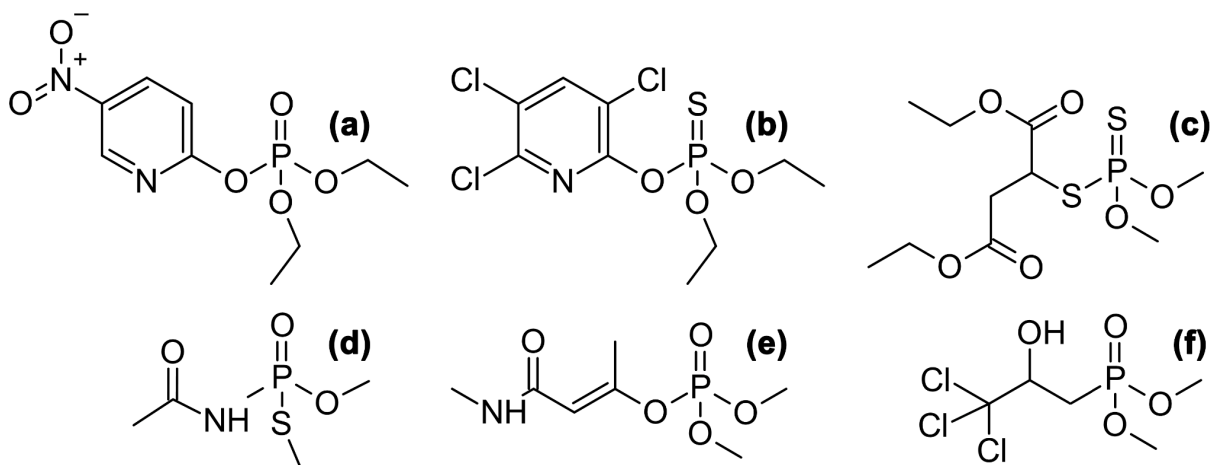
O uso de pesticidas na agricultura moderna são considerados uma parte indispensável das práticas de produção, levando a um aumento substancial na produção de alimentos em todo o mundo (SHARMA *et al.*, 2020) e em conformação, é destacado que seu uso aumentou globalmente em 46% em 20 anos desde 1996 (MDENI *et al.*, 2022), apoiado em garantir um suprimento estável de alimentos ao evitar danos causados às colheitas por pragas; e é estimado o uso global de cerca de 3 bilhões de kg de pesticida por ano, com um orçamento aproximado de US\$ 40 bilhões (SHARMA *et al.*, 2020).

Uma grande dificuldade em mensurar a gravidade da situação encontra-se na falta de dados confiáveis sobre o uso de pesticidas, em países em desenvolvimento, gerando avaliações imprecisas dos riscos. O GloPUT, um banco de dados que combina dados da Food and Agriculture Organization (FAO) com estatísticas de comércio internacional, destaca o aumento do uso global de pesticidas em cerca de 20% na última década (2008-2018), com um aumento de 153% em países de baixa renda durante o mesmo período, enquanto que esse valor tem sido subestimado desde 2007 no banco de dados da FAO (SHATTUCK *et al.*, 2023). Especialmente em países em desenvolvimento, o uso de pesticidas é comum devido à sua alta eficácia e baixo custo, ademais, a regulamentação, a fiscalização e o acesso a alternativas são mais precários (SHARMA *et al.*, 2020), por exemplo, o Brasil, figura entre os maiores consumidores de agrotóxicos do mundo e seu mercado está em constante expansão, demandando uma análise crítica de seus impactos (LANGENBACH *et al.*, 2021).

- **Problema dos Pesticidas Organofosforados**

Os pesticidas organofosforados (Figura 11) são apenas uma das diversas classes de pesticidas amplamente utilizados, representando aproximadamente 40% de todo o volume de ativos produzidos e usados comercialmente; o seu uso tomou força após a proibição dos pesticidas organoclorados (KAUSHAL *et al.*, 2021), e embora os pesticidas organofosforados sejam relatados como tendo menor tempo de vida comparado aos organoclorados, é observado que algumas espécies, como clorpirifós, podem persistir em sedimentos por longos períodos (MDENI *et al.*, 2022).

Figura 11 – Exemplo de pesticidas organofosforados, onde: **(a)** paraoxon, um éster de fosfato, podendo estar na variação fosforotioato, onde P=O é substituída por P=S, chamada de paration, como em **(b)** clorpirifós; e **(c)** malation, onde ambos contendo suas respectivas versões -oxon (P=O); seguido de outros tipos organofosforados **(d)** acefato; **(e)** monocrotofós; **(f)** metrifonato (ou triclorfon).



A aplicação de pesticidas se dá de várias maneiras, incluindo pulverização, no entanto, os resíduos das aplicações podem entrar em rios através do escoamento agrícola, além da possibilidade de se deslocar através do ar (KAUSHAL *et al.*, 2021), e o uso indiscriminado dessas espécies químicas podem atacar indiretamente não-alvos por meio da dieta, inalação e adsorção dérmica (KAUSHAL *et al.*, 2021; MDENI *et al.*, 2022).

Os alvos desse agrotóxico são insetos e pequenos mamíferos, que usam a cultura vegetal como fonte de alimento (KAUSHAL *et al.*, 2021), contudo, os pesticidas são intencionalmente tóxicos e o principal mecanismo de toxicidade dos pesticidas organofosforados é a inibição AChE, tornando-os altamente tóxicos para insetos e mamíferos (DE SOUZA *et al.*, 2020).

Em regiões agrícolas é frequentemente observado efeitos em organismos não-alvos, como animais marinhos, gerando impactos diretamente no ambiente aquático (MDENI *et al.*, 2022), além disso, insetos benéficos, como polinizadores e predadores naturais de pragas, como aves, anfíbios e mamíferos, podem levar ao desequilíbrio ecológico, afetando a biodiversidade e os serviços ecossistêmicos, como a polinização e o controle natural de pragas (DE SOUZA *et al.*, 2020; SHARMA *et al.*, 2020).

Quando aplicado o pesticida, o resíduo não só vai para o ambiente, mas também permanece no alimento, na qual se resume em uma preocupação global, com implicações para a saúde humana e para o comércio internacional.

No Brasil, em um estudo acerca de monitoramento de resíduos de agrotóxicos em alimentos, revela a presença de pesticidas organofosforados como acefato e metamidofós em alimentos como tomate e batata, evidencia falhas na fiscalização e controle do uso de agrotóxicos, visto que metamidofós é banido no Brasil desde 2012 (BITENCOURT DE MORAIS VALENTIM *et al.*, 2023). No Reino Unido, um estudo similar foi realizado, com ênfase nos alimentos importados entre 2000 a 2020, demonstrando um aumento significativo nos níveis de resíduos de pesticidas nestes alimentos, incluindo o dimetoato (MERT *et al.*, 2022).

A presença de resíduos de pesticidas organofosforados, como monocrotofós, triclorfon e metil-clorpirifós no mel de abelha Jandaíra, no Brasil, já foi notificado com níveis em algumas amostras, excedendo os limites máximos de resíduos estabelecidos pela legislação europeia (PINHEIRO *et al.*, 2020).

O monitoramento de pesticidas organofosforados em diferentes matrizes apresenta desafios analíticos; a escolha do método depende da matriz a ser analisada, havendo pontos-chaves a serem considerados, como a sensibilidade, seletividade desejadas, disponibilidade de recursos e dos objetivos do estudo, como há necessidade de métodos sensíveis e específicos para detectar baixas concentrações desses compostos em amostras complexas (MDENI *et al.*, 2022); outro desafio para o monitoramento de pesticidas organofosforados é a necessidade de considerar os produtos de transformação, que podem apresentar toxicidade e comportamento ambiental distintos dos compostos originais, podendo ser ainda mais tóxicos, móveis ou persistentes (ANAGNOSTOPOULOU *et al.*, 2022). Refletindo em uma dificuldade adicional em avaliar o cenário com exatidão e precisão.

Não diferente das matrizes alimentícias, a contaminação das águas também representa um problema global que afeta a qualidade da água potável, a saúde dos ecossistemas aquáticos e a segurança alimentar, possibilitando uma via significativa para a entrada dos pesticidas no corpo humano (DE SOUZA *et al.*, 2020; LI, 2022).

O Brasil, demonstra uma vulnerabilidade dos recursos hídricos subterrâneos à contaminação por pesticidas organofosforados, especialmente em áreas com agricultura intensiva e com falta de saneamento básico, onde foi possível encontraram metil-paration em amostras de água de poços rasos utilizados para

abastecimento humano, com concentrações que, apesar de não ultrapassarem os limites brasileiros, excederam os limites mais rigorosos da legislação europeia (PORTAL *et al.*, 2019). O mesmo ocorreu em águas superficiais da bacia hidrográfica do Rio Camanducaia, Brasil, também detectando a presença de metil-paration, em um importante manancial que abastece a Região Metropolitana de São Paulo (BARIZON *et al.*, 2020) e proibida desde 2015 (BRASIL, 2015).

A presença global de pesticidas organofosforados em águas superficiais também é frequentemente relatada com espécies como, dimetoato, clorpirifós, clorfenvinfós e diazinon, evidenciando a contaminação disseminada desses compostos em diferentes ecossistemas aquáticos espalhados (DE SOUZA *et al.*, 2020).

Por sua vez, a contaminação do solo por pesticidas organofosforados também somam ao risco à saúde humana e ambiental, com potenciais impactos na produção de alimentos, na qualidade da água e na biodiversidade, sendo corriqueiro e generalizada a ocorrência em solos agrícolas em diversos países, com destaque para clorpirifós, diazinon, dimetoato, fenitrothion, etil-paration e metil-paration (SABZEVARI; HOFMAN, 2022).

A persistência dessas e no ambiente varia de acordo com o composto, as condições climáticas, e o tipo de ambiente (KAUSHAL *et al.*, 2021; MDENI *et al.*, 2022), a exemplo, o clorpirifós, pode persistir no solo por longos períodos, mesmo após a interrupção da sua aplicação, aumentando o risco de contaminação de longo prazo e dificultando a recuperação de áreas impactadas (SABZEVARI; HOFMAN, 2022).

- **Cenário Brasileiro**

O agronegócio é uma parte fundamental da economia brasileira, tornando o Brasil, um dos principais produtores de alimentos do mundo e consequentemente, figura entre os maiores consumidores de agrotóxicos do mundo (BITENCOURT DE MORAIS VALENTIM *et al.*, 2023; LANGENBACH *et al.*, 2021), nos últimos anos, o país presenciou um aumento de 190% no mercado de agrotóxicos, configurando o maior consumidor de pesticidas do mundo desde 2008, o que coloca em evidência a necessidade de políticas públicas eficazes para garantir a segurança da população e a sustentabilidade ambiental (ROCHA; GRISOLIA, 2019).

A legislação e as políticas públicas brasileiras relacionadas a agrotóxicos, refletem um cenário marcado pela busca por produtividade agrícola e não pela

necessidade de proteger a saúde da população e a sustentabilidade ambiental (HÜESKER; LEPENIES, 2022; LANGENBACH *et al.*, 2021). Os pesticidas organofosforados, apesar de sua comprovada eficácia, representam uma classe de pesticidas com sérios riscos, o que exige uma abordagem abrangente e cautelosa em sua regulamentação e uso (KAUSHAL *et al.*, 2021; SHARMA *et al.*, 2020).

O processo de registro de agrotóxicos no Brasil, têm sido alvo de críticas por sua falta de transparência e pela forte influência da indústria agroquímica, evidenciando a fragilidade do sistema regulatório brasileiro, devido a priorização dos interesses econômicos em detrimento da saúde pública e da proteção ambiental (ROCHA; GRISOLIA, 2019).

A legislação brasileira proíbe o registro de pesticidas com efeitos mutagênicos, carcinogênicos ou teratogênicos, mas se baseia principalmente em estudos toxicológicos fornecidos pelas próprias empresas produtoras, na qual muitas vezes é realizados por laboratórios privados; Rocha e Grisolia (2019) analisaram 247 formulações de pesticidas submetidas ao Instituto Brasileiro do Meio Ambiente e dos Recursos Naturais Renováveis (IBAMA) para registro, constatando que nenhum dos estudos toxicológicos apresentava resultados positivos para mutagenicidade, carcinogenicidade e teratogenicidade, em contraste, a revisão de 574 artigos científicos publicados em bases de dados internacionais revelou que 84% dos estudos independentes encontraram resultados positivos para pelo menos um desses efeitos para os mesmos pesticidas (ROCHA; GRISOLIA, 2019).

A aprovação acelerada de 475 novos pesticidas no Brasil, observada desde 2019, intensifica as preocupações sobre a segurança desses produtos; a inclusão de substâncias proibidas ou restritas na União Europeia, como o malation, levanta sérias questões sobre a regulamentação de agrotóxicos e sobre os riscos à saúde da população brasileira e dos consumidores de produtos agrícolas brasileiros em outros países (BRAGA *et al.*, 2020).

O Brasil tem implementado medidas para banir ou restringir o uso de agrotóxicos considerados altamente perigosos, incluindo alguns pesticidas organofosforados, no entanto, a detecção de algumas espécies proibidas em alimentos e água, como o metamidofós, demonstra a ineficiência na fiscalização e controle da venda e uso desses produtos (DE MORAES, 2022).

A subnotificação de casos de intoxicação por agrotóxicos no Brasil, incluindo os causados por pesticidas organofosforados, é um problema crucial que impede a

real compreensão da magnitude do problema e dificulta a formulação de políticas públicas eficazes; essa falta de dados confiáveis sobre as intoxicações mascara a gravidade da situação e impede a identificação de regiões e populações mais vulneráveis, limitando a implementação de medidas de prevenção e tratamento adequadas (LOPES-FERREIRA *et al.*, 2022).

1.2.2 Armas Químicas

Os agentes nervosos são compostos organofosforados derivados de ésteres de ácido fosfórico com alta capacidade inibitória da enzima AChE (SIDELL; BORAK, 1992).

Eles são absorvidos sistemicamente por inalação ou via tópicas e a gravidade do envenenamento é dependente do tempo e da dose de exposição, além da capacidade intrínseca de cada composto (HULSE *et al.*, 2019).

Esses agentes químicos podem sem grande dificuldades atravessar as membranas respiratórias e dérmicas e se distribuir por todo o corpo, particularmente em tecidos adiposos (MUKHERJEE; GUPTA, 2020), e sua principal atividade é formar uma proteína fosforilada incapaz de quebrar a acetilcolina, levando a um acúmulo de neurotransmissores e interrompendo a transmissão do sinal nervoso (SIDELL; BORAK, 1992).

É relatado a síntese do primeiro organofosforado em 1854, mas, o seu uso como agente nervoso decorre do acaso de uma pesquisa com o intuito de desenvolver um pesticida mais eficiente, dando origem ao tabun (GA) em 1936, seguido de sarin (GB) em 1938 e soman (GD) em 1944, as três espécies são de origem germânicas e embora na época houvesse um grande volume desses agentes tóxicos, eles não foram utilizados (SIDELL; BORAK, 1992), tendo ao término da segunda guerra mundial, os estoques sendo despejados na região do Báltico, Golfo do México, nas costas do Japão e nos oceanos em ambas as costas dos EUA (VUCINIC *et al.*, 2017).

Os relatos de seus uso são posteriores à guerra, por conta do Iraque durante sua guerra contra o Irã (1980) (SIDELL; BORAK, 1992), também há indícios de terem sido usado durante a Guerra do Golfo (1990) (ABU-QARE; ABOU-DONIA, 2002), e utilizados em ataques terroristas, como no Japão (1994, 1995 e 1998),

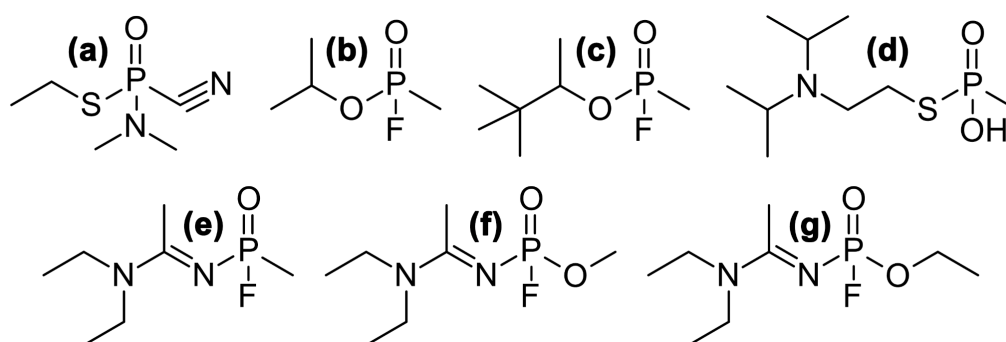
assassinato de KimJong-nam na malásia (2017) (VUCINIC *et al.*, 2017), e mais recente, na Síria (2013) e Reino Unido (2018) (HULSE *et al.*, 2019).

O desenvolvimento desses ativos continuaram com a sintetização do VX na Inglaterra no início dos anos 1950, considerado mais potente e persistente que os de série G (SIDELL; BORAK, 1992). Ainda durante a Guerra Fria, os Estados Unidos desenvolveram as versões “binárias” de sarin (GB-2), soman (GD-2) e VX (VX-2), na qual a união de dois precursores atóxicos resulta no agente nervoso, sendo considerado a “terceira geração” desses compostos (FRANCA *et al.*, 2019).

Em paralelo, a União Soviética desenvolvia secretamente os agentes Novichok (Série A), compostos de “quarta geração”, deixando de ser fosfonatos para fosforamidofluoridatos e assim “indetectáveis”, pois contornaria o monitoramento da Convenção sobre Armas Químicas (CWC) (VALE *et al.*, 2018). Esses agentes, como o A-234, são suspeitos de serem utilizados no envenenamento de Sergei e Yulia Skripal, no Reino Unido em 2018, contudo é debatido a estrutura química exata dos compostos de série A (BHAKHOA *et al.*, 2019).

A classificação dos agentes nervosos (Figura 12) baseia-se na estrutura química e toxicidade, dividindo-se em:

Figura 12 – Exemplo de espécies organofosforadas destinada a uso como armas químicas, onde: **(a)** tabun; **(b)** sarin; **(c)** soman; **(d)** VX; **(e)** A-230; **(f)** A-232; e **(g)** A-234.



- Série G: são quimicamente relacionados aos pesticidas organofosforados e são facilmente dispersos em aerossóis (HULSE *et al.*, 2019). Também são moderadamente voláteis e descritos como não persistentes (SIDELL; BORAK, 1992).

- Série V: O VX é considerado persistente (SIDELL; BORAK, 1992) e menos volátil que os da série G, estando geralmente na forma de líquidos oleosos e apresentando lipofilicidade (HULSE *et al.*, 2019). É também altamente persistente no ambiente, permanecendo ativo por semanas ou meses (VUCINIC *et al.*, 2017).

- Série GV: Com propriedades combinadas das séries G e V (MUKHERJEE; GUPTA, 2020).

- Série A (Novichok): Agentes unitários e binários, têm estruturas químicas pouco conhecidas e toxicidade potencialmente superior aos agentes anteriores (VALE *et al.*, 2018).

Estudos indicam que o A-230 é 5 a 8 vezes mais tóxico que o VX, A-232 é 10 vezes mais tóxico que soman (FRANCA *et al.*, 2019), em contrapartida, um estudo de toxicidade *in silico* descreve a DL_{50} de alguns compostos Novichok, tendo o A-232 o mais tóxico, estimado em $1,31 \text{ mg kg}^{-1}$; o A-230, estimado em $2,14 \text{ mg kg}^{-1}$ e o A-234 em $3,57 \text{ mg kg}^{-1}$, mas mesmo assim, apresentam uma toxicidade extremamente elevada; e adicionalmente, o mesmo estudo extrapola o valor para humanos, resultando em $0,21 \text{ mg kg}^{-1}$ (NOGA *et al.*, 2023). Contudo, informações mais detalhadas sobre os Novichok ainda são um mistério, com dados limitados devido à sua alta toxicidade e aos desafios associados ao seu estudo experimental (BHAKHOA *et al.*, 2019; NOGA *et al.*, 2023).

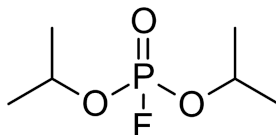
Por fim, ainda é observado que a maioria dos agentes nervosos tem um átomo de fósforo estereogênico (centro quiral), que resulta na existência de enantiômeros (P+) e (P-), por exemplo, soman, tem quatro estereoisômeros, devido a dois estereogênicos, conferindo diferentes propriedades toxicológicas (BENSCHOP; DE JONG, 1988). Ademais, é observado que os estereoisômeros P(-) de sarin e soman, apresentam inibidores muito mais potentes de AChE, ao se ligarem mais eficientemente ao sítio ativo em comparação aos enantiômeros P(+) (MUKHERJEE; GUPTA, 2020; VUCINIC *et al.*, 2017).

1.2.3 Fluorofosfato

O DFP (Figura 13), um composto fluorofosfato, é uma espécie modelo para estudos envolvendo toxicidade de outros organofosforados, em especial contendo flúor, como os agentes de guerra química (SOGORB *et al.*, 2015).

É caracterizado por ser líquido à temperatura ambiente, incolor a levemente amarelado, com um ponto de fusão de $-82,1\text{ }^{\circ}\text{C}$, ponto de ebulição de 183°C , alta solubilidade em água (15 g L^{-1} a $25\text{ }^{\circ}\text{C}$) e com pressão de vapor de $0,579\text{ mmHg}$ a 20°C (SOGORB *et al.*, 2015).

Figura 13 – Espécie fluorofosfato de diisopropila (DFP).



Apesar de não encontrar aplicação como pesticida ou agente de guerra química, é uma substância altamente tóxica como os anteriores ao inibir a AChE (SAUNDERS; STACEY, 1948). Com seus dois grupos isopropil ligados ao átomo de fósforo central, o DFP exibe uma lipofilicidade significativa, facilitando sua penetração em tecidos, incluindo no sistema nervoso central, e sendo observado uma rápida absorção via exposição de inalação, ingestão, injeção intravenosa ou contato dérmico, com alta afinidade por órgãos como fígado, rins e pulmões (SOGORB *et al.*, 2015).

A sua origem remonta à década de 1930, impulsionada por novos pesticidas e agentes de guerra; a sua síntese se dá na adição de tricloreto de fósforo ao álcool isopropílico em tetracloreto de carbono, seguido por cloração e fluoração com fluoreto de sódio (SAUNDERS; STACEY, 1948).

1.3 TOXICIDADE DOS ORGANOFOSFORADOS

A comunicação eficiente entre os neurônios é essencial para o desenvolvimento das funções vitais do organismo; uma parte dessa responsabilidade fica incumbida a acetilcolina, um neurotransmissor que atua nas sinapses neuromusculares, no sistema nervoso central e no sistema nervoso autônomo (RICHARDSON *et al.*, 2019).

A AChE, é uma enzima hidrolítica altamente eficiente e desempenha o papel de degradar a acetilcolina em ácido acético e colina na fenda sináptica para encerrar o seu efeito e garantir a transmissão eficaz dos impulsos nervosos, de modo, se a

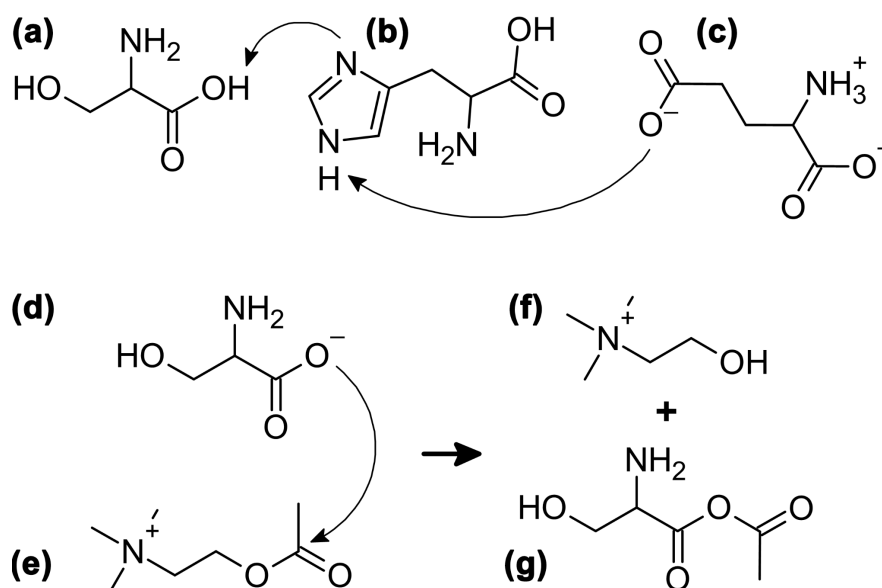
hidrólise não ocorrer, haverá uma superestimulação dos receptores colinérgicos e levando a diversos problemas deletérios (POHANKA, 2020).

A exemplo, o pesticida malation, promove a inibição da AChE e leva ao acúmulo de acetilcolina por fosforilação e consequentemente inativando a enzima, mas esse efeito decorre da sua forma metabolizada, tornando-o 40 vezes mais tóxico ao deixar de ser um fosforotioato para se transformar em um fosfato (BADR, 2020).

Antes de chegar ao sítio ativo da AChE, o substrato passa por uma "garganta aromática", composta por resíduos de triptofano, tirosina e fenilalanina; essa região rica em aminoácidos aromáticos desempenham o papel de orientação e estabilizando do substrato adequadamente para a hidrólise via interações π - π e cátion- π (POHANKA, 2020; RICHARDSON *et al.*, 2019).

A hidrólise ocorre na tríade catalítica do AChE (Figura 14), onde resumidamente, os resíduos de aminoácidos histidina e glutamina ativam a serina via catálise básica geral (abstraindo um próton do grupo hidroxila) e promovendo o ataque nucleofílico da serina ao grupo acetil da acetilcolina, liberando o grupo colina e o grupo serina-acetil é posteriormente hidrolisada em ácido acético e serina (POHANKA, 2020).

Figura 14 – Representando a tríade catalítica do AChE ao ativar **(a)** serina pela catálise básica geral da **(b)** histidina, ao ser iniciada por **(c)** glutamina. O ataque da **(d)** serina ativada ao neurotransmissor **(e)** acetilcolina, formando **(f)** colina e **(g)** serina-acetil.



Para o caso dos organofosforados, eles ocupam o lugar da acetilcolina, levando a uma fosforilação da serina via forte ligação covalente de modo a inativá-la (POHANKA, 2020; RICHARDSON *et al.*, 2019), idem ao caso de DFP, onde a ligação P–F, sofre substituição nucleofílica com a serina (SOGORB *et al.*, 2015).

Ao ser bloqueada a função catalítica da serina, pode ocorrer um processo chamado de envelhecimento na qual ocorre a perda de um grupo alquil do organofosforado devido a um rearranjo intramolecular, aumentando ainda mais a força de ligação e gerando uma “inativação permanente” (MOSHIRI *et al.*, 2012). A exemplo, o processo de envelhecimento observado no soman é de 2 minutos; sarin, 5 horas; e VX mais que 40 horas (HULSE *et al.*, 2019), no caso de pesticidas, o mesmo processo é observado para o clorpirifós através do seu metabolito clorpirifós-oxon (SLOTKIN, 1999), já para o DFP é sugestivo a irreversibilidade (MAZUR; BODANSKY, 1946).

Embora a serina possa ser reativada através da hidrólise, é descrito como um processo lento e dependente do grupo abandonador, alternativamente, pode ser reativada por meio de antídotos, como oximas, mas essa diferença no tempo de envelhecimento é importante para determinar a eficácia do tratamento, pois uma vez que o envelhecimento ocorre, as oximas se tornam menos eficazes (RICHARDSON *et al.*, 2019).

E para descobrir se um indivíduo foi envenenado, uma das principais maneiras de diagnosticar a gravidade da intoxicação é medir a atividade da AChE, contudo, não é um processo simples e o tempo é determinante para a reversibilidade da inibição enzimática (PHILLIPS *et al.*, 2021).

● **Toxicidade Aguda**

A intoxicação aguda por organofosforados, normalmente é resultado da exposição ocupacional, acidentes domésticos ou tentativas de suicídio; e é caracterizada pela síndrome colinérgica, um conjunto de sintomas que refletem a superestimulação dos receptores colinérgicos (BADR, 2020).

A superestimulação desencadeia uma cascata de eventos deletérios que afetam o sistema nervoso central e periférico, resultando na síndrome colinérgica aguda (SEJVAR, 2020). Os sintomas da intoxicação são dependentes de onde há a superestimulação, onde no geral, **(a)** Efeitos Muscarínicos; **(b)** Efeitos Nicotínicos; e

(c) Efeitos no Sistema Nervoso Central. Os mais comuns incluem (MOSHIRI *et al.*, 2012; POHANKA, 2020; SEJVAR, 2020):

(a) Salivação excessiva, lacrimejamento, sudorese, broncoconstrição, bradicardia, miose (pupilas contraídas), náuseas, vômitos, diarreia e dor abdominal.

(b) Fraqueza muscular, tremores, fasciculações, paralisia e taquicardia.

(c) Ansiedade, agitação, confusão mental, convulsões, coma e depressão respiratória.

Ainda, outro efeito negativo, é a síndrome intermediária, ocorrendo após a recuperação da crise colinérgica aguda, podendo em alguns indivíduos desenvolver fraqueza muscular, particularmente nos músculos respiratórios e nos músculos proximais do membro (RICHARDSON *et al.*, 2019).

Outro ponto negativo é a possível ocorrência da Neuropatia Tardia Induzida por Organofosforados (*Organophosphate-Induced Delayed Neuropathy*, OPIDN), na qual embora seja uma condição rara, é definida como grave e ocorre devido a inibição da neuropatia alvo da esterase (*Neuropathy Target Esterase*, NTE), podendo surgir semanas após a exposição a certos organofosforados, como o clorpirifós (BALTAZAR *et al.*, 2014), ou o DFP (SOGORB *et al.*, 2015). Essa condição leva à fraqueza muscular persistente e paralisia, principalmente nos membros inferiores, além de alterações sensoriais, como formigamento, dormência e dor (MOSTAFALOU; ABDOLLAHI, 2018; RICHARDSON *et al.*, 2019).

Nem todos os organofosforados induzem OPIDN, e a susceptibilidade varia consideravelmente entre os compostos, por exemplo, o paraoxon, um metabólito ativo do paration, por exemplo, é um potente inibidor da AChE, mas não promove a OPIDN, provavelmente devido à sua baixa afinidade pela NTE (HENDERSON *et al.*, 1992).

A tabela 01 resume a toxicidade entre diferentes organofosforados (MISIK *et al.*, 2015). Comparativamente as entre espécies organofosforadas, temos que o DFP apresenta uma toxicidade similar ao agente nervoso, tabun e singelamente menos tóxico que o pesticida paraoxon, e embora compartilhar uma ligação P-F com o gás sarin, o mesmo é aproximadamente 5 vezes mais potente.

Tabela 01 – Comparativo da toxicidade aguda em DL₅₀ em ratos via administração oral.

Composto	DL ₅₀ (mg kg ⁻¹)
VX	0,12
VR	0,14
Soman	0,37
Sarin	0,67
Tabun	3,6
Paraoxon	2,5
DFP	3,3

Fonte: (MISIK *et al.*, 2015)

● Toxicidade Crônica

Embora a inibição da AChE, seja o mecanismo primário de ação dos organofosforados, ocorre também os efeitos de longo prazo, por exemplo, é relatado outros mecanismos que contribuem para a neurotoxicidade, como a indução de estresse oxidativo, aumentando a produção de espécies reativas de oxigênio, gerando danos oxidativos a lipídios, proteínas e DNA, comprometendo a integridade estrutural e funcional das células e levando à morte celular (BADR, 2020; OJHA *et al.*, 2013; RUBIRA *et al.*, 2023). O cérebro por ser rico em ácidos graxos poli-insaturados e com baixa atividade de enzimas antioxidantes, é particularmente vulnerável ao estresse oxidativo (OJHA *et al.*, 2013).

A exposição a essa espécie durante janelas críticas do desenvolvimento, como a gestação e a infância, pode causar diversos danos neurológicos, como interromper o desenvolvimento normal das células cerebrais e causando morte celular, podendo causar déficits na adolescência e na idade adulta (RAUH *et al.*, 2015; SLOTKIN, 2004; SLOTKIN *et al.*, 2004), como, transtorno do déficit de atenção e hiperatividade (TDAH), transtorno do espectro autista, atrasos no desenvolvimento, bem como diminuição da função intelectual e reflexos anormais em crianças (FURLONG *et al.*, 2014; MOSTAFALOU; ABDOLLAHI, 2018).

Além disso, diversos estudos têm sugerido uma associação entre a exposição a organofosforados e um risco aumentado de desenvolver doenças

neurodegenerativas, como a doença de Parkinson, a doença de Alzheimer e a esclerose lateral amiotrófica (BALTAZAR *et al.*, 2014; RICHARDSON *et al.*, 2019), curiosamente, compartilham mecanismos comuns à neurotoxicidade dos organofosforados e à patogênese dessas doenças (MOSTAFALOU; ABDOLLAHI, 2018).

Além dos danos descritos, os organofosforados podem interagir diretamente com o DNA, causando quebras de fita simples e dupla, causando mutações, podendo essas alterações ter consequências a longo prazo, incluindo o desenvolvimento de câncer e doenças neurodegenerativas (BADR, 2020; OJHA *et al.*, 2013). Um estudo conduzido por Ojha, A. e colaboradores (2011) demonstrou a genotoxicidade de diversos organofosforados, como, metil-paration e malation em diferentes tecidos animais (OJHA *et al.*, 2013), e o clorpirifós, é relatado a interferência na replicação e diferenciação celular; podendo causar danos oxidativos ao DNA, dentre outros de eventos que amplificam a neurotoxicidade (SLOTKIN, 1999).

Os organofosforados podem atuar também como desreguladores endócrinos, interferindo na síntese, secreção, transporte e ação de diversos hormônios, como tireoidianos, estrogênio, testosterona e cortisol (MOSTAFALOU; ABDOLLAHI, 2013; PHILLIPS *et al.*, 2021).

1.4 FLUORETO

Embora presente em diversos minerais, a maior contribuição a exposição de flúor está no consumo de água potável, com aproximadamente 75 a 90% (KASHYAP *et al.*, 2021; KHAIRNAR *et al.*, 2015), podendo variar significativamente o nível de exposição de acordo com os fatores geológicos e atividades vulcânicas (ATSDR, 2003); ademais, efluentes industriais, podem promover um aumento significativo nos níveis em corpos aquáticos, variando de 250 a 1.500 mg L⁻¹ (LACSON *et al.*, 2021).

Em uma segunda via de exposição, certos alimentos, como o chá, peixes e vegetais cultivados em solos ricos em fluoretos, podem contribuir para a ingestão de flúor (KASHYAP *et al.*, 2021). O chá, por exemplo, pode conter altas concentrações, a depender da variedade, do solo, do processo de cultivo e da quantidade consumida (REVELO-MEJÍA *et al.*, 2021) e também peixes marinhos, como sardinha

e salmão, também podem conter níveis significativos, principalmente em seus ossos, onde há um acúmulo mais predominante (ATSDR, 2003).

Alternativamente, pastas de dente, podem apresentar concentrações de fluoreto variando de 900 a 1.100 ppm e enxaguantes bucais, com concentrações variando de 230 a 12.300 ppm, sendo ambos uma potente via para exposição, mas apenas pelo seu uso inadequado pode vir a ser prejudicial, em especial por crianças em fase de desenvolvimento (ATSDR, 2003; KASHYAP *et al.*, 2021).

A respeito da fluoretação da água para consumo, em baixas doses ($< 1 \text{ mg L}^{-1}$), o flúor presente na água é benéfico para a saúde bucal, fortalecendo o esmalte dentário e prevenindo cáries, no entanto, a ingestão excessiva de flúor pode causar fluorose dental e fluorose esquelética (KASHYAP *et al.*, 2021). Esses problemas de saúde pública afetam milhões de pessoas em todo o mundo, especialmente na Índia, onde a alta concentração de fluoreto na água subterrânea é um problema grave (SRIVASTAVA; FLORA, 2020).

A Organização Mundial da Saúde (OMS) estabelece um limite de fluoreto de $1,5 \text{ mg L}^{-1}$ para a água potável (LACSON *et al.*, 2021), mas a concentração ideal de flúor na água pode variar de acordo com o hábito de consumir água pela população, visando uma dosagem de fluoreto balanceada e dentro dos limites seguros (MOIMAZ *et al.*, 2013). No Brasil, a fluoretação da água é obrigatória pela lei nº 6.050 desde de 1974 em municípios com estações de tratamento de água (RONCALLI *et al.*, 2019), tendo um valor máximo permitido de $1,5 \text{ mg L}^{-1}$ (BRASIL, 2011) contudo, a implementação e o monitoramento dessa política enfrentam desafios, com desigualdades regionais na cobertura e vigilância da fluoretação (BELOTTI *et al.*, 2019).

A fluoretação da água, é uma medida de saúde pública implementada em diversos países desde meados do século XX e tem sido apontada como um fator crucial na redução drástica da cárie dentária em todo o mundo, especialmente entre crianças e adolescentes (MCDONAGH *et al.*, 2000; RUGG-GUNN; DO, 2012), por exemplo, em países como a Austrália demonstram uma redução significativa na prevalência de cárie após a implementação da fluoretação da água, com resultados positivos persistindo ao longo das décadas (SENEVIRATHNA *et al.*, 2023).

Em concentrações adequadas, o flúor atua como um escudo protetor para os dentes, fortalecendo o esmalte e tornando-o mais resistente ao ataque ácido das bactérias presentes na placa bacteriana (RUGG-GUNN; DO, 2012). A sua ação se

manifesta por meio de mecanismos tópicos e sistêmicos; onde topicamente, o flúor atua diretamente na superfície dos dentes, promovendo a remineralização do esmalte e inibindo a desmineralização causada pelos ácidos produzidos pelas bactérias; e sistemicamente, a ingestão de flúor durante a formação dos dentes, seja por meio da água fluoretada ou de alimentos, é incorporado à estrutura do esmalte, tornando-o mais resistente à cárie (CHO *et al.*, 2014).

Entretanto, é fundamental considerar que o flúor não é uma cura para a cárie dentária, e que sua eficácia depende de uma série de fatores, incluindo a concentração, a frequência de exposição, os hábitos de higiene bucal e a dieta do indivíduo (ROMERO *et al.*, 2017).

Nota-se também que a sua ingestão (sistêmica) é considerada mais prejudicial do que a exposição tópica (CHO *et al.*, 2014), sendo rapidamente absorvido pelo trato gastrointestinal e distribuído para os tecidos do corpo, demonstrando uma afinidade particular pelos ossos e dentes (ATSDR, 2003), mas sua absorção pode ser inibida na presença de cálcio, ao modular a sua toxicidade e influenciando na sua absorção e biodisponibilidade, ao formar complexos insolúveis que são excretados pelas fezes, impedindo sua absorção para a corrente sanguínea (KASHYAP *et al.*, 2021; KHAIRNAR *et al.*, 2015).

O excesso de flúor, por outro lado, pode ter efeitos deletérios à saúde, tornando essencial o equilíbrio entre o benefício e o risco na utilização desse elemento (ROMERO *et al.*, 2017). A ingestão excessiva, seja por meio da água fluoretada, de alimentos, de suplementos ou de produtos odontológicos, pode causar uma série de problemas de saúde, com gravidade variável de acordo com a dose, a duração da exposição e a suscetibilidade individual (ATSDR, 2003).

A fluorose, uma condição caracterizada por alterações no desenvolvimento do esmalte dentário e dos ossos é a manifestação mais conhecida da toxicidade crônica do flúor, sendo causada pela ingestão excessiva durante o desenvolvimento dos dentes (REVELO-MEJÍA *et al.*, 2021; SRIVASTAVA; FLORA, 2020), e é manifestada por manchas brancas opacas no esmalte, que podem evoluir para manchas marrons, e em casos mais graves, para deformidades nos dentes (ATSDR, 2003; REVELO-MEJÍA *et al.*, 2021).

A fluorose esquelética, é uma condição mais grave causada pela acumulação excessiva de flúor nos ossos, e caracteriza-se por dor óssea, rigidez articular, calcificação de ligamentos e deformidades ósseas e em casos avançados, pode

levar à imobilidade e à invalidez; é uma condição mais comum em regiões com altas concentrações de flúor na água potável e em indivíduos expostos ocupacionalmente ao flúor; idosos, por sua vez, podem ser mais suscetíveis à fluorose esquelética e ao aumento do risco de fraturas ósseas, devido à redução da massa óssea e à maior fragilidade óssea comum no envelhecimento (ATSDR, 2003; SRIVASTAVA; FLORA, 2020).

Além disso, estudos em animais e em humanos sugerem que a exposição ao flúor pode afetar o desenvolvimento do sistema nervoso, especialmente de crianças (ROMERO *et al.*, 2017; WEI *et al.*, 2024); gerando déficits cognitivos, como redução do QI, TDAH e de doenças neurodegenerativas como a doença de Alzheimer, no entanto, a maioria desses estudos apresenta limitações metodológicas, e mais pesquisas são necessárias para confirmar a associação entre a exposição ao flúor e os problemas neurológicos (ROMERO *et al.*, 2017).

Além disso, é relatado que o flúor pode interferir na função da tireoide, a glândula responsável pela produção de hormônios essenciais para o metabolismo e o crescimento (IAMANDII *et al.*, 2024), com estudos observacionais em áreas com concentrações de flúor dentro do estimado pela OMS, demonstrando uma maior prevalência de hipotireoidismo (ROMERO *et al.*, 2017).

Ainda, a ingestão de altas doses de flúor, como as encontrada em produtos odontológicos, é associada a uma irritação gastrointestinal, com sintomas como náuseas, vômitos, dor abdominal e diarreia, sendo em casos mais graves, a intoxicação aguda por flúor pode levar à desidratação, ao choque e à morte (ATSDR, 2003).

E é importante ressaltar que embora alguns estudos tenham sugerido uma possível associação entre a exposição ao flúor e o aumento do risco de certos tipos de câncer, como o osteossarcoma, a maioria das pesquisas não encontrou evidências consistentes de uma ligação causal (COMBER *et al.*, 2011).

Por fim, apesar da fluoretação das águas ser uma medida eficaz e com bom custo-benefício para a prevenção de cáries, é uma questão complexa que envolve aspectos éticos, sociais, políticos e de saúde pública (FERREIRA *et al.*, 2014; MENDOZA V, 2007; RONCALLI *et al.*, 2019), e ainda considerado o contexto local, os custos, os benefícios e os riscos dessa intervenção (MCDONAGH *et al.*, 2000).

2 OBJETIVOS

Investigar a reação de desfosforilação do paraoxon, um triéster fosfórico modelo, por fluoreto; e obter detalhes sobre o mecanismo da reação de seus produtos.

- **Objetivos Específicos**

- Obtenção das ordens e constantes de velocidade da reação em diferentes condições de temperatura, concentração e acidez.
- Calcular os parâmetros termodinâmicos da reação.
- Identificação ou confirmação dos produtos da reação.
- Estudo computacional dos mecanismos mais prováveis em relação aos dados experimentais obtidos, com a finalidade de obter detalhes sobre a desfosforilação.
- Proposição de um ou mais de um mecanismo com maior quantidade de detalhes, que os presentes na literatura.

3 MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 EXPERIMENTAL

- **Monitoramento da Reação**

De acordo com Biggs a ionização do 4-nitrofenol em 25 °C apresenta duas bandas no espectro UV-Vis, sendo a banda na forma ácida em 317 nm e na forma básica em 407 nm; variando a intensidade em função do valor do pH (BIGGS, 1954).

Foi utilizado um leitor de microplacas VICTOR X3 Multilabel Readers (PerkinElmer). Foi padronizado uma agitação orbital e normal de 1,0 s e 0,10 mm antes do início do monitoramento; o caminho óptico da microplaca foi de 5,00 mm e o monitoramento da reação foi realizado com filtro em 405 nm.

- **Rendimento da Reação**

Foi avaliado o rendimento da reação em função da concentração do 4-nitrofenol em valor de pH 9,0 a partir de uma curva de calibração.

- **Perfil de Acidez**

Foi analisado o perfil de acidez entre os valores de pH 7,5 a 12,0. A estabilização do pH foi garantida pelo efeito tamponante de $\text{H}_2\text{PO}_4^-/\text{HPO}_4^{2-}$ em 0,05 mol L⁻¹ para a faixa 7,5 a 8,5; $\text{H}_3\text{BO}_3/\text{H}_2\text{BO}_3^-$ em 0,05 mol L⁻¹ para a faixa de 9,0 a 10,5; $\text{HPO}_4^{2-}/\text{PO}_4^{3-}$ em 0,05 mol L⁻¹ para a faixa de 11,0 a 12,0. Foi estabilizada a força iônica em excesso (força iônica “infinita”) utilizando 1,0 mol L⁻¹ de KCl; a concentração do fluoreto (NH_4F) foi de 1,0 mol L⁻¹; e a concentração do paraoxon foi $1,63 \times 10^{-5}$ mol L⁻¹ em temperatura de $30,0 \pm 1$ °C.

- **Perfil de Arrhenius**

A variação de temperatura de $22,0 \pm 1$ a $39,0 \pm 1$ °C foi utilizada para extração dos dados, em vista dos efeitos de evaporação e termoestabilização serem ótimos nessa faixa. O valor do pH foi fixado em 8,5 e os demais parâmetros foram fixados em 1,0 mol L⁻¹ de fluoreto, 1,0 mol L⁻¹ de KCl e $1,63 \times 10^{-5}$ mol L⁻¹ de paraoxon.

- **Variação de [Nü]**

Nesses ensaios foram analisadas as cinéticas de reação com variação da concentração de fluoreto entre 0,050 e 1,0 mol L⁻¹. O pH foi fixado em 8,5 e a temperatura mantida 30 ± 1 °C. Os demais parâmetros foram: 1,0 mol L⁻¹ de KCl, $1,63 \times 10^{-5}$ mol L⁻¹ de paraoxon e a temperatura $30,0 \pm 1$ °C.

- **Efeito Cinético Isotópico do Solvente (ECIS)**

O ECIS foi determinado ao reproduzir o experimento em valor de pH 8,5, 1,0 mol L⁻¹ de fluoreto, 1,0 mol L⁻¹ de KCl, 1,63×10⁻⁵ mol L⁻¹ de paraoxon e a temperatura 30,0±1 °C, substituindo o solvente de água para água deuterada.

3.2 COMPUTACIONAL

As moléculas foram construídas e pré-otimizadas em função da energia total utilizando o pacote Avogadro 1.2.0 (HANWELL *et al.*, 2012), com o campo de força Amber 3 (GAFF) (SPRENGER *et al.*, 2015).

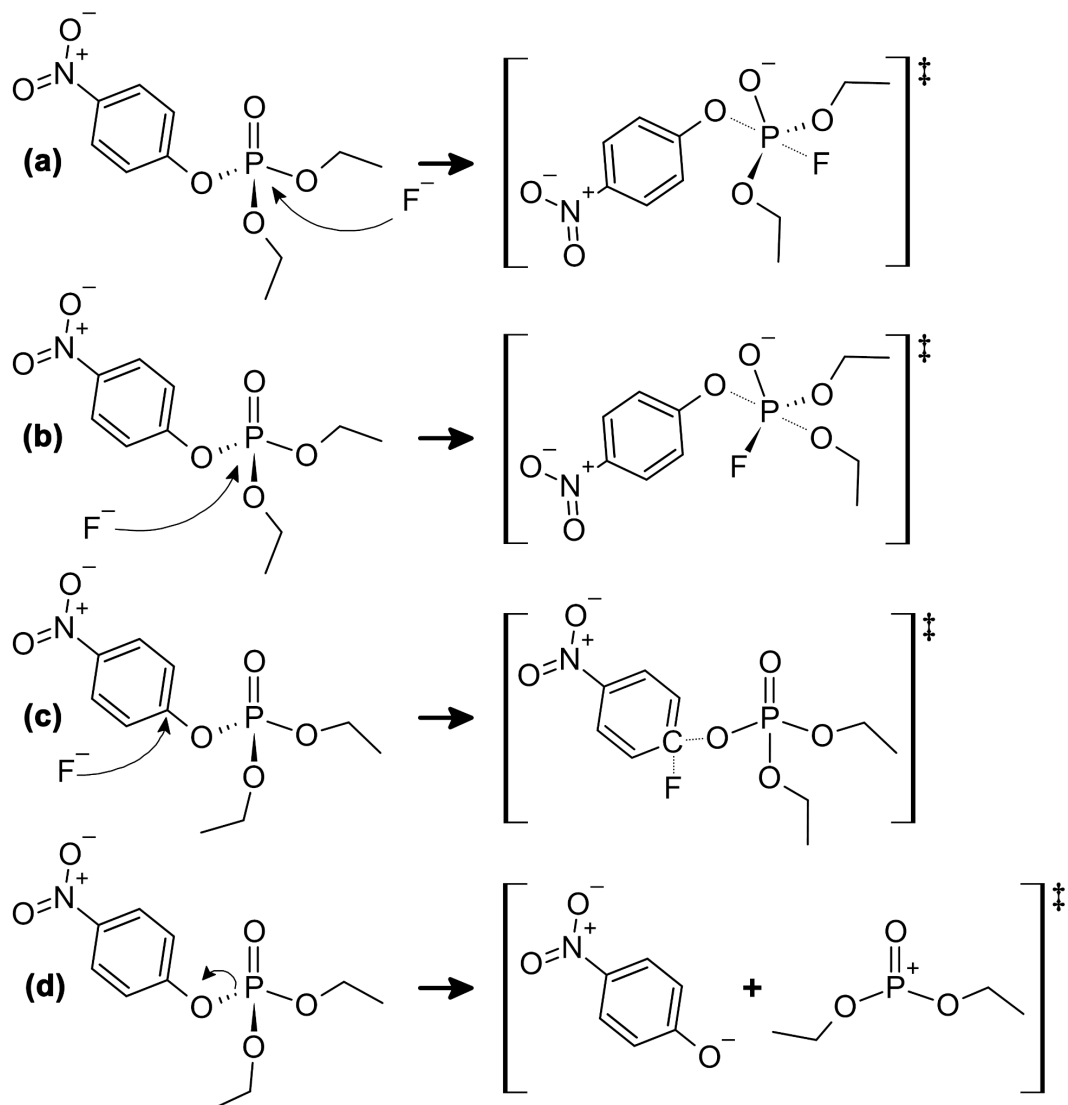
A reação entre paraoxon e fluoreto foi analisada levando em conta quatro mecanismos distintos (Figura 15), sendo:

(a) e **(b)**, ambos ocorrendo o ataque nucleófilo do fluoreto no centro fósforo (por ambos os lados - frente e trás), representando o típico mecanismo associativo (S_N2(P)), levando a um TS pentacoordenado similar ao fosforano.

(c), com o terceiro ocorrendo o ataque nucleofílico do fluoreto no carbono do anel aromático, sendo uma substituição nucleofílica aromática (S_NAr), levando a um TS denominado de complexo de Meisenheimer, caracterizado pela adição do nucleófilo ao anel aromático e gerando uma estrutura de carga negativa estabilizada por efeito de ressonância.

(d) e o quarto levando em consideração a formação do intermediário metafosfato, representando o mecanismo dissociativo, S_N1(P).

Figura 15 – Esquema reacional dos sistemas do estudo. Ataque no centro fósforo **(a)** ataque por trás; **(b)** ataque pela frente; **(c)** ataque nucleófilo ao carbono do anel aromático (O-C); e **(d)** formação do intermediário metafosfato $S_N1(P)$.



O cálculo *ab initio* utilizado foi baseado na Teoria do Funcional da Densidade (*Density Functional Theory*, DFT), empregando um funcional X3LYP (XU; GODDARD, 2004) de nível inferior, mas suficientemente eficiente, e igualmente, a base 6-31G(d) (HARIHARAN; POPLE, 1973; HEHRE *et al.*, 1972) e C-PCM (BARONE; COSSI, 1998) para considerar o efeito da água como solvente via método do contínuo polarizável. A obtenção do TS foi realizado utilizando *Nudged Elastic Band* (NEB) (ÁSGEIRSSON *et al.*, 2021), e verificado a partir da frequência imaginária negativa, além da decomposição do TS para produto e reagente,

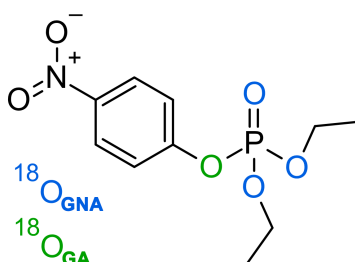
respectivamente, por meio do método de Coordenada de Reação Intrínseca (*Intrinsic Reaction Coordinate*, IRC) (NEESE *et al.*, 2020).

Em específico para a formação do intermediário metafosfato foi utilizado o método de *Relaxed Surface Scans* para obtenção do TS.

Os parâmetros termodinâmicos, como a energia eletrônica, foram posteriormente recalculados utilizando nível superior, empregando ω B97X (MARDIROSSIAN; HEAD-GORDON, 2014) com D4 (NAJIBI; GOERIGK, 2018, 2020) e a base 6-311+G(d,p) (DITCHFIELD *et al.*, 1971) sem considerar o efeito do solvente, para reagentes, TS e produtos.

Foi avaliado o efeito isotópico cinético (EIC) a partir de ^{18}O para os grupos não abandonadores (GNA), oxigênio não ponte, representando os efeitos secundários, e o do grupo de saída (GA), para o efeito primário como especificado na Figura 16 (NEESE *et al.*, 2020).

Figura 16 – Esquema do EIC por ^{18}O de acordo com cada grupo; GNA, grupo não abandonador; e GA, grupo abandonador.



Foi também calculado as cargas atômicas a partir do potencial eletrostático das moléculas via CHELPG (*CHarges from ELectrostatic Potentials using a Grid-based method*) (BRENNEMAN; WIBERG, 1990).

O software utilizado para os cálculos dos orbitais moleculares e suas propriedades foi o ORCA 5.0.4 (NEESE *et al.*, 2020).

Com base na IRC foi realizada a construção dos orbitais atômicos intrínsecos utilizando o software IboView de modo a representar os orbitais eletrônicos das moléculas em termos de átomos e ligações de maneira mais clara e “natural”, comparado aos orbitais moleculares deslocalizados (KNIZIA, 2013).

3.3 ANÁLISE DE DADOS

- **Método do Isolamento:**

Para tratar os dados obtidos experimentalmente, foram empregadas análises quantitativas em função do tempo, de maneira a conhecer o comportamento da concentração dos reagentes de interesse.

A cinética química auxilia na determinação da lei de velocidade (Equação 1), sendo v a velocidade da reação em $\text{mol L}^{-1} \text{s}^{-1}$; k a constante de velocidade global (com a unidade variando, para primeira ordem, s^{-1} ; segunda ordem, $\text{L mol}^{-1} \text{s}^{-1}$; e terceira ordem, $\text{L}^2 \text{mol}^{-2} \text{s}^{-1}$); $[\text{Nü}]$ e $[\text{S}]$ a concentração de nucleófilo e de substrato em M, respectivamente; além de n e s como as ordens da reação respectiva a cada um dos reagentes.

$$v = k[\text{Nü}]^n [\text{S}]^s \quad (01)$$

Se a diferença de $[\text{Nü}]$ e $[\text{S}]$ for adequada a reação pode ser reduzida à uma equação de primeira ordem por meio do método do isolamento. Deste modo foi utilizado uma aproximação onde $[\text{Nü}] \gg [\text{S}]$, na qual a concentração suficientemente superior à do outro reagente nos permite considerar $[\text{Nü}]$ como constante em relação à variação de $[\text{S}]$.

Dessa forma, podemos considerar o termo $k[\text{Nü}]^n$ presente na equação 01 igual a k_{obs} .

$$v = k_{\text{obs}}[\text{S}]^s \quad (02)$$

A equação 02 é a forma reduzida da equação 01, obtida pela técnica do isolamento; ela é mais simples do ponto de vista matemático do que a equação original, pois há uma redução de três (v , $[\text{Nü}]$ e $[\text{S}]$) para duas variáveis (v e $[\text{S}]$).

Logo temos a partir da equação 02, a k_{obs} como:

$$k_{\text{obs}} = k[\text{Nü}]^n \quad (03)$$

Assim, é possível recuperar a constante de velocidade global (k) e a ordem de reação para o nucleófilo (n), ao linearizar a equação 03.

$$\log k_{\text{obs}} = \log k + n \cdot \log [\text{Nü}] \quad (04)$$

Nota-se que a equação 04 é igual a equação da reta (Equação 05).

$$y = b + m \cdot x \quad (05)$$

Sendo, y a coordenada do eixo y; $b = \log k$ o coeficiente linear da reta, que representa o ponto onde a reta intercepta o eixo y; $m = n$ o coeficiente angular da reta, representando a inclinação; e x a coordenada do eixo x.

- **Determinação de k_{obs} :**

Foi utilizada a equação 02, que é a lei de velocidade para o caso mais simples de uma reação de primeira ordem, para o ajuste estatístico de mínimos quadrados dos dados obtidos. Como a reação foi monitorada em absorvância (Abs) em um dado tempo (t), temos que em soluções diluídas a Abs é diretamente proporcional à concentração (C), de acordo com a lei de Lambert-Beer (Equação 06), sendo, ξ o coeficiente de extinção molar do analito e b o comprimento do caminho óptico.

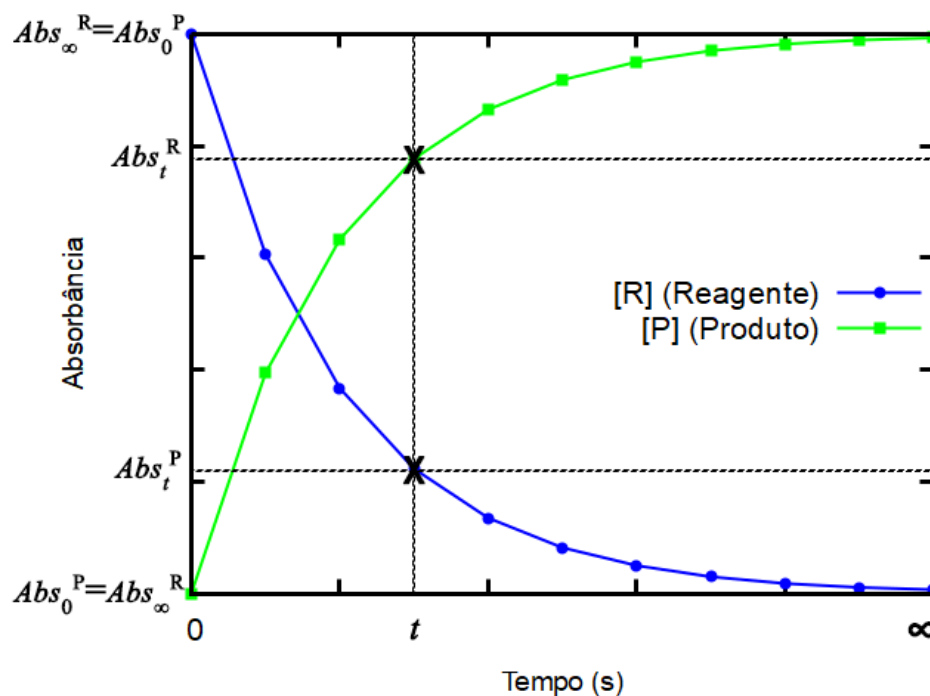
$$Abs = \xi b C \quad (06)$$

Deste modo, integrando a lei de velocidade de primeira ordem em função dos reagentes e aplicando a equação 06, temos que:

$$\begin{aligned} \frac{dAbs_t^R}{dt} = v &= -k(Abs_t^R)^1 \Rightarrow \int \frac{dAbs_t^R}{Abs_t^R} = - \int k dt \Rightarrow \\ \ln Abs_t^R \Big|_{Abs_0^R}^{Abs_t^R} &= -kt \Big|_0^t \Rightarrow \ln Abs_t^R - \ln Abs_0^R = -k(t - 0) \Rightarrow \\ \frac{\ln Abs_t^R}{Abs_0^R} &= -kt \Rightarrow \frac{Abs_t^R}{Abs_0^R} = e^{-kt} \Rightarrow \\ Abs_t^R &= Abs_0^R \cdot e^{-kt} \quad (07) \end{aligned}$$

Logo, considerando uma reação 1:1, como na Figura 17:

Figura 17 – Exemplo de uma reação de primeira ordem em proporção 1:1.



Temos que:

$$Abs_t^R = Abs_\infty^P - Abs_t^P \quad (08)$$

$$Abs_\infty^P = Abs_0^R \quad (09)$$

Logo, para converter a equação 07 em função dos produtos, basta substituir as equações 08 e 09 em 07 para obter a equação 10:

$$\begin{aligned} (Abs_\infty^P - Abs_t^P) &= Abs_\infty^P \cdot e^{-kt} \Rightarrow \\ Abs_t^P &= Abs_\infty^P - Abs_\infty^P \cdot e^{-kt} \quad (10) \end{aligned}$$

- **Determinação do k_F :**

Em meio alcalino, os íons hidróxido (OH^-) atuam como nucleófilos e consequentemente competem com o fluoreto no ataque ao substrato, assim, a partir da equação 11 é possível determinar as respectivas contribuições de cada nucleófilo presentes no sistema em função das respectivas constantes de velocidade da reação.

$$k_{\text{obs}} = k_0 + k_{\text{OH}}[\text{OH}] + k_F[\text{F}] \quad (11)$$

Onde, k_0 é a constante de velocidade referente a hidrólise espontânea; k_{OH} constante de velocidade da hidrólise alcalina; e k_F a constante de velocidade exclusiva com fluoreto; x é a fração molar de cada respectivo componente.

De acordo com Lima e colaboradores (2018), a k_0 é da ordem de 10^{-7} s^{-1} a 27°C para o paraoxon, ou seja, é desprezível para o sistema estudado; resultando na equação 12.

$$k_{\text{obs}} = k_{\text{OH}}[\text{OH}] + k_{\text{F}}[\text{F}] \quad (12)$$

- **Dependência da Constante de Velocidade com a Temperatura - Equação de Arrhenius:**

Arrhenius demonstrou que, em um sistema a uma temperatura (T) específica (em K), existe uma fração de moléculas (f) que iguala ou supera a energia de ativação (E_a), sendo este o fator probabilístico que permite que ocorram colisões entre as moléculas, resultando na formação do produto desejado.

$$f = e^{\left(-\frac{E_a}{RT}\right)} \quad (13)$$

Sendo, R a constante de proporcionalidade ($1,987204 \text{ cal mol}^{-1} \text{ K}^{-1}$), chamada de constante dos gases, oriundo de leis empíricas que descrevem o comportamento dos gases ideais, onde: *i.* Lei de Boyle-Mariotte, relaciona $P \times V$ a temperatura constante; *ii.* Lei de Charles: relacionando $\frac{V}{T}$ ($V \propto T$) a pressão constante; *iii.* Lei de Gay-Lussac, relacionando $\frac{P}{T}$ ($P \propto T$) a volume constante; e *iv.* Lei de Avogrado estabelece que volumes iguais de gases diferentes, nas mesmas condições de temperatura e pressão, contém a mesma quantidade de moléculas. A união dessas leis dão origem a famosa equação $PV = nRT$. O valor de R depende das unidades utilizadas para pressão, volume e temperatura.

A influência da temperatura é descrita na equação 14, que considera a probabilidade de ocorrerem colisões favoráveis (A) em produto de f .

$$k = A \cdot f \quad (14)$$

Unindo as equações 13 e 14, temos:

$$k = A \cdot e^{\left(-\frac{E_a}{RT}\right)} \quad (15)$$

De maneira geral é concluído que uma maior E_a exige uma maior T para que f seja significativo.

A partir da equação 15 é possível obter A e a E_a , ao aplicar logaritmo natural para linearizar a equação, obtendo a Equação 16.

$$\ln k = \ln \left(A \cdot e^{\left(-\frac{E_a}{RT}\right)} \right) \Rightarrow \ln k = \ln A + \ln e^{\left(-\frac{E_a}{RT}\right)} \Rightarrow \ln k = \ln A - \left(\frac{E_a}{RT} \right) \Rightarrow$$

$$\ln k = \ln A - \frac{E_a}{R} \cdot \frac{1}{T} \quad (16)$$

De maneira análoga, a equação 16 é a equação da reta (Equação 05), tendo como coeficiente angular $m = -\frac{E_a}{R}$; o coeficiente linear como $c = \ln A$; x referente a $\frac{1}{T}$ e y como $\ln k$.

A partir do coeficiente angular é possível obter o E_a em cal mol⁻¹.

$$m = -\frac{E_a}{R} \Rightarrow E_a = -m \cdot R \quad (17)$$

- **Parâmetros Termodinâmicos - Equação de Eyring-Polanyi:**

Para detalhar os parâmetros de ativação termodinâmicos entálpicos ($\Delta H^\ddagger$) e entrópicos ($\Delta S^\ddagger$) e energia livre de Gibbs ($\Delta G^\ddagger$), foi utilizado a equação de Eyring-Polanyi (18) que descreve a teoria do estado de transição (*Theory Transition State*, TST).

$$k = \frac{\kappa k_B T}{c^\circ h} e^{\left(\frac{-\Delta G^\ddagger}{RT}\right)} \quad (18)$$

Onde, k sendo a constante de velocidade; κ como o coeficiente de transmissão; k_B é a constante de Boltzmann ($1,380649 \times 10^{-23}$ J K⁻¹); T , temperatura em K; h é a constante de Planck ($6,626070 \times 10^{-34}$ J s); $\Delta G^\ddagger$, sendo a energia livre de Gibbs de ativação, R a constante dos gases ideais.

O coeficiente κ , representa a probabilidade de um sistema, ao atingir o TS, prosseguir para a formação de produtos. Em sistemas simples, com uma única barreira de potencial bem definida, é frequentemente próximo a 1, o que implica que a maioria das trajetórias que cruzam o TS prossegue para produtos. Em suma, é um fator de correção que leva em consideração os efeitos mecânicos-quânticos, como tunelamento, e outros fatores que podem afetar a velocidade da reação.

Ainda, por convenção é definido $c^\circ = 1$ mol L⁻¹ para simplificar os cálculos na TST ao permitir o uso direto das concentrações molares na equação de velocidade, em situações onde a atividade é aproximadamente igual a concentração (sistemas próximos da idealidade).

Assim, podemos simplificar κ e c° .

Como, $\Delta G^\ddagger = \Delta H^\ddagger - T\Delta S^\ddagger$ (19), obtemos:

$$k = \frac{k_B T}{h} e^{\frac{-(\Delta H^\ddagger - T\Delta S^\ddagger)}{RT}} \Rightarrow$$

$$k = \frac{k_B T}{h} e^{\left(\frac{-\Delta H^\ddagger}{RT}\right)} \cdot e^{\left(\frac{\Delta S^\ddagger}{R}\right)} \quad (20)$$

Seguindo, temos:

$$\ln\left(\frac{k}{T}\right) = \ln\left(\frac{k_B}{h}\right) - \left(\frac{\Delta H^\ddagger}{RT}\right) + \left(\frac{\Delta S^\ddagger}{R}\right) \Rightarrow$$

$$\ln\left(\frac{k}{T}\right) = -\left(\frac{\Delta H^\ddagger}{R}\right) \cdot \left(\frac{1}{T}\right) + \ln\left(\frac{k_B}{h}\right) + \left(\frac{\Delta S^\ddagger}{R}\right) \quad (21)$$

Onde de maneira análoga, novamente temos a equação da reta (Equação 05), sendo o eixo $y = \ln\left(\frac{k}{T}\right)$; o coeficiente angular, $m = -\left(\frac{\Delta H^\ddagger}{R}\right)$; o eixo $x = \frac{1}{T}$; e o coeficiente linear, $b = \ln\left(\frac{k_B}{h}\right) + \left(\frac{\Delta S^\ddagger}{R}\right)$.

Deste modo, a partir da equação 23, é possível determinar experimentalmente a $\Delta H^\ddagger$ em cal mol⁻¹.

$$\Delta H^\ddagger = -R \cdot m \quad (22)$$

E a $\Delta S^\ddagger$ a partir da intercepção, por meio da equação 24 em cal mol⁻¹ K⁻¹:

$$\Delta S^\ddagger = \left(b - \ln\left(\frac{k_B}{h}\right)\right) \cdot R \quad (23)$$

- **Correlação Arrhenius vs. Eyring-Polanyi:**

Na equação 16, Arrhenius usa a constante dos gases R para descrever a energia em termos de mols (escala macroscópica), tradicionalmente associados a termodinâmica clássica e Eyring-Polanyi na equação 18, além de R , usa o termo k_B , que descreve a energia por partícula em termos de temperatura (em uma escala microscópica) descrita através da termodinâmica estatística. Essas duas constantes são correlacionais do fato que $R = k_B \times N_A$, onde, N_A é o número de Avogadro, que é o número de partículas por mol (aproximadamente $6,022140 \times 10^{-23}$).

Resumidamente podemos expressar a E_a de Arrhenius em termos de $\Delta H^\ddagger$ e o fator A em termos de $\Delta S^\ddagger$, ao diferenciar o logaritmo da equação 24, onde $K^\ddagger$ é a "constante de equilíbrio" para a formação do TS a partir dos reagentes.

$$k = \frac{k_B T}{h} K^\ddagger \quad (24)$$

$$\frac{d \ln k}{dT} = \frac{1}{T} + \frac{d \ln K^\ddagger}{dT} \quad (25)$$

Assumindo que $d \ln K^\ddagger / dT = \Delta U / RT^2$ para um gás ideal:

$$\frac{d \ln k}{dT} = \frac{1}{T} + \frac{\Delta U^\ddagger}{RT^2} \quad (26)$$

E como, $\Delta H^\ddagger = \Delta U^\ddagger + \Delta(PV)^\ddagger = \Delta U^\ddagger + RT\Delta n^\ddagger = \Delta U^\ddagger - RT$, segue que:

$$\frac{d \ln k}{dT} = \frac{\Delta H^\ddagger + 2RT}{RT^2} \quad (27)$$

A equação 27 é similar à equação 28, na qual é uma forma da equação de Arrhenius que descreve a dependência da temperatura com a velocidade de uma reação como sendo aproximadamente uma progressão geométrica.

$$\frac{d \ln k}{dT} = \frac{E_a}{RT^2} \quad (28)$$

Logo, podemos assumir que:

$$E_a \simeq \Delta H^\ddagger + 2RT \quad (29)$$

Logo, se $\Delta H = E_a - 2RT$ e substituindo $\Delta H^\ddagger$ na equação 20, teremos a equação 30:

$$k = \left(\frac{k_B T}{h} \right) e^{\frac{-(E_a - 2RT)}{RT}} e^{\frac{\Delta S^\ddagger}{R}} \quad (30)$$

Ao simplificar o expoente do termo $e^{\frac{-(E_a - 2RT)}{RT}}$, surge o termo e^2 na equação 31.

$$k = \left(\frac{e^2 k_B T}{h} \right) e^{\frac{-E_a}{RT}} e^{\frac{\Delta S^\ddagger}{R}} \quad (31)$$

Portanto, a partir da equação 15 (Arrhenius), em termos da interpretação termodinâmica da TST, o fator A é dado por:

$$A = \frac{e^2 k_B T}{h} e^{\left(\frac{\Delta S^\ddagger}{R} \right)} \quad (32)$$

- **Cálculo de Barreiras Energéticas:**

Para determinar $\Delta G^\ddagger$ a partir dos cálculos *ab initio* é necessário levar em consideração as contribuições energéticas do sistema, sendo:

$$\Delta G^\ddagger = E_{el(en)} + ZP_{(geo)} + G - el_{(geo)} + G^\circ_{(geo)} \quad (33)$$

Onde, E_{el} é a energia eletrônica, definida pela energia total dos elétrons; ZP energia de ponto zero, sendo a energia mínima que um sistema físico pode possuir; $G - E_{el}$ diferença entre a G e a E_{el} ; G° energia livre de solvatação. Os índices *en* e *geo* representam respectivamente, $\omega B97X-D4$ e $X3LYP$.

A G° é determinada levando em consideração:

$$G^{\circ} = CE_{(\text{geo})} + OS_{(\text{geo})} \quad (34)$$

Sendo: *CE* contribuição eletrostática; *OS* orbitais solvatados.

Após determinado G° , surge o termo “*Conc*” para passar da fase gasosa (calculado por padrão) para a fase em solução, correspondendo por:

$$Conc = RT \ln 24,5 = 1,89 \text{ (kcal mol}^{-1}\text{)} \quad (35)$$

$$\Delta G^{\ddagger}_{(\text{sol.})} = \Delta G^{\ddagger} + Conc \quad (36)$$

- **Efeito Cinético Isotópico (ECI) e Efeito Cinético Isotópico do Solvente (ECIS):**

No caso do ECI e ECIS, é calculado por:

$$\frac{k_H}{k_D} = e^{-\left(\frac{\Delta G^{\ddagger}_H - \Delta G^{\ddagger}_D}{RT}\right)} \quad (37)$$

Onde temos a diferença do valor de $\Delta G^{\ddagger}_H$ (hidrogênio, ou espécie mais leve) e $\Delta G^{\ddagger}_D$ (deutério, ou espécie mais pesada).

4 RESULTADOS E DISCUSSÕES

4.1 EXPERIMENTAL

Foi determinado que a uma reação ocorre em uma proporção 1:1, com uma diferença positiva na concentração de 8,5%, atribuída à evaporação.

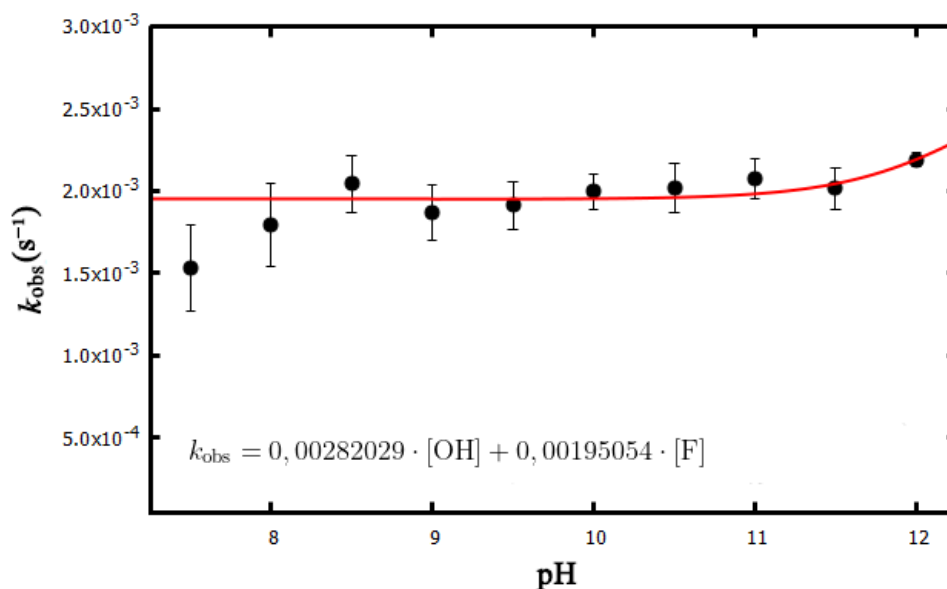
- **Perfil de Acidez**

O perfil de acidez (Figura 18) exhibe a reatividade do fluoreto em função da acidez do meio, sendo possível observar na região alcalina, a velocidade da reação apresentando uma constante de velocidade bem estabelecida em toda a faixa experimental analisada. Por meio do ajuste matemático (Equação 12), foi estimado que a partir de valores de $\text{pH} > 11$, a concentração de íon hidróxido no meio seja suficientemente alta para que haja competitividade nucleofílica entre as duas espécies.

O resultado é corroborado com o já relatado da literatura, descrevendo a alta força nucleofílica do fluoreto como sendo comparável à do íon hidróxido (ROWELL; GORENSTEIN, 1981).

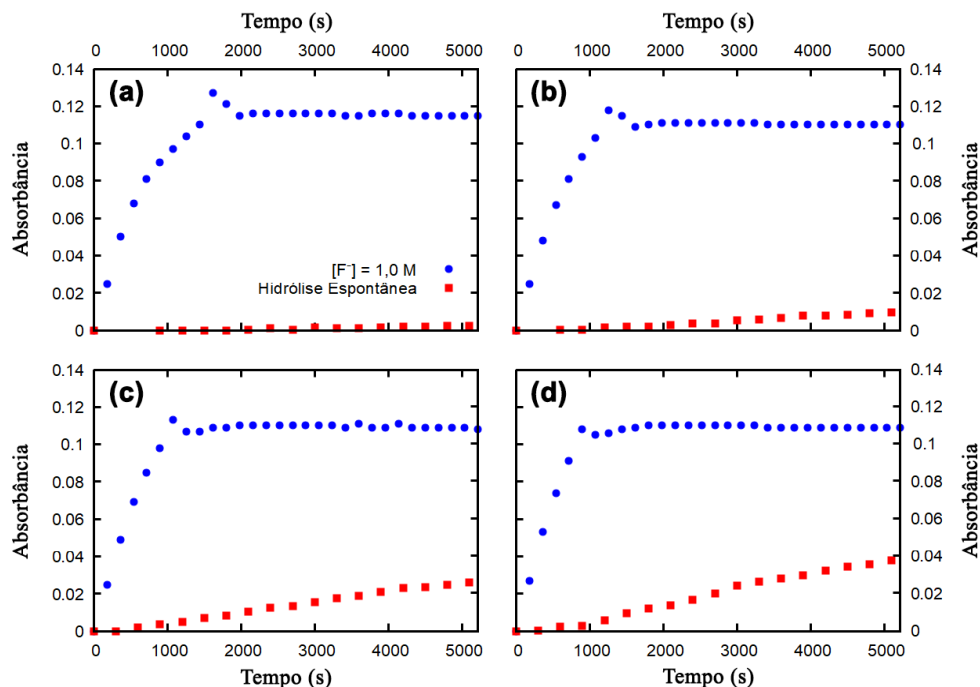
É importante frisar que embora os valores experimentais apresentem uma diferença de velocidade nos seus extremos, a discrepância é insignificante em vista do erro experimental esperado para reações lentas, e que também não há reflexo significativos nos parâmetros de ativação em valores de constantes de velocidade inferiores a 10 vezes, portanto, é possível estimar que o resultado do ajuste seja coerente e descreve a alta reatividade do fluoreto e comparativamente com o íon hidróxido na hidrólise alcalina entre $\text{pH } 7,50$ a $11,0$.

Figura 18 – Perfil de acidez da reatividade entre fluoreto e paraoxon variando de pH 7,50 até 12,0 em 30,0 °C; o ajuste matemático (—) levando em consideração a disponibilidade de cada nucleófilo em função da acidez do meio.



A participação do íon hidróxido na hidrólise alcalina (Figura 19) no tempo de monitoramento da reação com o fluoreto não se mostrou significativa na faixa de acidez monitorada, contudo, mesmo assim, conforme o ajuste realizado no perfil, é possível notar o efeito da presença do íon hidróxido a partir de pH 11,0.

Figura 19 – Comparativo entre a reatividade a 30,0 °C do substrato com fluoreto vs. hidrólise alcalina sem a presença do fluoreto. (a) pH 10,50; (b) 11,00; (c) 11,50; e (d) 12,00. Em ●, $[F^-] = 1,0\text{ M}$ e em ■ $[OH^-] = pOH$.



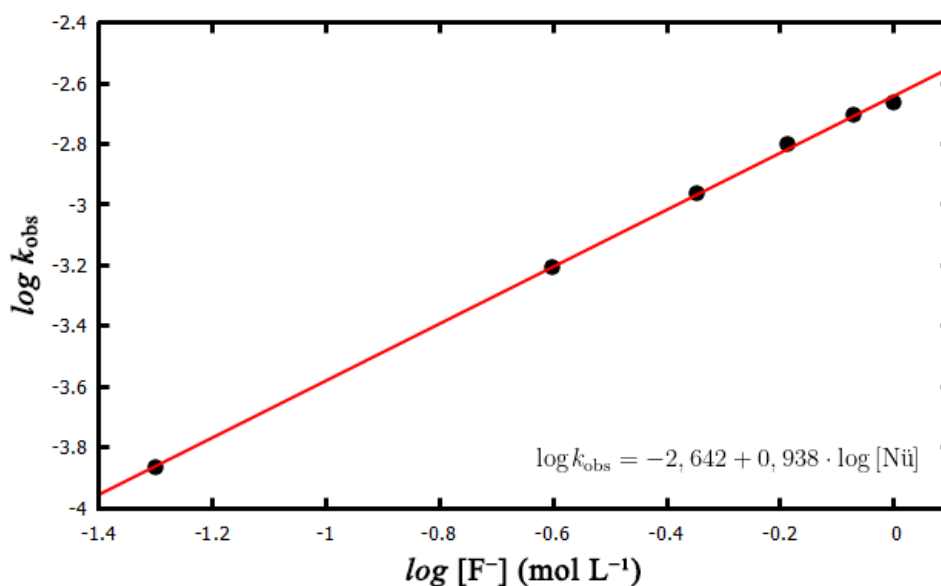
O ajuste apresentado foi considerado satisfatório, apresentando um χ^2 -reduzido de 0,55, com valor-p de 0,8 e os desvio dos parâmetros ajustados foram para k_{OH} 5,6% e k_F 2%.

● Variação $[F^-]$

A ordem de reação em função do nucleófilo (Figura 20) se mostrou de primeira ordem (0,94), a partir da equação 04. O resultado indica a relação linear entre a velocidade da reação e a concentração do nucleófilo, portanto, é possível supor que a velocidade da reação seja diretamente proporcional à concentração do nucleófilo.

A análise dos dados em função da $[Nu]$ é consistente com uma reação onde o ataque do fluoreto ao paraoxon ocorre por um mecanismo associativo bimolecular, nas condições de temperatura e acidez empregadas. Em outro estudo, um resultado correlato foi observado em valores de pH entre 8 a 9 para um sistema similar (SIMANENKO *et al.*, 2002).

Figura 20 – Ajuste linear (—) representando a ordem de reação em função da variação da concentração do fluoreto com paraoxon em 30,0 °C.



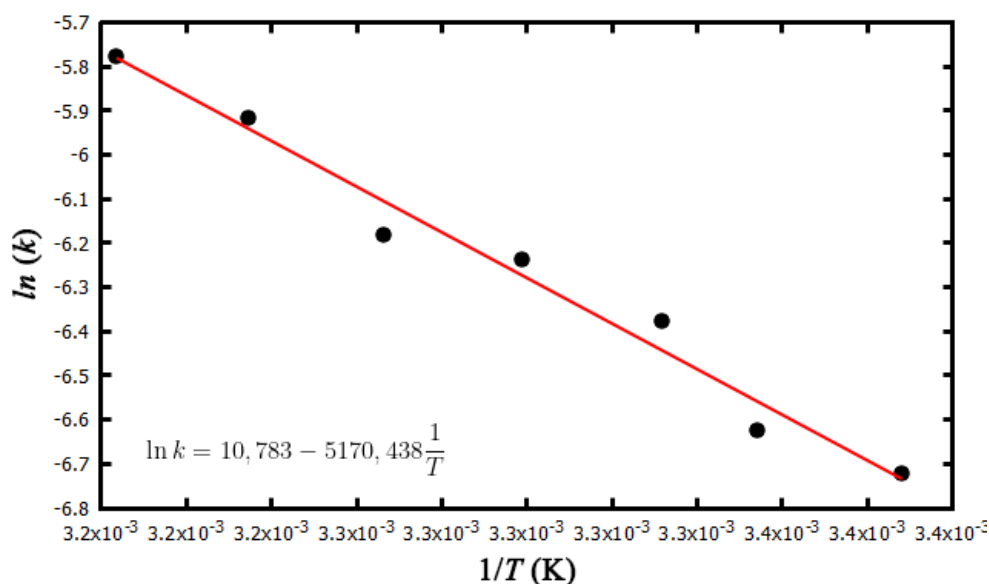
O ajuste da Figura 20 apresentou um R^2 de 0,99 e os desvios dos parâmetros ajustados foram para o coeficiente linear ($\log k$) 0,29% e para o coeficiente angular (n) 1,3%.

• Perfil de Arrhenius

A partir da equação 16, os dados experimentais foram ajustados sob a equação de Arrhenius linearizada (Figura 21) o que retornou uma E_a de $10,3 \pm 0,7$ kcal mol⁻¹. O valor positivo indica a quantidade de energia necessária para que os reagentes absorvam a fim de atingir o TS da reação.

Adicionalmente, correlacionando a equação de Arrhenius com Eyring-Polanyi (Equação 29 e 32), foi estimado os valores de ativação de $\Delta H^\ddagger$ de $9,7 \pm 0,7$ kcal mol⁻¹, $\Delta S^\ddagger$ de $-41,1 \pm 2,4$ cal mol⁻¹ K⁻¹ e $\Delta G^\ddagger$ de $22,1 \pm 1,4$ kcal mol⁻¹.

Figura 21 – Ajuste linear (—) da equação do perfil de Arrhenius da reatividade entre fluoreto e paraoxon variando a temperatura entre 22,0 e 39,0 °C.

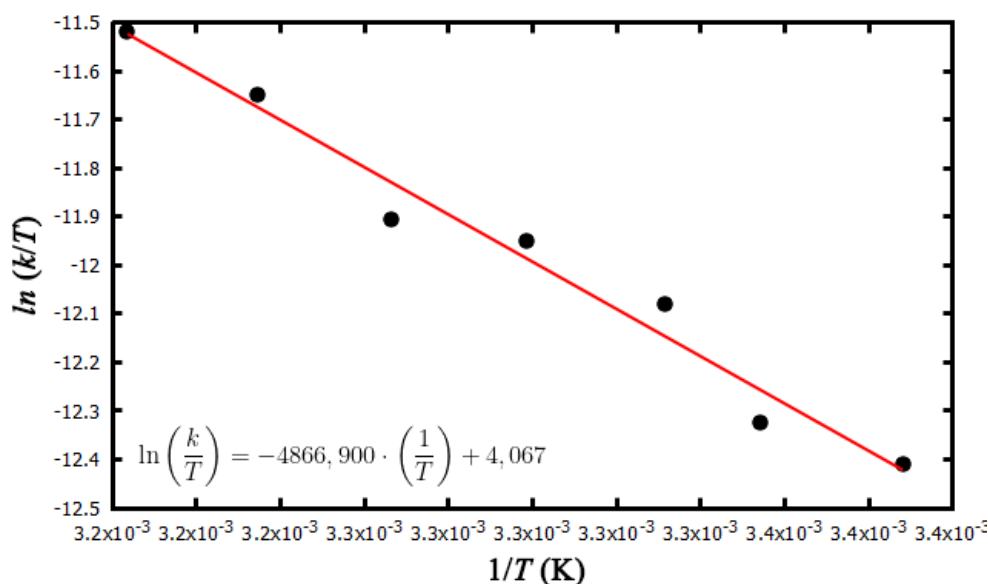


O ajuste apresentou um R^2 de 0,97 e os desvio dos parâmetros ajustados foram para coeficiente linear ($\ln A$) foi 11% e coeficiente angular ($-E_a/R$) de 7%.

Por outro lado, o perfil de Eyring-Polanyi linearizado (Figura 22) a partir da equação 21, descreve os valores diretos de ativação de $\Delta H^\ddagger$ de $9,7 \pm 0,7 \text{ kcal mol}^{-1}$, $\Delta S^\ddagger$ de $-39,1 \pm 2,4 \text{ cal mol}^{-1} \text{ K}^{-1}$ e $\Delta G^\ddagger$ de $21,5 \pm 1,4 \text{ kcal mol}^{-1}$.

Ao comparar ambos os métodos de obtenção dos valores de ativação pela equação de Arrhenius e pela equação de Eyring, verifica-se que ambos fornecem resultados proporcionalmente similares. Contudo, as divergências entre eles estão principalmente associadas aos produtos dos respectivos ajustes e às aproximações aritméticas empregadas em cada abordagem, de modo que, enquanto a equação de Arrhenius possui uma base empírica que relaciona diretamente a constante de velocidade com a temperatura, a equação de Eyring deriva de princípios termodinâmicos e considera a entropia e a entalpia de ativação, proporcionando uma interpretação mais detalhada dos processos reacionais.

Figura 22 – Ajuste linear (—) da equação de Eyring-Polanyi da reatividade entre fluoreto e paraoxon variando a temperatura entre 22,0 e 39,0 °C.



O ajuste retornou um R^2 de 0,97 e os desvio dos parâmetros ajustados para coeficiente linear ($\ln((\kappa k_B/h) + (\Delta S^\ddagger/R))$) foi 29,2% e coeficiente angular ($-\Delta H^\ddagger/R$) de 7,4%.

A $\Delta S^\ddagger$ negativa ($-39,1 \text{ cal mol}^{-1} \text{ K}^{-1}$) obtida no ajuste de Eyring-Polanyi, sugere que o TS é mais ordenado do que os reagentes e condizente com o processo associativo clássico de uma reação $S_N2(P)$, indicando uma estabilidade termodinâmica favorável para a formação do TS.

O valor de $\Delta H^\ddagger$ positivo ($9,7 \text{ kcal mol}^{-1}$) indica que a formação do TS é um processo endotérmico, e de valor relativamente baixo, indicando que a formação da ligação com o nucleófilo e o rompimento da ligação com o grupo abandonador ocorrem de maneira razoavelmente sincronizada ($A_N D_N$), indicando a não ocorrência de um mecanismo $A_N + D_N$.

O $\Delta G^\ddagger$ indica que a reação não é espontânea nas condições do estudo; como já discutido, é necessário o fornecimento de energia ao sistema para que a reação ocorra.

O grupo abandonador 4-nitrofenol apresenta um valor de pK_a (de 7,15) no limite do que é julgado um bom grupo abandonador (TARRAT, 2010), corroborando com um mecanismo $A_N D_N$ (KIRBY; YOUNAS, 1970a), ademais, o grupo abandonador em questão apresenta um grupo nitro fortemente eletronegativo,

deslocando a densidade eletrônica do grupo arila na posição *para* e aumentando a energia do estado reagente (KIRBY; NOME, 2015), quando compara-se uma reação similar sem a presença do grupo nitro.

Assim como na hidrólise alcalina em meio altamente concentrado de íons hidróxidos (KHAN; KIRBY, 1970), há então evidências adicionais para um mecanismo concertado A_ND_N , tipo $S_N2(P)$ (BEL'SKII, 1977) induzido pela desestabilização do fosforano (TARRAT, 2010).

• ECIS

Por meio da equação 37, foi obtido o valor para k_H/k_D de $1,2647 \pm 0,1808$; sendo relativamente próximo ao observado por Khan & Kirby (1970) de k_H/k_D de 1,07 quando considerado o desvio padrão. Todavia, o valor obtido é representativo a uma reação ~27% mais lenta em meio de água deuterada; representando nesse meio a maior força das ligações de hidrogênio e a maior solvatação do fluoreto em meio aquoso.

Dito isso, no caso do fluoreto, a anulação de sua capacidade nucleofílica decorrente a essas interações intermoleculares, deveria ser ao menos ~50% mais lenta para ser considerada uma interação prótica mais significativa na reatividade (efeito primário), no presente caso, é provável a ocorrência de um efeito secundário não envolvendo diretamente a etapa determinante da reação, podendo estar relacionado a estabilização do TS, como uma reorganização que envolve contribuições vibracionais e de estabilização.

A observação é corroborada na literatura para um triéster de fosfato cíclico contendo o grupo abandonador 4-nitrofenílico e em valor de pH de 8,7, descrevendo que a forte solvatação do fluoreto não interfere diretamente em sua reatividade (KHAN; KIRBY, 1970). Em somatória e colaborativamente, essa observação descreve a alta afinidade termodinâmica do fluoreto para o grupo fosforila, logo a sua afinidade pelo fósforo é maior do que sua afinidade por um próton (HERSCHLAG; JENCKS, 1990).

A exemplo, do quão atípico é essa observação, os halogênios mais pesados apresentam uma nuvem eletrônica mais polarizável e ainda, por conta de seu maior raio, são menos solvatados em meio aquoso e mesmo assim é observado que o iodeto não reage com um triéster contendo um grupo arila 2,4-dinitrofenílico, já o fluoreto, uma espécie fortemente solvatada, reage extraordinariamente bem com o centro fósforo por um mecanismo $S_N2(P)$ (KHAN; KIRBY, 1970).

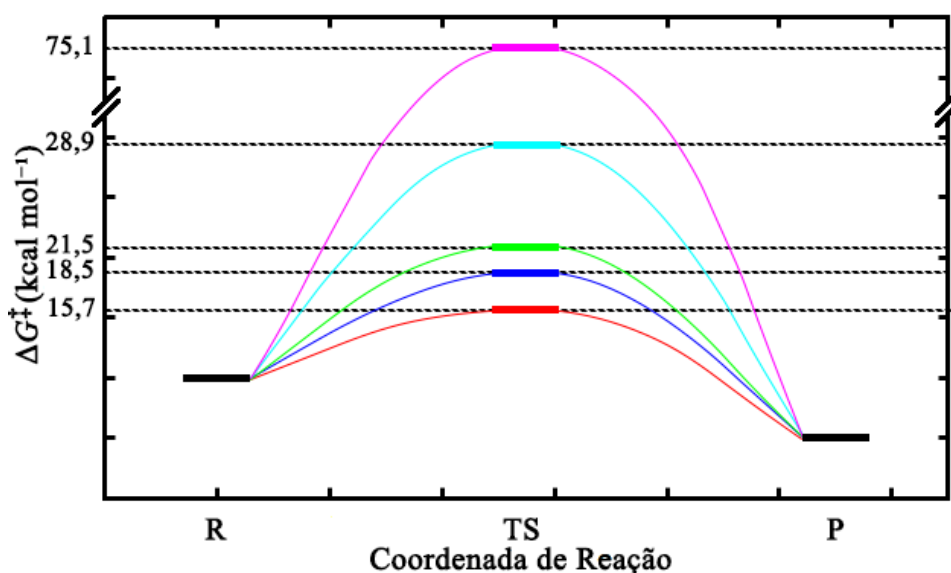
4.2 COMPUTACIONAL

O resultado computacional para a obtenção das estruturas dos estados de transição foram confirmados pela constatação da presença de uma única frequência imaginária negativa no cálculo da segunda derivada da função de onda molecular e também pela decomposição do TS via IRC. O valor de $\Delta G^\ddagger$ foi determinado através do conjunto de equações 33, 34 e 36 e associada a equação de Arrhenius, com a equação 27 e 19, sendo possível comparar os resultados experimentais e computacionais.

• Energia Livre de Gibbs de Ativação

A menor $\Delta G^\ddagger$ obtido computacionalmente foi de 15,7 kcal mol⁻¹, se mostrando próximo ao obtido experimentalmente por meio do ajuste de Eyring-Polanyi, com um valor de 21,5 kcal mol⁻¹ e tendo uma diferença de 5,8±1,4 kcal mol⁻¹ (27,6%). Esse valor teórico refere-se à rota de ataque nucleofílico *anti* (por trás) ao grupo de saída, representando o mecanismo associativo S_N2(P). Também foram calculados os valores para o ataque pela frente com $\Delta G^\ddagger$ de 18,5 kcal mol⁻¹, para o ataque nucleofílico direto ao anel aromático o $\Delta G^\ddagger$ foi de 28,9 kcal mol⁻¹, e para a formação do intermediário metafosfato, representando uma reação dissociativa S_N1(P) com $\Delta G^\ddagger$ de 75,1 kcal mol⁻¹. Os resultados obtidos estão expressos na Figura 23.

Figura 23 – Coordenada de reação referente aos estados de transição (TS); — S_N2(P) por trás (*anti*); — S_N2(P) pela frente; — dado experimental; — S_NAr; e — S_N1(P).



Ainda, o ataque nucleófilo por trás corriqueiramente é o mais observado em reações associativas em centro fósforos tetracoordenados e mesmo que a reação apresente um mecanismo concertado, é reportado na literatura uma estrutura para o TS do tipo bipiramidal trigonal (GILLESPIE *et al.*, 1973). O mesmo é observado para a reação entre o fluoreto e o paraoxon, onde, mesmo com uma diferença mínima (+2,8 kcal mol⁻¹ para ataque pela frente) de energia livre, o ataque é predominantemente por trás com a consequente inversão da configuração em relação ao centro fósforo.

Embora relatado a participação dos grupos não abandonadores em reações nucleofílicas com triésteres de fosfato, na qual grupos mais volumosos e menos eletronegativos tendem a diminuir a velocidade da reação (KIRBY *et al.*, 2011, 2013, 2015). Temos em especial para a situação de ataque *anti*, a presença de dois grupos etil não representando um impedimento estérico significativo, possivelmente devido ao pequeno raio do fluoreto, permitindo uma aproximação com um mínimo de energia; contudo, em rota pela frente, há em ambas as faces, a presença adicional do grupo abandonador ocupando um maior área, representando assim, um caráter somatório de impedimento estérico, possivelmente resultando no valor superior de $\Delta G^\ddagger$ de 18,5 kcal mol⁻¹.

Curiosamente, a baixa basicidade do fluoreto e reatividade anormal, garantem uma alta velocidade de reação mesmo com um centro fósforo que poderia estar mais eletrofílico se os grupos não abandonadores apresentassem um maior caráter deslocador de elétrons ao resultar em uma desestabilização do estado reagente.

Ademais, Bedford e Robinson descrevem o mecanismo por meio do princípio de Pearson de ácidos e bases duros e moles, e aqui podemos usar a mesma ideia. Portanto, temos que espécies duras, apresentam orbitais de valência pouco polarizáveis, resultando em alto potencial elétrico concentrado, maximizando a atração eletrostática, em que, nesse caso é possível supor a interação P-F dominada por forças coulômbicas (ao contrário de macios, que tem orbitais difusos e polarizáveis, interagindo melhor por compartilhamento de densidade eletrônica).

A geometria do TS de espécies duras tende a formar um TS mais rígido e bem organizados por conta de seus orbitais compactos e suas interações serem direcionais com alta densidade de carga, resultando em menores barreiras de ativação e consequentemente, uma $\Delta S^\ddagger$ negativa.

Sob a ótica da reação S_NAr , embora o carbono da ligação C–O apresente uma deficiência de elétrons causada pela presença do grupo nitro mais eletronegativo na posição *para* do anel aromático, a reação apresenta uma $\Delta G^\ddagger$ de 28,9 kcal mol⁻¹, em comparação ao mecanismo $S_N2(P)$ *anti*, com $\Delta G^\ddagger$ de 15,7 kcal mol⁻¹. Essa diferença reacional pode estar relacionada ao fato de que, teoricamente, o fluoreto é um íon fortemente solvatado, sendo necessário mais energia para romper a barreira de solvatação.

Uma hipótese adicional para a menor reatividade no mecanismo S_NAr em comparação ao $S_N2(P)$ *anti*, está na possibilidade do fluoreto não estabilizar tão bem a ligação C–F formada no TS, devido à sua alta eletronegatividade e à baixa polarizabilidade de sua nuvem eletrônica; resultando em um TS instável e na necessidade de uma maior energia de ativação.

No caso da formação do metafosfato (mecanismo $S_N1(P)$) é observado um maior desfavorecimento ($\Delta G^\ddagger$ de 75,1 kcal mol⁻¹) comparado às demais rotas reacionais, em decorrência do meio alcalino desfavorecer a estabilização da carga positiva formada no centro fósforo do metafosfato. Em corroboração, a revisão de Kirby & Nome (2015), destaca que a formação de um intermediário metafosfato livre seria desfavorável devido ao aumento significativo da energia do sistema (KIRBY; NOME, 2015).

Em acordo com a Figura 13 as diferenças observadas entre os valores experimentais e computacionais são esperados, uma vez que dependem das técnicas empregadas. Por exemplo, o tipo de solvatação, a base e o funcional utilizados influenciam os resultados; quanto mais parâmetros forem incorporados ao modelo matemático, mais precisa será a descrição, embora isso acarrete em um maior custo computacional. Apesar disso, por se tratar de um modelo teórico, é demonstrado uma boa proximidade e coerência nos valores de $\Delta G^\ddagger$.

A fim de curiosidade, o valor de $\Delta G^\ddagger$ 12,3 kcal mol⁻¹ para a rota $S_N2(P)$ *anti* obtido via X3LYP representaria uma constante de velocidade de $7,8 \times 10^3$ s⁻¹, enquanto que o valor obtido para mesma rota em $\omega B97X-D4$ (15,7 kcal mol⁻¹), representa 28,3 s⁻¹.

- **ECI**

Por meio da equação 37, foi definido a diferença de velocidade entre os três mecanismos mais prováveis (Tabela 02).

Tabela 02 – Resultados de ECI obtidos computacionalmente.

Mecanismo	Efeito Secundário (GNA)	Efeito Primário (GA)
$S_N2(P)$ <i>anti</i>	1,021	1,051
$S_N2(P)$ pela frente	1,003	1,044
S_NAr	1,039	1,101

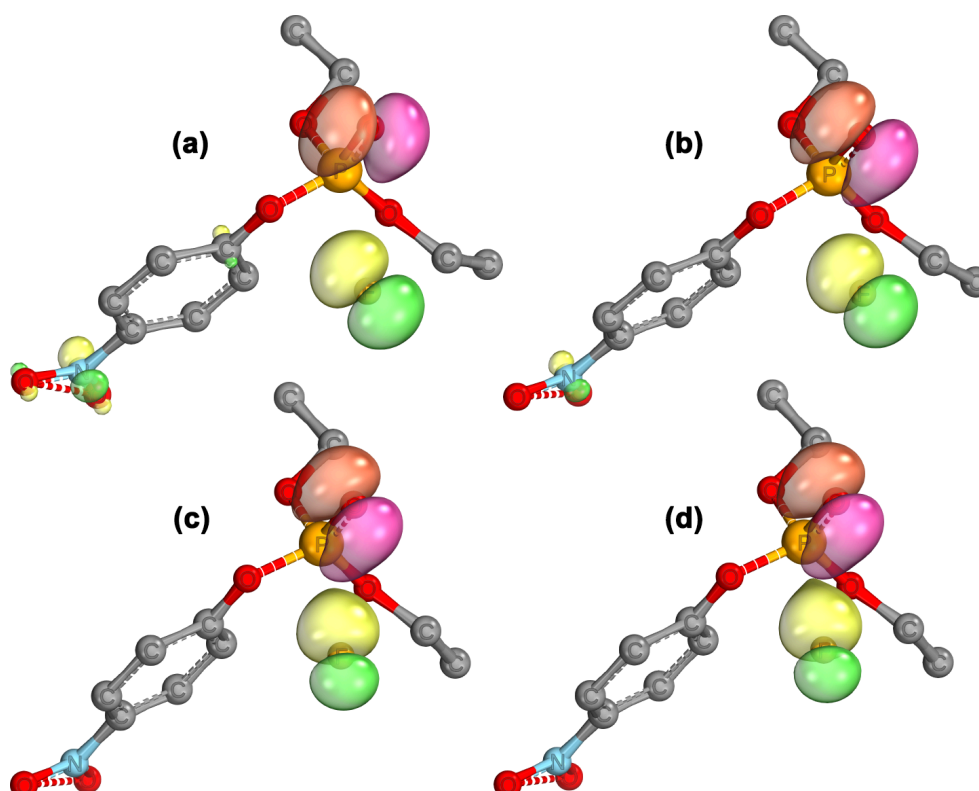
A presença do isótopo mais pesado de oxigênio (^{18}O) nos grupos não abandonadores, descreve um efeito isotópico normal ($k_H > k_D$) ao reduzir as frequências vibracionais das ligações P–O e principalmente da ligação P=O, indicando a perda do caráter de ligação dupla no TS e deixando a reação ligeiramente mais lenta. É importante frisar que, diferentemente do efeito cinético de k_H/k_D , representado por um aumento de 2 vezes a massa da espécie mais leve para a mais pesada, no caso de $^{16}k/^{18}k$, vemos um efeito menos pronunciado, devido uma diferença das massa ser inferior.

O valor de ECI do efeito secundário mostrado para o mecanismo associativo *anti* apresentou $^{18}k_{GNA}$ de 1,021, comparado ao mecanismo pela frente, de 1,003; logo, a relação para *anti* em comparação pela frente explana um TS com a ligação P–F mais avançada. No caso para $S_N2(P)$ pela frente com $^{18}k_{GNA}$ de 1,003, sugere que o fluoreto encontra maior resistência à aproximação devido à presença de grupos mais volumosos quando comparado ao ataque por trás (menor impedimento estérico), assim ocorre uma mínima perturbação da ligação P=O devido a uma ligação do nucleófilo menos avançada.

Adicionalmente, sob a ótica dos orbitais moleculares, o ataque por trás apresenta uma geometria no TS ideal para a formação da ligação P–F, devido à superposição eficiente dos orbitais, que favorece um rearranjo eletrônico direto e nesse caso, ocorre um alinhamento linear entre os orbitais de ligação e anti-ligação do átomo de fósforo, permitindo uma redistribuição otimizada da densidade eletrônica, promovendo uma ligação mais avançada no TS. Em contraste, no ataque pela frente (Figura 24), a formação da ligação P–F exige um ajuste na posição dos orbitais de ligação e anti-ligação, já que não há um alinhamento linear e consequentemente aumenta a energia necessária para a reação, contudo, o valor de

$^{18}k_{\text{GNA}}$ de 1,003, sugere que a perturbação da ligação P=O é suprimida pelo aumento dos valores termodinâmicos de ativação.

Figura 24: Orbitais atômicos intrínsecos em função da aproximação do fluoreto pela frente (orbital p , nas cores amarelo e verde) com o centro fósforo, mostrando a perturbação da ligação P=O (orbital laranja e rosa representam a ligação π). (a), (b), (c) e (d) representam respectivamente o avanço da coordenada de reação.



Por outro lado, o ataque do fluoreto ao anel aromático tem um grupo abandonador de ânion diéster de fosfato, cuja estabilidade é influenciada pela ressonância entre a ligação P=O e o oxigênio aniônico (P–O[−]) recém-formado; essa deslocalização eletrônica perturba o caráter da ligação P=O, afetando sua frequência vibracional, justificando o valor de $^{18}k_{\text{GNA}}$ de 1,039.

No caso do efeito primário observado no grupo abandonador, foi obtido o valor significativo de $^{18}k_{\text{GA}}$ de 1,051 e 1,044, respectivamente para ambos os mecanismos associativos, sendo respectivamente, *anti* e pela frente; a análise do alto valor de reação obtido é sugestivo que saída do grupo abandonador é um fator determinante na reação e coerente para um mecanismo S_N2(P). A suposição é apoiada pela alta

capacidade nucleofílica e suportando um TS com maior semelhança ao produto do que o reagente (HERSCHLAG; JENCKS, 1990). Ademais, o mecanismo *anti* apresenta um TS mais avançado (similar ao produto) tanto por efeito secundário, quanto por efeito primário.

No caso do mecanismo S_NAr , vemos um valor elevado ($^{18}k_{GA}$ de 1,101) sugestivo para uma forte participação do GA na formação do intermediário de Meisenheimer na qual possivelmente representa uma ligação avançada. Em comparação ao valor de $^{18}k_{GA}$ de 1,051 e 1,044 dos mecanismos associativos no centro fósforo, vemos um processo sustentado para um mecanismo concertado, logo é extrapolado que o mecanismo S_NAr também representa um processo sincronizado.

- **Densidades de Carga**

O monitoramento da reação em função do potencial eletrostático para o mecanismo mais provável ($S_N2(P)$ *anti*) mostra a densidade de carga na região estimada para o fluoreto de -0,39, -0,33 e -0,25, respectivamente a, aproximação, TS e formação do produto; já com relação ao centro fósforo são, 1,03, 0,99 e 1,14; para o grupo abandonador, -0,55, -0,62 e -0,65, o oxigênio não ponte (P=O), -0,74, -0,66 e -0,67 e os oxigênios com grupos não abandonadores, -0,42, -0,38 e -0,49.

O mapa de potencial eletrostático descreve claramente o andamento da reação, tendo como pontos principais, a desestabilização da ligação P=O, para levar a formação de um TS associativo e a formação do produto que deixa o centro fósforo mais eletrofílico.

A saída do grupo abandonador também é evidente, culminando com um potencial mais negativo característico do 4-nitrofenol desprotonado. A ligação P-F indica um potencial eletrostático (densidade eletrônica) menor comparada aos oxigênios não abandonadores, explicitando o caráter covalente da ligação e embora os oxigênios serem menos eletronegativo, a sua nuvem eletrônica é mais polarizável comparado ao flúor, conferindo maior área de potencial elétrico a eles.

- **Mecanismo Proposto**

É indiscutível a alta reatividade, sendo frequentemente comparado a nucleófilos contendo o efeito α (HERSCHLAG; JENCKS, 1990), e observado na correlação de Brønsted, entre o fluoreto, hipoclorito, hipobromito, hidroperóxido e hidroxilamina aniônica, destacando uma correlação linear entre as respectivas

espécies e explicitando uma reatividade com crescimento linear antecedendo fortes espécies com efeito alfa α (SIMANENKO *et al.*, 2002).

Uma possível explicação para essa alta reatividade para o fluoreto está na participação de um par de elétrons não ligante, facilitando a doação da densidade eletrônica na ligação covalente (KIRBY; YOUNAS, 1970b), apoiando a alta capacidade nucleofílica ao gerar um TS mais parecido com o produto do que o reagente (HERSCHLAG; JENCKS, 1990), corroborando com o observado em triésteres sendo sensíveis a força e natureza do nucleófilo (KHAN; KIRBY, 1970).

Simanenko e colaboradores dão suporte para a afirmação ao descrever que desde o TS ocorre ressonância entre as ligações P=O e P-F, promovendo uma diminuição da barreira de energia e estabilidade (SIMANENKO *et al.*, 2002).

Ainda, como relatado, o comprimento da ligação P-F é extremamente mais curta do que esperado, apresentando possivelmente uma ligação química adicional entre os orbitais dos respectivos participantes da ligação, levando a uma ligação denominada de retrodoação π , decorrente de uma interação parcial entre o orbital d do fósforo e do orbital p do fluoreto, garantindo uma maior estabilidade da ligação (COX; RAMSAY, 1964; CRUICKSHANK, 1961).

A reatividade aumentada do fluoreto, como descrito, é diferente do que se espera e é garantida por um forte caráter de estabilidade termodinâmica do TS demonstrado a partir de uma análise extrapolativa a forte indução para a formação de produtos fluorofosfatos (HERSCHLAG; JENCKS, 1990).

Com base na literatura e nos dados aqui apresentados, é sugerido um mecanismo (Figura 25), onde:

I. o fluoreto possui uma carga negativa concentrada e as moléculas de água, por apresentar polaridade, interagem fortemente com a carga negativo do íon fluoreto via ligações de hidrogênio, formando uma "gaiola" de solvatação; contudo, o fluoreto apresenta uma sensibilidade termodinamicamente maior pelo grupo fosforil do que com o próton da água;

II. à medida que o fluoreto se aproxima do fosfato por trás do grupo abandonador por meio de interações coulombicas, a ligação P-O_{GA} começa a se romper simultaneamente enquanto e a ligação P-F começa a se formar, embora essa ligeiramente mais lenta em relação a clivagem do grupo abandonador;

III. adicionalmente, o grupo abandonador mais eletronegativo começa a sentir a quebra da ligação no momento em que o fluoreto está se aproximando do centro

fósforo; neste momento a ligação P-O_{GA} começa a ser clivada e ocorre a estabilização da carga negativa formada no O_{GA} por conta do grupo nitro na posição *para*;

IV. já no TS semelhante ao produto, a carga negativa do fluoreto começa a deslocalizar, espalhando-se pela ligação covalente P-F que está se formando, resultado em uma densidade de carga menor em comparação com o íon fluoreto isolado no estado reagente;

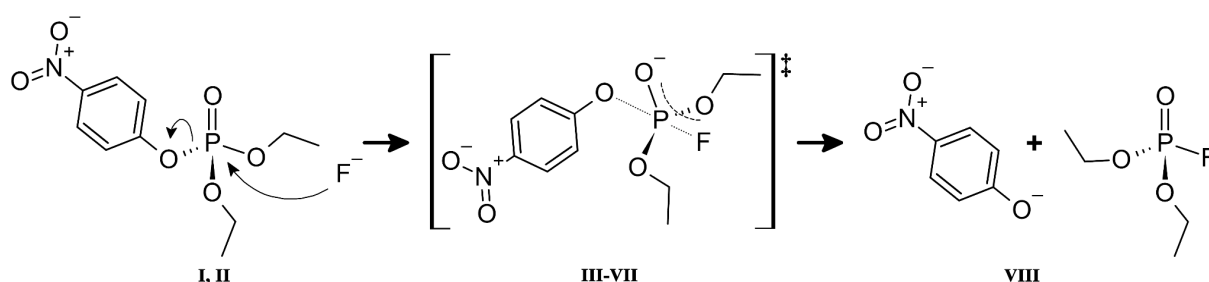
V. consequentemente, a carga do fluoreto está mais "espalhada" e enfraquece a interação com as moléculas de água, diminuindo a solvatação;

VI. a medida que a ligação P-F se forma no TS avançado, há a retrodoação π , favorecendo um fator adicional de estabilização para a ligação que está praticamente formada;

VII. a ligação P-F no TS começa a sofrer ressonância com a ligação P=O, enquanto a ligação P-O_{GA} já está praticamente clivada, favorecendo a estabilidade do produto em formação;

VIII. o produto formato se estabiliza e ocorre a inversão da configuração.

Figura 25 – Mecanismo *anti* A_ND_N proposto com base nos dados obtidos e revisão bibliográfica.



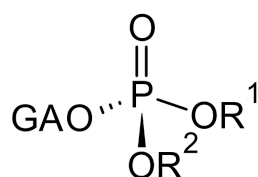
● Impactos Ambientais

A elevada reatividade do fluoreto com o triéster de fosfato, paraoxon sugere a formação de um produto similar ao DFP. Desta forma, pode-se extrapolar que a toxicidade deste produto seja aproximadamente equivalente à daquela substância, cuja DL₅₀ para administração oral é de 3,3 mg kg⁻¹ em comparação aos 2,5 mg kg⁻¹ observado para o seu precursor (MISIK *et al.*, 2015).

Embora relatado na literatura maior resistência à hidrólise da ligação P-F (ROWELL; GORENSTEIN, 1981; SIMANENKO *et al.*, 2002), é descrito que o

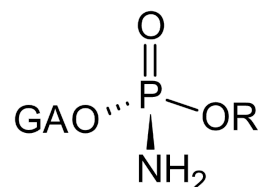
produto da reação entre o gás VX e fluoreto sofre hidrólise em valores de pH > 10 (MARCIANO *et al.*, 2012), o mesmo é observado para os agentes nervosos sarin e soman (YANG *et al.*, 1992). Para o caso da hidrólise de DFP ocorre entre os tempos de 168 horas (pH entre 7 e 8), 18 horas (pH 9) e 4 horas (pH > 11) (LUNN; SANSONE, 1994), sendo consideravelmente mais rápida do que a hidrólise espontânea do paraoxon com o tempo de 80 dias (LIMA *et al.*, 2019), possibilitando que a presença de fluoreto seja uma possível via de degradação de espécies de ésteres de fosfato e fosforotioato (sendo este descrito com uma reatividade inferior (YANG *et al.*, 1992)) (Figura 26) entre a faixa de acidez de 7,5 a 11,0..

Figura 26 – Modelo de estrutura química com centro fosfato e fosforotioato e com provável ocorrência de reação com o fluoreto. Onde, X = O, S; GA = espécie com pK_a mais ácido; OR¹ e OR² = grupos não abandonadores, onde, quanto maior, menor a reatividade.



Por outro lado, ao considerar espécies organofosforadas com centros fosforamidatos (Figura 27), como os agentes nervosos de série A, conhecidos como série de Novichok, verifica-se uma provável ocorrência de reação com o fluoreto, o que os torna potenciais precursores na formação de compostos com estruturas químicas semelhantes às dos agentes nervosos Novichok. A toxicidade para essa espécie química é descrita como superior aos agentes nervosos de série G e V, ambos já consolidados como extremamente tóxicos (FRANCA *et al.*, 2019; NOGA *et al.*, 2023).

Figura 27 – Modelo de estrutura química com centro fosforoamidato e com provável ocorrência de reação com o fluoreto. Onde, X = O, S; GA = espécie com pK_a mais ácido; OR = grupos não abandonadores, onde, quanto maior, menor a reatividade; e NH_2 , podendo apresentar uma cadeia carbônica com ou sem heteroátomos.



Sobretudo, além do efeito agudo, comumente mais pronunciado, há o efeito crônico, sendo associados a acumulação no cérebro (OJHA et al., 2013), promovendo o estresse oxidativo aos lipídios, proteínas e DNA (BADR, 2020; OJHA et al., 2013; RUBIRA et al., 2023). Logo, a possível formação de um produto com toxicidade similar ou maior comparado ao precursor, levanta uma preocupação adicional relacionado a sua acumulação gradual no organismo ao considerar a janela de tempo da formação dessas possíveis espécies tóxicas até o tempo de sua degradação. Em destaque a exposição em momentos críticos do desenvolvimento, como a gestação e a infância (RAUH et al., 2015; SLOTKIN, 2004; SLOTKIN et al., 2004).

5 CONCLUSÕES

A reatividade do flúor com o centro fósforo do triéster de fosfato é atribuída à maior estabilidade termodinâmica, resultante por interações de ácidos e bases duros através de seus orbitais de valência pouco polarizáveis e com um alto potencial elétrico concentrado entre as respectivas espécies fósforo e flúor, gerando uma ligação covalente com caráter iônico por conta da forte atração eletrostática.

Ainda é estimado que a reação ocorra via A_ND_N ($S_N2(P)$ concertado) em preferência através da rota *anti*, com um TS avançado e gerando uma inversão na configuração; o mecanismo sugerido reflete o baixo valor de $\Delta H^\ddagger$ $9,7 \pm 0,7$ kcal mol⁻¹ e o $\Delta S^\ddagger$ $-39,1 \pm 2,4$ cal mol⁻¹ K⁻¹, indicando uma reação sincronizada em um TS ordenado e levando ao produto com uma ligação P-F consideravelmente forte a ponto de ocorrer uma ligação π parcial devido a interação $d\pi-p\pi$.

O mecanismo de reação, a princípio, não deve sofrer efeito significativo do solvente prótico. Embora o fluoreto seja uma espécie fortemente solvatada, sugere-se que ele não atue diretamente na etapa determinante da reação, mas sim contribua para a estabilização do TS.

A alta reatividade do fluoreto com triésteres de fosfato se mostra uma importante via para degradação dessas espécies comumente relatadas como altamente tóxicas.

Fica a sugestão para trabalhos futuros o aprimoramento dos cálculos *ab initio*, como alterar o modelo de solvatação a fim de obter valores mais próximos do obtido experimentalmente. Quanto ao mecanismo associativo, mais estudos devem ser conduzidos a fim de comprovar os produtos formados.

Além disso, é fundamental avaliar a presença de fosforamidatos em substâncias de uso cotidiano e verificar a ocorrência de reações decorrente da fluoretação das águas ou da exposição a corpos aquáticos naturalmente ricos em fluoreto a fim de compreender os possíveis impactos da formação de produtos fosforamidofluoridatos.

REFERÊNCIAS

- ABU-QARE, A. W.; ABOU-DONIA, M. B. Sarin: health effects, metabolism, and methods of analysis. **Food and Chemical Toxicology: An International Journal Published for the British Industrial Biological Research Association**, v. 40, n. 10, p. 1327–1333, 2002.
- ADMIRAAL, S. J.; HERSCHLAG, D. Catalysis of Phosphoryl Transfer from ATP by Amine Nucleophiles. **Journal of the American Chemical Society**, v. 121, n. 25, p. 5837–5845, 1999.
- ANAGNOSTOPOULOU, K.; NANNOU, C.; EVGENIDOU, E.; LAMBROPOULOU, D. Overarching issues on relevant pesticide transformation products in the aquatic environment: A review. **Science of The Total Environment**, v. 815, p. 152863, 2022.
- ÁSGEIRSSON, V.; BIRGISSON, B. O.; BJORNSSON, R.; BECKER, U.; NEESE, F.; RIPLINGER, C.; JÓNSSON, H. Nudged Elastic Band Method for Molecular Reactions Using Energy-Weighted Springs Combined with Eigenvector Following. **Journal of Chemical Theory and Computation**, v. 17, n. 8, p. 4929–4945, 2021.
- ATSDR. **Toxicological Profile for Fluorides, Hydrogen Fluoride, and Fluorine**. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, 2003. Disponível em: <https://wwwn.cdc.gov/TSP/ToxProfiles/ToxProfiles.aspx?id=212&tid=38>. .
- BADR, A. M. Organophosphate toxicity: updates of malathion potential toxic effects in mammals and potential treatments. **Environmental Science and Pollution Research**, v. 27, n. 21, p. 26036–26057, 2020.
- BALTAZAR, M. T.; DINIS-OLIVEIRA, R. J.; DE LOURDES BASTOS, M.; TSATSAKIS, A. M.; DUARTE, J. A.; CARVALHO, F. Pesticides exposure as etiological factors of Parkinson's disease and other neurodegenerative diseases--a mechanistic approach. **Toxicology Letters**, v. 230, n. 2, p. 85–103, 2014.
- BARIZON, R. R. M.; FIGUEIREDO, R. de O.; DE SOUZA DUTRA, D. R. C.; REGITANO, J. B.; FERRACINI, V. L. Pesticides in the surface waters of the Camanducaia River watershed, Brazil. **Journal of Environmental Science and Health, Part B**, v. 55, n. 3, p. 283–292, 2020.
- BARONE, V.; COSSI, M. Quantum Calculation of Molecular Energies and Energy Gradients in Solution by a Conductor Solvent Model. **The Journal of Physical Chemistry A**, v. 102, n. 11, p. 1995–2001, 1998.
- BEDFORD, C. T.; ROBINSON, J. The Alkylating Properties of Organophosphates. **Xenobiotica**, v. 2, n. 4, p. 307–337, 1972.
- BELOTTI, L.; ESPOSTI, C. D. D.; CABRAL, I. M.; PACHECO, K. T. dos S.; OLIVEIRA, A. E.; NETO, E. T. dos S. FLUORETAÇÃO DA ÁGUA DE ABASTECIMENTO PÚBLICO: PRODUÇÃO E DISPONIBILIDADE DAS INFORMAÇÕES EM QUESTÃO. **Revista Baiana de Saúde Pública**, v. 43, n. 1, p. 194–208, 2019.

BEL'SKII, V. E. Kinetics of the Hydrolysis of Phosphate Esters. **Russian Chemical Reviews**, v. 46, n. 9, p. 828, 1977.

BENSCHOP, H. P.; DE JONG, L. P. A. Nerve agent stereoisomers: analysis, isolation and toxicology. **Accounts of Chemical Research**, v. 21, n. 10, p. 368–374, 1988.

BHAKHOA, H.; RHYMAN, L.; RAMASAMI, P. Theoretical study of the molecular aspect of the suspected novichok agent A234 of the Skripal poisoning. **Royal Society Open Science**, v. 6, n. 2, p. 181831, 2019.

BIGGS, A. I. A spectrophotometric determination of the dissociation constants of p-nitrophenol and papaverine. **Transactions of the Faraday Society**, v. 50, n. 0, p. 800–802, 1954.

BITENCOURT DE MORAIS VALENTIM, J. M.; FAGUNDES, T. R.; OKAMOTO FERREIRA, M.; LONARDONI MICHELETTI, P.; BROTO OLIVEIRA, G. E.; CREMER SOUZA, M.; GEOVANA LEITE VACARIO, B.; SILVA, J. C. da; SCANDOLARA, T. B.; GABOARDI, S. C.; ZANETTI PESSOA CANDIOTTO, L.; MARA SERPELONI, J.; RODRIGUES FERREIRA SEIVA, F.; PANIS, C. Monitoring residues of pesticides in food in Brazil: A multiscale analysis of the main contaminants, dietary cancer risk estimative and mechanisms associated. **Frontiers in Public Health**, v. 11, 2023. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/journals/public-health/articles/10.3389/fpubh.2023.1130893/full>. Acesso em: 5 fev. 2025.

BOURNE, N.; WILLIAMS, A. Effective charge on oxygen in phosphoryl ($-PO_3^{2-}$) group transfer from an oxygen donor. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 49, n. 7, p. 1200–1204, 1984.

BRAGA, A. R. C.; DE ROSSO, V. V.; HARAYASHIKI, C. A. Y.; JIMENEZ, P. C.; CASTRO, Í. B. Global health risks from pesticide use in Brazil. **Nature Food**, v. 1, n. 6, p. 312–314, 2020.

BRASIL. **PORTARIA Nº 2.914**. 2011.

BRASIL. **RDC Nº 56/2015**. 2015.

BRENEMAN, C. M.; WIBERG, K. B. Determining atom-centered monopoles from molecular electrostatic potentials. The need for high sampling density in formamide conformational analysis. **Journal of Computational Chemistry**, v. 11, n. 3, p. 361–373, 1990.

CHAGAS, M. A.; PEREIRA, E. S.; DA SILVA, J. C. S.; ROCHA, W. R. Theoretical investigation of the neutral hydrolysis of diethyl 4-nitrophenyl phosphate (paraoxon) in aqueous solution. **Journal of Molecular Modeling**, v. 24, n. 9, p. 259, 2018.

CHO, H.-J.; JIN, B.-H.; PARK, D.-Y.; JUNG, S.-H.; LEE, H.-S.; PAIK, D.-I.; BAE, K.-H. Systemic effect of water fluoridation on dental caries prevalence. **Community Dentistry and Oral Epidemiology**, v. 42, n. 4, p. 341–348, 2014.

CLELAND, W. W.; HENGGE, A. C. Mechanisms of phosphoryl and acyl transfer. **FASEB journal: official publication of the Federation of American Societies for**

Experimental Biology, v. 9, n. 15, p. 1585–1594, 1995.

COMBER, H.; DEADY, S.; MONTGOMERY, E.; GAVIN, A. Drinking water fluoridation and osteosarcoma incidence on the island of Ireland. **Cancer causes & control: CCC**, v. 22, n. 6, p. 919–924, 2011.

COX, J. R. Jr.; RAMSAY, O. B. Mechanisms of Nucleophilic Substitution in Phosphate Esters. **Chemical Reviews**, v. 64, n. 4, p. 317–352, 1964.

CRUICKSHANK, D. W. J. 1077. The rôle of 3d-orbitals in π -bonds between (a) silicon, phosphorus, sulphur, or chlorine and (b) oxygen or nitrogen. **Journal of the Chemical Society (Resumed)**, n. 0, p. 5486–5504, 1961.

DE MORAES, R. F. Constructing a transnational crime: pesticide smuggling in Brazil. **Crime, Law and Social Change**, v. 78, n. 4, p. 379–404, 2022.

DE SOUZA, R. M.; SEIBERT, D.; QUESADA, H. B.; DE JESUS BASSETTI, F.; FAGUNDES-KLEN, M. R.; BERGAMASCO, R. Occurrence, impacts and general aspects of pesticides in surface water: A review. **Process Safety and Environmental Protection**, v. 135, p. 22–37, 2020.

DISHAW, L. V.; J MACAULAY, L.; ROBERTS, S. C.; STAPLETON, H. M. Exposures, mechanisms, and impacts of endocrine-active flame retardants. **Current Opinion in Pharmacology**, v. 19, Gastrointestinal • Endocrine and metabolic diseases, p. 125–133, 2014.

DITCHFIELD, R.; HEHRE, W. J.; POPLER, J. A. Self-Consistent Molecular-Orbital Methods. IX. An Extended Gaussian-Type Basis for Molecular-Orbital Studies of Organic Molecules. **The Journal of Chemical Physics**, v. 54, n. 2, p. 724–728, 1971.

EKPE, O. D.; CHOO, G.; BARCELÓ, D.; OH, J.-E. Chapter One - Introduction of emerging halogenated flame retardants in the environment. *Em: OH, Jeong-Eun (org.)*. **Comprehensive Analytical Chemistry**. [S. l.]: Elsevier, 2020. (Emerging Halogenated Flame Retardants in the Environment). v. 88, p. 1–39. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0166526X19301060>. Acesso em: 5 fev. 2025.

FERREIRA, R. G. L. A.; BÓGUS, C. M.; MARQUES, R. A. de A.; MENEZES, L. M. B. de; NARVAI, P. C. Fluoretação das águas de abastecimento público no Brasil: o olhar de lideranças de saúde. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 30, p. 1884–1890, 2014.

FRANCA, T. C. C.; KITAGAWA, D. A. S.; CAVALCANTE, S. F. de A.; DA SILVA, J. A. V.; NEPOVIMOVA, E.; KUČA, K. Novichoks: The Dangerous Fourth Generation of Chemical Weapons. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 20, n. 5, p. 1222, 2019.

FURLONG, M. A.; ENGEL, S. M.; BARR, D. B.; WOLFF, M. S. Prenatal exposure to organophosphate pesticides and reciprocal social behavior in childhood. **Environment International**, v. 70, p. 125–131, 2014.

GILLESPIE, P.; RAMIREZ, F.; UGI, I.; MARQUARDING, D. Displacement Reactions of Phosphorus(V) Compounds and Their Pentacoordinate Intermediates. **Angewandte Chemie International Edition in English**, v. 12, n. 2, p. 91–119, 1973.

HANWELL, M. D.; CURTIS, D. E.; LONIE, D. C.; VANDERMEERSCH, T.; ZUREK, E.; HUTCHISON, G. R. Avogadro: an advanced semantic chemical editor, visualization, and analysis platform. **Journal of Cheminformatics**, v. 4, n. 1, p. 17, 2012.

HARIHARAN, P. C.; POPLE, J. A. The influence of polarization functions on molecular orbital hydrogenation energies. **Theoretica chimica acta**, v. 28, n. 3, p. 213–222, 1973.

HEHRE, W. J.; DITCHFIELD, R.; POPLE, J. A. Self—Consistent Molecular Orbital Methods. XII. Further Extensions of Gaussian—Type Basis Sets for Use in Molecular Orbital Studies of Organic Molecules. **The Journal of Chemical Physics**, v. 56, n. 5, p. 2257–2261, 1972.

HENDERSON, J. D.; HIGGINS, R. J.; DACRE, J. C.; WILSON, B. W. Neurotoxicity of acute and repeated treatments of tabun, paraoxon, diisopropyl fluorophosphate and isofenphos to the hen. **Toxicology**, v. 72, n. 2, p. 117–129, 1992.

HERSCHLAG, D.; JENCKS, W. P. Nucleophiles of high reactivity in phosphoryl transfer reactions: α -effect compounds and fluoride ion. **Journal of the American Chemical Society**, v. 112, n. 5, p. 1951–1956, 1990.

HERSCHLAG, D.; JENCKS, W. P. Phosphoryl transfer to anionic oxygen nucleophiles. Nature of the transition state and electrostatic repulsion. **Journal of the American Chemical Society**, v. 111, n. 19, p. 7587–7596, 1989.

HÜESKER, F.; LEPENIES, R. Why does pesticide pollution in water persist?. **Environmental Science & Policy**, v. 128, p. 185–193, 2022.

HULSE, E. J.; HASLAM, J. D.; EMMETT, S. R.; WOOLLEY, T. Organophosphorus nerve agent poisoning: managing the poisoned patient. **British Journal of Anaesthesia**, v. 123, n. 4, p. 457–463, 2019.

IAMANDII, I.; DE PASQUALE, L.; GIANNONE, M. E.; VENERI, F.; GENERALI, L.; CONSOLO, U.; BIRNBAUM, L. S.; CASTENMILLER, J.; HALLDORSSON, T. I.; FILIPPINI, T.; VINCETI, M. Does fluoride exposure affect thyroid function? A systematic review and dose-response meta-analysis. **Environmental Research**, v. 242, p. 117759, 2024.

KASHYAP, S. J.; SANKANNAVAR, R.; MADHU, G. M. Fluoride sources, toxicity and fluorosis management techniques – A brief review. **Journal of Hazardous Materials Letters**, v. 2, p. 100033, 2021.

KAUSHAL, J.; KHATRI, M.; ARYA, S. K. A treatise on Organophosphate pesticide pollution: Current strategies and advancements in their environmental degradation and elimination. **Ecotoxicology and Environmental Safety**, v. 207, p. 111483, 2021.

KHAIRNAR, M. R.; DODAMANI, A. S.; JADHAV, H. C.; NAIK, R. G.; DESHMUKH, M. A. Mitigation of Fluorosis - A Review. **Journal of Clinical and Diagnostic Research : JCDR**, v. 9, n. 6, p. ZE05, 2015.

KHAN, S. A.; KIRBY, A. J. The reactivity of phosphate esters. Multiple structure–reactivity correlations for the reactions of triesters with nucleophiles. **Journal of the Chemical Society B: Physical Organic**, n. 0, p. 1172–1182, 1970.

KIRBY, A. J.; DUTTA-ROY, N.; DA SILVA, D.; GOODMAN, J. M.; LIMA, M. F.; ROUSSEV, C. D.; NOME, F. Intramolecular General Acid Catalysis of Phosphate Transfer. Nucleophilic Attack by Oxyanions on the PO₃²⁻ Group. **Journal of the American Chemical Society**, v. 127, n. 19, p. 7033–7040, 2005.

KIRBY, A. J.; LIMA, M. F.; DA SILVA, D.; ROUSSEV, C. D.; NOME, F. Efficient Intramolecular General Acid Catalysis of Nucleophilic Attack on a Phosphodiester. **Journal of the American Chemical Society**, v. 128, n. 51, p. 16944–16952, 2006.

KIRBY, A. J.; MEDEIROS, M.; OLIVEIRA, P. S. M.; ORTH, E. S.; BRANDÃO, T. A. S.; WANDERLIND, E. H.; AMER, A.; WILLIAMS, N. H.; NOME, F. Activating Water: Important Effects of Non-leaving Groups on the Hydrolysis of Phosphate Triesters. **Chemistry – A European Journal**, v. 17, n. 52, p. 14996–15004, 2011.

KIRBY, A. J.; MORA, J. R.; NOME, F. New light on phosphate transfer from triesters. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Proteins and Proteomics**, v. 1834, n. 1, Special Section: Chemistry and mechanism of phosphatases, diesterases and triesterases, p. 454–463, 2013.

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

KIRBY, A. J.; SOUZA, B. S.; NOME, F. Structure and reactivity of phosphate diesters. Dependence on the nonleaving group. **Canadian Journal of Chemistry**, v. 93, n. 4, p. 422–427, 2015.

KIRBY, A. J.; VARVOGLIS, A. G. The Reactivity of Phosphate Esters. Monoester Hydrolysis. **Journal of the American Chemical Society**, v. 89, n. 2, p. 415–423, 1967.

KIRBY, A. J.; VARVOGLIS, A. G. The reactivity of phosphate esters: reactions of monoesters with nucleophiles. Nucleophilicity independent of basicity in a bimolecular substitution reaction. **Journal of the Chemical Society B: Physical Organic**, n. 0, p. 135–141, 1968.

KIRBY, A. J.; YOUNAS, M. The reactivity of phosphate esters. Diester hydrolysis. **Journal of the Chemical Society B: Physical Organic**, n. 0, p. 510–513, 1970a.

KIRBY, A. J.; YOUNAS, M. The reactivity of phosphate esters. Reactions of diesters with nucleophiles. **Journal of the Chemical Society B: Physical Organic**, n. 0, p. 1165–1172, 1970b.

KLÄHN, M.; ROSTA, E.; WARSHEL, A. On the Mechanism of Hydrolysis of Phosphate Monoesters Dianions in Solutions and Proteins. **Journal of the**

American Chemical Society, v. 128, n. 47, p. 15310–15323, 2006.

KNIZIA, G. Intrinsic Atomic Orbitals: An Unbiased Bridge between Quantum Theory and Chemical Concepts. **Journal of Chemical Theory and Computation**, v. 9, n. 11, p. 4834–4843, 2013.

LACSON, C. F. Z.; LU, M.-C.; HUANG, Y.-H. Fluoride-containing water: A global perspective and a pursuit to sustainable water defluoridation management -An overview. **Journal of Cleaner Production**, v. 280, p. 124236, 2021.

LANGENBACH, T.; CALDAS, L. Q.; DE CAMPOS, T.; CORREIA, F.; LORENZ, N.; MARINHO, D.; MANO, D.; MEIRELLES, L. C.; OLIVEIRA, M.; PARENTE, C.; TORRES, J. P.; VICENTE, L.; VIEIRA, E. Perspectives on Sustainable Pesticide Control in Brazil. **World**, v. 2, n. 2, p. 295–301, 2021.

LI, Z. Quantifying exposure source allocation factors of pesticides in support of regulatory human health risk assessment. **Journal of Environmental Management**, v. 309, p. 114697, 2022.

LIMA, M. F.; DA CRUZ, P. A. U.; FERNANDES, M. E. C.; POLAQUINI, C.; MIGUEL, E. L. M.; PLIEGO JR, J. R.; SCORSIN, L.; OLIVEIRA, B. S.; NOME, F. Cleaving paraoxon with hydroxylamine: Ammonium oxide isomer favors a Frontside attack mechanism. **Journal of Physical Organic Chemistry**, v. 32, n. 1, p. e3866, 2019.

LOPES-FERREIRA, M.; MALESKI, A. L. A.; BALAN-LIMA, L.; BERNARDO, J. T. G.; HIPOLITO, L. M.; SENI-SILVA, A. C.; BATISTA-FILHO, J.; FALCAO, M. A. P.; LIMA, C. Impact of Pesticides on Human Health in the Last Six Years in Brazil. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 19, n. 6, p. 3198, 2022.

LUNN, G.; SANSONE, E. B. Safe disposal of diisopropyl fluorophosphate (DFP). **Applied Biochemistry and Biotechnology**, v. 49, n. 2, p. 165–172, 1994.

MARCIANO, D.; COLUMBUS, I.; ELIAS, S.; GOLDSASER, M.; SHOSHANIM, O.; ASHKENAZI, N.; ZAFRANI, Y. Role of the P-F bond in fluoride-promoted aqueous VX hydrolysis: an experimental and theoretical study. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 77, n. 22, p. 10042–10049, 2012.

MARDIROSSIAN, N.; HEAD-GORDON, M. ω B97X-V: A 10-parameter, range-separated hybrid, generalized gradient approximation density functional with nonlocal correlation, designed by a survival-of-the-fittest strategy. **Physical Chemistry Chemical Physics**, v. 16, n. 21, p. 9904–9924, 2014.

MAZUR, A.; BODANSKY, O. The mechanism of in vitro and in vivo inhibition of cholinesterase activity by diisopropyl fluorophosphate. **The Journal of Biological Chemistry**, v. 163, p. 261–276, 1946.

MCDONAGH, M. S.; WHITING, P. F.; WILSON, P. M.; SUTTON, A. J.; CHESTNUTT, I.; COOPER, J.; MISSO, K.; BRADLEY, M.; TREASURE, E.; KLEIJNEN, J. Systematic review of water fluoridation. **BMJ (Clinical research ed.)**, v. 321, n. 7265, p. 855–859, 2000.

MDENI, N. L.; ADENIJI, A. O.; OKOH, A. I.; OKOH, O. O. Analytical Evaluation of Carbamate and Organophosphate Pesticides in Human and Environmental Matrices: A Review. **Molecules**, v. 27, n. 3, p. 618, 2022.

MENDOZA V, C. The ethical dilemma of water fluoridation. **Revista médica de Chile**, v. 135, n. 11, p. 1487–1493, 2007.

MERT, A.; QI, A.; BYGRAVE, A.; STOTZ, H. U. Trends of pesticide residues in foods imported to the United Kingdom from 2000 to 2020. **Food Control**, v. 133, p. 108616, 2022.

MISIK, J.; PAVLIKOVA, R.; CABAL, J.; KUCA, K. Acute toxicity of some nerve agents and pesticides in rats. **Drug and Chemical Toxicology**, v. 38, n. 1, p. 32–36, 2015.

MOIMAZ, S. A. S.; SALIBA, N. A.; SALIBA, O.; SUMIDA, D. H.; SOUZA, N. P. de; CHIBA, F. Y.; GARBIN, C. A. S. Water fluoridation in 40 Brazilian cities: 7 year analysis. **Journal of Applied Oral Science**, v. 21, p. 13–19, 2013.

MORA, J. R.; KIRBY, A. J.; NOME, F. Theoretical study of the importance of the spectator groups on the hydrolysis of phosphate triesters. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 77, n. 16, p. 7061–7070, 2012.

MOSHIRI, M.; DARCHINI-MARAGHEH, E.; BALALI-MOOD, M. Advances in toxicology and medical treatment of chemical warfare nerve agents. **DARU Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 20, n. 1, p. 81, 2012.

MOSTAFALOU, S.; ABDOLLAHI, M. Pesticides and human chronic diseases: Evidences, mechanisms, and perspectives. **Toxicology and Applied Pharmacology**, v. 268, n. 2, p. 157–177, 2013.

MOSTAFALOU, S.; ABDOLLAHI, M. The link of organophosphorus pesticides with neurodegenerative and neurodevelopmental diseases based on evidence and mechanisms. **Toxicology**, v. 409, p. 44–52, 2018.

MUKHERJEE, S.; GUPTA, R. D. Organophosphorus Nerve Agents: Types, Toxicity, and Treatments. **Journal of Toxicology**, v. 2020, n. 1, p. 3007984, 2020.

NAJIBI, A.; GOERIGK, L. DFT-D4 counterparts of leading meta-generalized-gradient approximation and hybrid density functionals for energetics and geometries. **Journal of Computational Chemistry**, v. 41, n. 30, p. 2562–2572, 2020.

NAJIBI, A.; GOERIGK, L. The Nonlocal Kernel in van der Waals Density Functionals as an Additive Correction: An Extensive Analysis with Special Emphasis on the B97M-V and ω B97M-V Approaches. **Journal of Chemical Theory and Computation**, v. 14, n. 11, p. 5725–5738, 2018.

NEESE, F.; WENNMOHS, F.; BECKER, U.; RIPLINGER, C. The ORCA quantum chemistry program package. **The Journal of Chemical Physics**, v. 152, n. 22, p. 224108, 2020.

NOGA, M.; MICHALSKA, A.; JUROWSKI, K. Application of toxicology in silico methods for prediction of acute toxicity (LD50) for Novichoks. **Archives of**

Toxicology, v. 97, n. 6, p. 1691–1700, 2023.

OJHA, A.; YADUVANSHI, S. K.; PANT, S. C.; LOMASH, V.; SRIVASTAVA, N. Evaluation of DNA damage and cytotoxicity induced by three commonly used organophosphate pesticides individually and in mixture, in rat tissues.

Environmental Toxicology, v. 28, n. 10, p. 543–552, 2013.

PHILLIPS, S.; SUAREZ-TORRES, J.; CHECKOWAY, H.; LOPEZ-PAREDES, D.; GAHAGAN, S.; SUAREZ-LOPEZ, J. R. Acetylcholinesterase activity and thyroid hormone levels in Ecuadorian adolescents living in agricultural settings where organophosphate pesticides are used. **International Journal of Hygiene and Environmental Health**, v. 233, p. 113691, 2021.

PINHEIRO, C. de G. M. D. E.; OLIVEIRA, F. A. D. S.; OLORIS, S. C. S.; DA SILVA, J. B. A.; SOTO-BLANCO, B. Pesticide Residues in Honey from Stingless Bee *Melipona Subnitida* (Meliponini, Apidae). **Journal of Apicultural Science**, v. 64, n. 1, p. 29–36, 2020.

POHANKA, M. Diagnoses of Pathological States Based on Acetylcholinesterase and Butyrylcholinesterase. **Current Medicinal Chemistry**, v. 27, n. 18, p. 2994–3011, 2020.

PORTAL, T. P.; PEDLOWSKI, M. A.; ALMEIDA, C. M. S. de; CANELA, M. C. An integrated assessment of water quality in a land reform settlement in northern Rio de Janeiro state, Brazil. **Heliyon**, v. 5, n. 3, 2019. Disponível em: [https://www.cell.com/heliyon/abstract/S2405-8440\(18\)35560-9](https://www.cell.com/heliyon/abstract/S2405-8440(18)35560-9). Acesso em: 5 fev. 2025.

RAUH, V. A.; GARCIA, W. E.; WHYATT, R. M.; HORTON, M. K.; BARR, D. B.; LOUIS, E. D. Prenatal exposure to the organophosphate pesticide chlorpyrifos and childhood tremor. **NeuroToxicology**, v. 51, p. 80–86, 2015.

REVELO-MEJÍA, I. A.; HARDISSON, A.; RUBIO, C.; GUTIÉRREZ, Á. J.; PAZ, S. Dental Fluorosis: the Risk of Misdiagnosis—a Review. **Biological Trace Element Research**, v. 199, n. 5, p. 1762–1770, 2021.

RICHARDSON, J. R.; FITSANAKIS, V.; WESTERINK, R. H. S.; KANTHASAMY, A. G. Neurotoxicity of pesticides. **Acta Neuropathologica**, v. 138, n. 3, p. 343–362, 2019.

ROCHA, G. M.; GRISOLIA, C. K. Why pesticides with mutagenic, carcinogenic and reproductive risks are registered in Brazil. **Developing World Bioethics**, v. 19, n. 3, p. 148–154, 2019.

ROMERO, V.; NORRIS, F. J.; RÍOS, J. A.; CORTÉS, I.; GONZÁLEZ, A.; GAETE, L.; TCHERNITCHIN, A. N. Consecuencias de la fluoración del agua potable en la salud humana. **Revista médica de Chile**, v. 145, n. 2, p. 240–249, 2017.

RONCALLI, A. G.; NORO, L. R. A.; CURY, J. A.; ZILBOVICIUS, C.; PINHEIRO, H. H. C.; ELY, H. C.; NARVAI, P. C.; FRAZÃO, P. Fluoretação da água no Brasil: distribuição regional e acurácia das informações sobre vigilância em municípios com mais de 50 mil habitantes. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 35, p. e00250118, 2019.

ROWELL, R.; GORENSTEIN, D. G. Multiple structure-reactivity correlations in the hydrolysis of epimeric 2-aryloxy-2-oxy-dioxaphosphorinanes. Stereoelectronic effects. **Journal of the American Chemical Society**, v. 103, n. 19, p. 5894–5902, 1981.

RUBIRA, R. J. G.; BATISTA, V. R. G.; CORREIA, R. R.; PAZIN, W. M.; MAXIMINO, M. D.; RUIZ, G. C. M.; TEIXEIRA, G. R.; JOB, A. E. Biological responses to imazapic and methyl parathion pesticides in bioinspired lipid membranes and Tilapia fish. **Journal of Hazardous Materials**, v. 458, p. 131943, 2023.

RUGG-GUNN, A. J.; DO, L. Effectiveness of water fluoridation in caries prevention. **Community Dentistry and Oral Epidemiology**, v. 40 Suppl 2, p. 55–64, 2012.

SABZEVARI, S.; HOFMAN, J. A worldwide review of currently used pesticides' monitoring in agricultural soils. **Science of The Total Environment**, v. 812, p. 152344, 2022.

SAUNDERS, B. C.; STACEY, G. J. 138. Esters containing phosphorus. Part IV. Diisopropyl fluorophosphonate. **Journal of the Chemical Society (Resumed)**, n. 0, p. 695–699, 1948.

SEJVAR, J. J. Neurochemical and Neurobiological Weapons. **Neurologic Clinics**, v. 38, n. 4, Applied Neurotoxicology, p. 881–896, 2020.

SENEVIRATHNA, L.; RATNAYAKE, H. E.; JAYASINGHE, N.; GAO, J.; ZHOU, X.; NANAYAKKARA, S. Water fluoridation in Australia: A systematic review. **Environmental Research**, v. 237, p. 116915, 2023.

SHARMA, A.; SHUKLA, A.; ATTRI, K.; KUMAR, M.; KUMAR, P.; SUTTEE, A.; SINGH, G.; BARNWAL, R. P.; SINGLA, N. Global trends in pesticides: A looming threat and viable alternatives. **Ecotoxicology and Environmental Safety**, v. 201, p. 110812, 2020.

SHATTUCK, A.; WERNER, M.; MEMPEL, F.; DUNIVIN, Z.; GALT, R. Global pesticide use and trade database (GloPUT): New estimates show pesticide use trends in low-income countries substantially underestimated. **Global Environmental Change**, v. 81, p. 102693, 2023.

SIDELL, F. R.; BORAK, J. Chemical warfare agents: II. Nerve agents. **Annals of Emergency Medicine**, v. 21, n. 7, p. 865–871, 1992.

SIMANENKO; POPOV, A. F.; PROKOP'EVA, T. M.; KARPICHEV, E. A.; SAVELOVA, V. A.; SUPRUN, I. P.; BUNTON, C. A. Inorganic Anionic Oxygen-Containing α -Nucleophiles-Effective Acyl Group Acceptors: Hydroxylamine Ranks First among the α -Nucleophile Series. **Russian Journal of Organic Chemistry**, v. 38, n. 9, p. 1286–1298, 2002.

SLOTKIN, T. A. Cholinergic systems in brain development and disruption by neurotoxicants: nicotine, environmental tobacco smoke, organophosphates. **Toxicology and Applied Pharmacology**, v. 198, n. 2, Special Pediatric Volume, p. 132–151, 2004.

SLOTKIN, T. A. Developmental cholinotoxicants: nicotine and chlorpyrifos. **Environmental Health Perspectives**, v. 107 Suppl 1, n. Suppl 1, p. 71–80, 1999.

SLOTKIN, T. A.; SOUTHARD, M. C.; ADAM, S. J.; COUSINS, M. M.; SEIDLER, F. J. $\alpha 7$ Nicotinic acetylcholine receptors targeted by cholinergic developmental neurotoxicants: nicotine and chlorpyrifos. **Brain Research Bulletin**, v. 64, n. 3, p. 227–235, 2004.

SOGORB, M.; ESTEVEZ, J.; VILANOVA, E. Chapter 57 - Toxicokinetics and Toxicodynamics of DFP. *Em*: GUPTA, Ramesh C. (org.). **Handbook of Toxicology of Chemical Warfare Agents (Second Edition)**. Boston: Academic Press, 2015. p. 857–874. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128001592000579>. Acesso em: 5 fev. 2025.

SPRENGER, K. G.; JAEGER, V. W.; PFAENDTNER, J. The general AMBER force field (GAFF) can accurately predict thermodynamic and transport properties of many ionic liquids. **The Journal of Physical Chemistry. B**, v. 119, n. 18, p. 5882–5895, 2015.

SRIVASTAVA, S.; FLORA, S. J. S. Fluoride in Drinking Water and Skeletal Fluorosis: a Review of the Global Impact. **Current Environmental Health Reports**, v. 7, n. 2, p. 140–146, 2020.

TARRAT, N. Alkaline hydrolysis of phosphate triesters in solution: Stepwise or concerted? A theoretical study. **Journal of Molecular Structure: THEOCHEM**, v. 941, n. 1, p. 56–60, 2010.

VALE, J. A.; MARRS OBE, T. C.; MAYNARD CBE, R. L. Novichok: a murderous nerve agent attack in the UK. **Clinical Toxicology**, v. 56, n. 11, p. 1093–1097, 2018.

VUCINIC, S.; ANTONIJEVIC, B.; TSATSAKIS, A. M.; VASSILOPOULOU, L.; DOCEA, A. O.; NOSYREV, A. E.; IZOTOV, B. N.; THIERMANN, H.; DRAKOULIS, N.; BRKIC, D. Environmental exposure to organophosphorus nerve agents. **Environmental Toxicology and Pharmacology**, v. 56, p. 163–171, 2017.

WEI, Y.-L.; LIN, X.-C.; LIU, Y.-Y.; LEI, Y.-Q.; ZHUANG, X.-D.; ZHANG, H.-T.; WANG, X.-R. Effects of water fluoridation on early embryonic development of zebrafish. **Ecotoxicology and Environmental Safety**, v. 270, p. 115907, 2024.

WESTHEIMER, F. H. Why Nature Chose Phosphates. **Science**, v. 235, n. 4793, p. 1173–1178, 1987.

XU, X.; GODDARD, W. A. From The Cover: The X3LYP extended density functional for accurate descriptions of nonbond interactions, spin states, and thermochemical properties. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 101, n. 9, p. 2673–2677, 2004.

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

YAO, C.; YANG, H.; LI, Y. A review on organophosphate flame retardants in the

environment: Occurrence, accumulation, metabolism and toxicity. **Science of The Total Environment**, v. 795, p. 148837, 2021.

ZHANG, Q.; LU, M.; DONG, X.; WANG, C.; ZHANG, C.; LIU, W.; ZHAO, M. Potential Estrogenic Effects of Phosphorus-Containing Flame Retardants. **Environmental Science & Technology**, v. 48, n. 12, p. 6995–7001, 2014.

ANEXO A - Coordenadas xyz das respectivas moléculas.

● Rota 01 - Ataque por Trás:

Reagentes (fluoreto + paraoxon): !X3LYP 6-31G(d) OPT CPCM(WATER) FREQ

C	2.65639161341444	0.21823268741824	-0.84150870085446
C	1.38661685369753	0.22802176994058	-0.29431498855157
C	1.19995081178439	0.07312623602476	1.10623426987717
C	3.77860692503704	0.05578019289925	-0.01550740442322
C	3.62611220058303	-0.09452557909764	1.37219141272583
C	2.35857262859093	-0.08449403018596	1.91762147206975
O	0.03783227105256	0.06450074898682	1.72617284274575
P	-1.68589510298578	0.17771754839677	1.04115737515709
O	-1.18275465912119	1.62763926050524	0.45661816106564
O	-1.24348731425224	-1.14793368020375	0.17807666592903
O	-2.29349327551506	0.05548532404169	2.41273470662859
C	-2.04316329316513	2.62578676314107	-0.13325052757352
C	-2.11842475272238	-1.87733278975328	-0.70618604297973
C	-1.37565943244011	-3.13100647913340	-1.13427387397190
N	5.09130905641423	0.04235355938923	-0.59268751141843
O	6.07211463302417	-0.10032199424745	0.15470754680727
O	5.20658775639649	0.17294583090976	-1.82170108493336
C	-2.11341846883384	2.49750777146331	-1.64653171583116
H	2.79509222006283	0.33555737468841	-1.90968484827316
H	0.52665078648980	0.35647003736350	-0.93546498795403
H	4.50124622828084	-0.21785878254566	1.99871318402712
H	2.21810612403392	-0.20011126322026	2.98786980223817
H	-1.58241986698109	3.57922235900131	0.14532268147863
H	-3.03798277694807	2.58543374040510	0.31395913686780
H	-2.36987257991811	-1.25626122725107	-1.57094702949901
H	-3.04814630390979	-2.13064517316217	-0.18863582399828
H	-1.13554214637084	-3.75765346874719	-0.26860431647590
H	-0.44178187486530	-2.87497981641702	-1.64646615777622
H	-1.99845268396493	-3.71428466213485	-1.82162029659998
H	-2.59940126406658	1.56084820003331	-1.93216754752179

H	-1.10916416825900	2.52408455433903	-2.08387666118120
H	-2.69018111451704	3.33129553210464	-2.06445588811980
F	-3.12616903002573	0.28784945504761	0.16153615031887

Produtos (4-nitrofenol + fluorofosfato): !X3LYP 6-31G(d) OPT CPCM(WATER)

FREQ

C	3.30445111694130	0.14542239538034	-0.50745367502551
C	1.97604257580941	0.17675296959472	-0.16183707703166
C	1.53890722906943	0.22215223701579	1.22004420112192
C	4.30196714465268	0.15705842176336	0.49571914134993
C	3.92665625578629	0.20173897140949	1.85932476443132
C	2.59957685403956	0.23288206723624	2.20889604651310
O	0.31473821678702	0.25337017767227	1.54884064247533
P	-2.44948857870489	0.14745951724763	-0.92659215853336
O	-1.71585424956424	1.44310738824542	-1.47370790990176
O	-1.44846435475664	-1.05696099111805	-1.20292136496543
O	-3.08829369840193	0.20223163712174	0.40590018252452
C	-1.13806136847416	2.42902868704759	-0.54684825358654
C	-1.30394739102485	-2.13871692686279	-0.22122828354543
C	-0.38573354168871	-3.17744279036014	-0.82898661571068
N	5.66577030250431	0.12229687804350	0.13834367170200
O	6.53626081090706	0.12912541429199	1.03786546234319
O	5.98362223044746	0.08494174995330	-1.07207054280823
C	-2.17127233326898	3.47030198356229	-0.16354584584319
H	3.60896672212090	0.11114873403504	-1.54742225881615
H	1.20777016569290	0.16449579756660	-0.93036799183506
H	4.70348364227079	0.21148418442703	2.61569427471408
H	2.30528942233941	0.26821992674058	3.25484494020720
H	-0.31523853824688	2.86796505369725	-1.11424635380239
H	-0.72731276501463	1.90040721467056	0.31699303662970
H	-2.29343514165290	-2.55097195527479	-0.00690881960861
H	-0.88102589559992	-1.69918952461196	0.68394338808631
H	0.59806723285665	-2.74837401172817	-1.04459857428482
H	-0.80635301619222	-3.58282509964636	-1.75494859370398

H	-0.25503328449674	-4.00102698745330	-0.11861651840435
H	-2.99440555562720	3.01437032571229	0.39479390381646
H	-2.57621207389414	3.96650433449862	-1.05154492270160
H	-1.70078403644643	4.22952456817104	0.47169465216133
F	-3.49387409916994	-0.04554234804914	-2.10536254796767

TS: !X3LYP 6-31G(d) NEB-TS CPCM(WATER) FREQ

C	2.74271372958961	0.06659765667638	-0.67216159052394
C	1.45658766854573	0.06586178085543	-0.18393929566931
C	1.18536608251883	-0.02119846828635	1.22873258236016
C	3.84147874368298	-0.01757892832679	0.20929161987520
C	3.62188768738842	-0.09983762687438	1.60138899311687
C	2.33849972595625	-0.10042901085853	2.09264333822131
O	0.00995391306458	-0.03238873580015	1.73561486744098
P	-2.06476137978172	0.10490042953642	0.78428803778125
O	-1.39372762996402	1.41724972055676	0.14174992711775
O	-1.47366399119622	-1.19552694803322	0.04662573226845
O	-2.56759486362084	0.07379207761098	2.18492283949530
C	-2.16055319722835	2.65611831277725	0.06385220178894
C	-2.37098605221909	-2.20303792663753	-0.50781158317811
C	-1.52957309034763	-3.42262046565103	-0.82461997609073
N	5.16223915067746	-0.02087661339716	-0.30166510096444
O	6.12312850545945	-0.10065679479237	0.49221532733770
O	5.33925328661543	0.05486574460597	-1.53570865861980
C	-2.54779970427861	2.95441768201722	-1.37221856761400
H	2.92950527133744	0.13080279126972	-1.73813454482375
H	0.61648806493244	0.13195099785887	-0.86392804999097
H	4.47438543134315	-0.16194582569990	2.26800451920449
H	2.15785357875383	-0.16304310453847	3.16230260431695
H	-1.49632591907764	3.42725031553280	0.46301113561397
H	-3.03890562232811	2.59655217229395	0.71195240690119
H	-2.84712759408563	-1.79682348981259	-1.40314227367446
H	-3.14787578000752	-2.43913277386546	0.22561979896625
H	-1.06988111120480	-3.82694476422536	0.08296145675824

H	-0.73725732737088	-3.17326479148985	-1.53808959724838
H	-2.16387954175206	-4.19778399344351	-1.26817051909762
H	-3.22435274497519	2.18638672414410	-1.75710208580002
H	-1.65984821689832	2.99779172453439	-2.01158336021996
H	-3.05413097365083	3.92542989934058	-1.42067446356364
F	-3.45109609987814	0.18312223212182	-0.09622772148585

● **Rota 02 - Ataque pela Frente:**

Reagentes (fluoreto + paraoxon): !X3LYP 6-31G(d) OPT CPCM(WATER) FREQ

C	2.81085286928425	0.24315068959038	-0.72705588431543
C	1.56346909608501	0.34194791931920	-0.13293023298597
C	1.41328887817721	0.05301132410287	1.23987573610560
C	3.91691395470455	-0.14641650236684	0.03773295721795
C	3.78547307301424	-0.43896139678474	1.40118249950436
C	2.54018048724974	-0.33871245065320	1.99462586676460
O	0.26344258919481	0.16664423099366	1.91482070154058
P	-1.33817603993314	0.39868879155677	1.29741023392127
O	-1.62822927685190	1.14709897096905	-0.15017750234646
O	-1.02622279169415	-1.03046242372149	0.40630720056043
O	-2.45262708225953	-0.05193014132967	2.20916128475345
C	-2.16023874353468	2.48004354658019	-0.27603828542740
C	-2.09263082774934	-1.63560885227397	-0.31462431519773
C	-1.62709639138890	-2.99413879193325	-0.82032258446828
N	5.21428071843730	-0.24478073186455	-0.58689774633801
O	6.18210252258854	-0.57894565779587	0.10873654391646
O	5.31196895390656	0.00941783663818	-1.79434734962688
C	-2.60313578361384	2.65651312888373	-1.71879823460153
H	2.93891395218085	0.46677914546158	-1.77910088025089
H	0.70337613291262	0.64142996955378	-0.71740066223346
H	4.65266219653788	-0.73951381732889	1.97591762472665
H	2.40825333979418	-0.55647433719662	3.04932791640536
H	-1.39013504157852	3.20835065293608	-0.00862136632923
H	-3.00398347980246	2.61242987449528	0.40924213782694
H	-2.39152034690449	-0.99955766030307	-1.15919200255398

H	-2.96841528220897	-1.75051521878032	0.33848518429366
H	-1.35234788202953	-3.64788629634479	0.01513819500251
H	-0.75272674907704	-2.88658983137132	-1.47248900676001
H	-2.42473648748427	-3.48194455569719	-1.39274553014895
H	-3.38509753241030	1.93537322795726	-1.98048236010572
H	-1.76024488970216	2.51629318741548	-2.40468791306996
H	-3.00186127279920	3.66669738400345	-1.86562255874451
F	-1.13634286304534	1.94055878528882	1.99606033296460

Produtos (4-nitrofenol + fluorofosfato): IX3LYP 6-31G(d) OPT CPCM(WATER)
FREQ

C	3.00475967183060	0.34202361271409	0.37139247922988
C	2.38271959664401	-0.71581417097153	0.98325955337855
C	3.09758189834431	-1.92232256678323	1.36085460272933
C	4.38981833116056	0.28903845871548	0.08346471814242
C	5.13581011111639	-0.86111209117249	0.44003224917351
C	4.51838760672891	-1.92067867610502	1.05504372090051
O	2.52920114668463	-2.90516322221211	1.91453678222969
P	-1.91488726873628	0.41267824205263	0.62216569274693
O	-0.72146849595932	1.04578289928923	-0.21709508536097
O	-1.36319613973784	-1.00958942602051	1.05810607071063
O	-3.26648869978616	0.50460767819047	0.02971045529575
C	-0.95538768781648	2.17866248800083	-1.11954096982521
C	-1.26252533426145	-2.08395905974610	0.06388115397494
C	-0.85439830824917	-3.34696708065375	0.79153445485641
N	5.01868700417211	1.37173661617669	-0.55863127848261
O	6.24544624703182	1.31278189923187	-0.80802540431683
O	4.34163582675563	2.37951815756858	-0.87289181679385
C	0.21490003790815	2.26804049527337	-2.07572932309864
H	2.44706258603274	1.23121346956138	0.10153539424379
H	1.31884262802306	-0.67112540841740	1.19937342777880
H	6.19658519432948	-0.88657499817808	0.21621828672749
H	5.08707904693470	-2.80597300606757	1.32912620843873
H	-1.04707790400519	3.07837370189238	-0.50445966432623

H	-1.89654414882496	2.00786965409701	-1.64706118896986
H	-0.51750838927758	-1.78273521411401	-0.67792011105028
H	-2.23620848801207	-2.18846988137657	-0.42287210159164
H	-1.59530913502870	-3.61019117594549	1.55348305304160
H	0.12711604977845	-3.22928020594194	1.26305344253973
H	-0.79705533740458	-4.16893512522876	0.06928506224527
H	0.30593383018382	1.35061881060500	-2.66609417268202
H	1.15512992497944	2.44032732526516	-1.54246886374091
H	0.05013938563288	3.10616697616812	-2.76155155574698
F	-1.81892078717195	1.13030082413228	2.02861472760208

TS: IX3LYP 6-31G(d) NEB-TS CPCM(WATER) FREQ

C	3.25448855645064	-0.35816152716647	-0.53448850088857
C	1.97681774847594	-0.06659495397003	-0.11095600930421
C	1.63023184155691	-0.07681465534591	1.28400488060258
C	4.25980248182838	-0.67807753158243	0.39945282332823
C	3.96003071309884	-0.70236790353774	1.77726893891082
C	2.68536192538217	-0.41148800775150	2.20319375659839
O	0.45944072951889	0.18995586273337	1.74641957222526
P	-1.37314220174185	0.76586930494470	0.70826873386695
O	-2.55801540138134	1.19430194970796	-0.35985209370802
O	-1.11656273451384	-0.69276431408228	0.07708094610637
O	-1.91732560178359	1.00334674637349	2.07694909320501
C	-3.24858998378483	2.43997738489975	-0.16597221902950
C	-2.07967313065438	-1.38131384487062	-0.77217456757712
C	-1.56008585064286	-2.79214754116214	-0.97104041501148
N	5.57478844877752	-0.97505583165367	-0.04627982748128
O	6.45089589476314	-1.25986677214674	0.79463860468475
O	5.82458789340369	-0.94362121468366	-1.26786665857467
C	-4.30532898057024	2.57279039886437	-1.24830514007952
H	3.50194727835905	-0.34492945979500	-1.58971720624229
H	1.21247036363266	0.17653168125296	-0.83764907680246
H	4.74109012075909	-0.95035093447938	2.48643835088255
H	2.43997956213512	-0.42587980255748	3.26137602530392

H	-2.52984470126836	3.26746353168983	-0.22152496227130
H	-3.70250889078962	2.45057210884939	0.83075810987729
H	-2.16397193640253	-0.84565965000963	-1.71992177257112
H	-3.05808828619687	-1.38112227810890	-0.28492726687602
H	-1.48943405576595	-3.32304705711656	-0.01608649133750
H	-0.57014401557283	-2.78044665921467	-1.43902892624053
H	-2.24511930334041	-3.34369026314602	-1.62441905105398
H	-5.02168353737940	1.74579882234294	-1.19294126963024
H	-3.84809968426453	2.56992178952526	-2.24356143884026
H	-4.85328411907282	3.51298290715982	-1.12182445146611
F	-0.33103114301580	1.84388771403697	0.12268750939407

• **Rota 03 - Ataque no Anel Aromático:**

Reagentes (fluoreto + paraoxon): !X3LYP 6-31G(d) OPT CPCM(WATER) FREQ

C	2.75953059774778	0.93442998617659	-0.82370713628133
C	1.54828109213852	0.35529629405682	-0.60357199523642
C	1.30448925425713	-0.53036164247474	0.55197507489032
C	3.85607347114377	0.72297290867978	0.06049716482148
C	3.66968307415456	-0.12592539152047	1.19001571428255
C	2.47247353393797	-0.72130095090074	1.43323606263086
O	0.18652951766251	-0.07755136487451	1.40771773852481
P	-1.39561259356917	-0.05361921666717	1.11518013200706
O	-1.63221825941367	0.69495300722856	-0.28761282702209
O	-1.90022786540847	-1.53353340920012	0.79359160257030
O	-2.08986278618192	0.53800781242010	2.28792676988922
C	-1.53075563761505	2.14730597744548	-0.35549402679488
C	-2.04118278493921	-2.09532588488792	-0.54438658388577
C	-2.28181811827370	-3.58327382162928	-0.39222547200129
N	5.08413922028398	1.32271717295173	-0.17823351511456
O	6.04538803723975	1.11986442562912	0.61412734092165
O	5.23412849032778	2.06613653966862	-1.18704171503222
C	-1.94183481356574	2.57653143903406	-1.74888620254546
H	2.90895207970002	1.56997023282047	-1.68924447235407
H	0.72465427349709	0.50540537186284	-1.29302048405329

H	4.50805171998775	-0.29221565430479	1.85703365137209
H	2.32607015229603	-1.36796356767221	2.29330157140532
H	-0.49627301843909	2.43206848847208	-0.13889811767600
H	-2.18586305443934	2.57445931783449	0.40893237277227
H	-1.12960483497395	-1.90099250896992	-1.10960944578571
H	-2.88239873390912	-1.59642653471191	-1.03286206670981
H	-3.17750330077959	-3.77807383431132	0.20648368896626
H	-1.42407468238566	-4.06478961040831	0.08845274408738
H	-2.42239049838982	-4.03186428729231	-1.38172068562541
H	-2.97038940968211	2.26884594480315	-1.96330013698427
H	-1.27941341969002	2.14026192463671	-2.50378311172575
H	-1.88235897950763	3.66745927977978	-1.82600779684803
F	0.83915827678864	-1.80449844367464	0.08726416253482

**Produtos (4-nitrofenol + fluorofosfato): !X3LYP 6-31G(d) OPT CPCM(WATER)
FREQ**

C	3.00965256139653	0.97709842939498	0.51259352293757
C	2.80386737375953	0.81143398117457	1.87827594124053
C	3.91360576743597	0.81519100084863	2.71845982266972
C	4.31259110533510	1.14375615785790	0.03690651899182
C	5.42067334406393	1.14526453863490	0.88887092806931
C	5.21750287873901	0.97770651656339	2.25337580280612
O	-0.39987458139294	0.66229640391396	2.14275786219844
P	-1.04925628441251	0.30939728895303	0.82673444470091
O	-0.28845537320173	1.11017167132987	-0.41449035694209
O	-0.52210315662232	-1.19956886365784	0.45075131177679
O	-2.54115830365406	0.43018579467698	0.65389092968441
C	-0.60479219774640	2.49931543735125	-0.59790035086166
C	-1.03351930402266	-1.85013497284435	-0.72492749228432
C	-0.41988997480449	-3.23659706016623	-0.81398812796135
N	4.52527759867290	1.32316575043494	-1.39347400950554
O	5.68278966396309	1.43903968060108	-1.80304836625733
O	3.53871619360742	1.35072596430041	-2.13420675302555
C	0.04126995946928	2.98166557277145	-1.88520040172022

H	2.16529208754072	0.97420763255986	-0.16614538436938
H	1.79521484403184	0.68847832599927	2.26763460210020
H	6.41668180910222	1.27697833332035	0.48570368408698
H	6.04697994297960	0.97295819767909	2.95191199547619
H	-0.23320772314849	3.07304741486932	0.26190015867042
H	-1.69418131180854	2.62001195007572	-0.63896076894562
H	-0.77734154304270	-1.25439006909886	-1.60989963662681
H	-2.12632361731982	-1.90877971892827	-0.66191347794465
H	-0.67589792612737	-3.83200198867788	0.06929129159236
H	0.67150422008769	-3.17559501756684	-0.88562803575476
H	-0.79584666164267	-3.75697547454529	-1.70190560903337
H	-0.34373394946813	2.42063805058428	-2.74397984652893
H	1.12875118685863	2.85444098744491	-1.84940080575876
H	-0.17774952918833	4.04409621034800	-2.04036154040671
F	3.72163090055939	0.65483187379733	4.03966214692526

TS: !X3LYP 6-31G(d) NEB-TS CPCM(WATER) FREQ

C	2.61723844141405	1.19816901382744	-0.56834470265101
C	1.46371859385433	0.46537600345434	-0.63159952445665
C	1.22449374711249	-0.61863325267450	0.29590285492211
C	3.64094554362357	0.85642021277235	0.35003876056917
C	3.48946829649441	-0.29462157402039	1.16385178930997
C	2.34290524941469	-1.03732443418814	1.11248090021322
O	0.05283055612229	-0.11161245092674	1.43314627330017
P	-1.50878324604831	-0.03876633183577	1.24640863331791
O	-1.82507810548137	0.60846868050748	-0.20683461830542
O	-2.08074364182086	-1.53508652524095	1.05943467750230
O	-2.18795346874891	0.66166645083796	2.37793304413726
C	-1.78920294498792	2.05215257357698	-0.34433366817859
C	-2.51390931662276	-2.10283226670123	-0.20116757117642
C	-2.81563298676845	-3.57011026052223	0.03482236046218
N	4.81747167631982	1.61915866022209	0.41509823467085
O	5.72077398804365	1.28975163044107	1.21973408022013
O	4.94485590442056	2.62107466957180	-0.32789265939548

C	-2.18645863114905	2.39973263731159	-1.76538986870621
H	2.77396449348106	2.03319747632021	-1.24105253447853
H	0.68855089518584	0.69358303199784	-1.35480342998444
H	4.30798592120798	-0.59288006785231	1.80845489139949
H	2.22020456219100	-1.93472161175320	1.71016726924406
H	-0.77592704976985	2.40381258485175	-0.12120579453604
H	-2.47925690745661	2.49110206933262	0.38266423530810
H	-1.72353826823154	-1.97762542250770	-0.94382389639238
H	-3.40331116442211	-1.56357874902367	-0.54136508129094
H	-3.59154776293798	-3.69162382075499	0.79806627585543
H	-1.91649333918698	-4.10282615916917	0.36189966651170
H	-3.17084933215636	-4.02700012667845	-0.89534258212329
H	-3.19356530544977	2.03184250177032	-1.98793428413195
H	-1.48691983490705	1.96213653780561	-2.48561090348801
H	-2.17851355643691	3.48760814119925	-1.89339751699725
F	0.52227699369706	-1.67600982195126	-0.26000531065143

● **Rota 4 - Formação do Metafosfato:**

Reagente (paraoxon): !X3LYP 6-31G(d) OPT CPCM(WATER) FREQ

C	2.82342139996386	0.23359008841890	-0.86922467122220
C	1.52376422542596	0.27794183146589	-0.37774768848656
C	1.31641621889922	0.22321636972789	1.00543123324333
C	3.89065019735977	0.14071251452064	0.02453490014136
C	3.69022374344494	0.09262074347991	1.40606239776638
C	2.39297068624203	0.13421487457573	1.89584983877910
O	0.07206827500474	0.28081979763815	1.59683139990972
P	-1.38552723828191	-0.02147010250323	0.93846885809862
O	-1.56984192787423	0.97540221844089	-0.29683240533763
O	-1.11561472422129	-1.41351614442094	0.22042071923075
O	-2.41923568796508	0.05350135837502	1.99512133249929
C	-2.00543839032180	2.35529625758131	-0.07181146867228
C	-2.16246486218942	-2.05421729137404	-0.57945898782241
C	-1.64038718211044	-3.40552418765244	-1.01802638976022
N	5.25017220789002	0.09564924629340	-0.49658696748075

O	6.18067702381506	0.01527179549989	0.30855061919993
O	5.40973216349563	0.14033090779339	-1.71857332034696
C	-2.27185143775720	2.98128471870695	-1.42393056463123
H	3.01029107397183	0.27423895704148	-1.93489822833569
H	0.69058478597410	0.36253205717128	-1.06339808984370
H	4.53659647453266	0.02119563318571	2.07729771607932
H	2.19729226560291	0.09596194460978	2.96178145501593
H	-1.20783985408863	2.87707685530665	0.46590928218444
H	-2.90321375248984	2.33436220953482	0.55117143785355
H	-2.38039236541162	-1.40493428391848	-1.43166154091228
H	-3.05878059646897	-2.14832767355021	0.04038396060668
H	-1.41498164410287	-4.03571178378061	-0.15198289442950
H	-0.73434215527007	-3.29528710812119	-1.62225817239216
H	-2.40296579795846	-3.90678052064847	-1.62351495256885
H	-3.06245408955515	2.44064783592964	-1.95400468993374
H	-1.36750414308948	2.98140953013674	-2.04068982142427
H	-2.59480489246636	4.01830135053554	-1.28316429700797

Intermediário Metafosfato: !X3LYP 6-31G(d) TightSCF SlowConv
CPCM(WATER) ScanTS (seguido de OptTS)

C	2.48746067681308	1.07127222799785	-0.11600338031240
C	1.58993542174443	0.06081633515125	0.14879123988809
C	2.01175710494679	-1.25897296538369	0.59157437486319
C	3.87843302839917	0.85329782578272	0.04127114218927
C	4.34327573506544	-0.41335959446047	0.47552465926152
C	3.44965640636872	-1.42713683671128	0.74031820219467
O	1.20043524357841	-2.19406759259595	0.82829094739872
P	-2.83974029326602	0.33372767255687	0.89944329619295
O	-2.28907830160802	0.95162678373502	-0.40062091399931
O	-2.60453339423534	-1.17754488223952	0.92545919915648
O	-3.50987812647329	1.04627359909160	1.98525400789630
C	-2.34102705755270	2.39286563854199	-0.83144157305021
C	-1.89949289426283	-2.07672293077821	-0.06777456189152
C	-2.54964054817903	-3.43203330362489	0.03087996742506

N	4.80045333690718	1.89745765261018	-0.23422604121656
O	6.01525263397916	1.68832222577513	-0.08656108508898
O	4.37352979444549	2.99880750070369	-0.61746923736332
C	-1.24874128262701	2.59330871511270	-1.84957564612380
H	2.14190838325696	2.05180118733305	-0.45167699677599
H	0.51596584049769	0.23720099441281	0.02811133292072
H	5.41805427943687	-0.56759824470193	0.59325669297893
H	3.80436607389880	-2.40831496959243	1.07446795538974
H	-2.21306584762494	3.00395492688000	0.07352884168626
H	-3.35039477321354	2.52694265041194	-1.24563362823896
H	-0.84277152911485	-2.06376113009396	0.25470214143150
H	-2.01932155940852	-1.60929822937817	-1.05522464228069
H	-3.61362215796746	-3.39620563257057	-0.25939076527124
H	-2.45908144702181	-3.84675156967711	1.04937997675535
H	-2.02085826279146	-4.10776094755057	-0.66602121399271
H	-1.38773082740613	1.92866691620307	-2.71903758490274
H	-0.25152800567897	2.42305790118156	-1.40965655933146
H	-1.30275765090662	3.63993807587734	-2.19989014778875

DADOS CURRICULARES

• Identificação

Nome: Luís Gustavo Fávaro Crespi

Data de Nascimento: 21/06/1993

Nacionalidade: Brasileira

Nome em Citações Bibliográficas: CRESPI, L. G. F.

Currículo Lattes: <http://lattes.cnpq.br/7711229687804499>

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1535-9975>

• Formação Acadêmica

Graduação em Química Ambiental [2016-2020] – Unesp-Ibilce

Mestrado em Química [2023-2025] – Unesp-Ibilce

• Participação em Eventos Científicos

CRESPI, L. G. F.; BEZERRA, G. F. ; MAMEDE, B. N. ; LIMA, M. F. .Desfosforilação de Triésteres de Fosfatos por Fluoreto. 2024.

CRESPI, L. G. F.; BEZERRA, G. F. ; MAMEDE, B. N. ; LIMA, M. F. . Binary mixture thermodynamics: n-butanol and ethyl acetate - in silico vs. in vitro. 2024.

CRESPI, L. G. F.; ALVES, R. L. ; SILVA, L. V. ; GONCALVES, B. O. ; PEREIRA, C. B.; LIMA, M. F. . The affinity of fluoride for aryl phosphates pesticides. 2020.

LIMA, M. F. ; CRESPI, L. G. F. . Desfosforilação dos Agrotóxicos Organofosforados Paraoxon e Paration por Íons Fluoreto. 2019.

LIMA, M. F. ; CRESPI, L. G. F. . Desfosforilação dos Agrotóxicos Organofosforados Paraoxon e Paration por Íons Fluoreto. 2019.

CRESPI, L. G. F.; LIMA, M. F. . Decomposição do pesticida paraoxon pela propanolise catalisada por MgO. 2018.

CRESPI, L. G. F.; NERY, J. G. . Síntese de nanozeolíticos trocados com Gd³⁺ para imobilização enzimática de *T. lanuginosus* visando à produção de biodiesel. 2016.

ALMEIDA, S. T. ; MILLER, A. ; POVINELLI, A. P. ; ZAZERI, G. ; CRESPI, L. G. F. ; SACCO, G. ; NERY, J. G. . Potencial da Lipase Fúngica de *Thermomyces lanuginosus* imobilizada em suporte nanozeólita Faujasita NaX trocada com La³⁺ como catalisador para reação de Transesterificação para produção de Biodiesel.. 2016.

MAMEDE, B. N.; LIMA, M. F.; VESPA, D. H. M.; BEZERRA, G. F.; CRESPI, L. G. F.; Estudo da Solubilidade Usando Misturas de Ácido Acético, Água e Acetato de Etila. 2024.

LIMA, M. F.; VESPA, D. H. M.; BEZERRA, G. F.; CRESPI, L. G. F.; MAMEDE, B. N.; Predição da Solubilidade por Meio da Correlação entre o Coeficiente de Partição octanol/água e Parâmetros obtidos por Primeiros Princípios e Dinâmica Molecular para Organofosforados. 2024.