UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA - UNESP

Instituto de Biociências, Letras e Ciências Exatas - Campus de São José do Rio Preto

GABRIEL FERNANDES BEZERRA

CORRELAÇÃO DA ENERGIA LIVRE DE SOLVATAÇÃO DE ORGANOFOSFORADOS E SUA LIPOFILICIDADE

São José do Rio Preto

2026

GABRIEL FERNANDES BEZERRA

CORRELAÇÃO DA ENERGIA LIVRE DE SOLVATAÇÃO DE ORGANOFOSFORADOS E SUA LIPOFILICIDADE

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

Orientadora: Profa. Dra. Marcela Marques de Freitas Lima

São José do Rio Preto

2026

B574c

Bezerra, Gabriel Fernandes
Correlação da energia livre de solvatação de organofosforados e sua lipofilicidade / Gabriel Fernandes Bezerra. -- São José do Rio Preto, 2026
103 p.

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista (UNESP), Instituto de Biociências Letras e Ciências Exatas, São José do Rio Preto
Orientadora: Marcela de Freitas Lima

1. Química. 2. Físico-Química. 3. Organofosforados. 4. Pesticidas. I. Título.

Sistema de geração automática de fichas catalográficas da Unesp. Dados fornecidos pelo autor(a).

IMPACTO POTENCIAL DESTA PESQUISA

A pesquisa aqui descrita busca determinar o logaritmo do coeficiente de partição octanol-água de triésteres de fosfato arilfosforilados através de métodos de química computacional. Embora haja métodos para a determinação experimental da propriedade, o manuseio e geração de resíduos de substâncias organofosforadas carregam consigo preocupações para a saúde humana e ao ambiente.

POTENTIAL IMPACT OF THIS RESEARCH

The research described herein aims to determine the logarithm of the octanol–water partition coefficient of arylphosphorylated phosphate triesters using computational chemistry methods. Although experimental methods exist for determining this property, the handling and waste generation associated with organophosphorus substances raise concerns regarding human health and the environment.

GABRIEL FERNANDES BEZERRA

CORRELAÇÃO DA ENERGIA LIVRE DE SOLVATAÇÃO DE ORGANOFOSFORADOS E SUA LIPOFILICIDADE

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: 09/03/2026

Banca Examinadora:

_____

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

_____

Prof. Dr. Leandro Cristante de Oliveira
UNESP - Instituto de Biociências, Letras e Ciências Exatas - Campus de São José do Rio Preto

_____

Prof. Dr. Ataualpa Albert Carmo Braga
USP - Instituto de Química - Campus de São Paulo

_____

Prof. Dr. Thiago Augusto de Lima Burgo
UNESP - Instituto de Biociências, Letras e Ciências Exatas - Campus de São José do Rio

_____

Prof. Dr. Káthia Maria Honorio
USP - Escola de Artes, Ciências e Humanidades - Campus São Paulo

Dedico este trabalho aos meus pais, avós, amigos e amigas que sempre me incentivaram.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente agradeço aos meus pais, Maria Rita e Irineu, e meu irmão Jean, por me apoiar e incentivar desde meus primeiros anos de vida à estudar e adquirir conhecimento. Cada letra e palavra neste documento só puderam ser escritas por causa de seus esforços em me proporcionar condições materiais e imateriais para chegar até aqui, e graças a vocês sei que posso ir cada vez mais longe.

Agradeço a minha companheira Sandyelle, por acreditar no meu potencial, muitas vezes mais do que eu mesmo, e por sempre me ouvir e aconselhar em todos os momentos. Sem dúvidas sua presença durante esses 2 anos foi essencial para que eu conseguisse traçar meu caminho até aqui.

À minha orientadora, Profa. Dra. Marcela Marques por, ainda na graduação, me receber no LQBoA (Laboratório de Química Bio-orgânica Ambiental) e me apresentar a importância e possibilidades de aplicações da Química Computacional, e que, mesmo diante das adversidades encontradas durante a pesquisa, sempre se mostrou disponível, incentivando e auxiliando na execução deste trabalho. Não posso deixar de mencionar os colegas do LQBoA, Bruno Napolitano e Luís Gustavo Crespi, pelos momentos de descontração e pelas ideias, sugestões e dicas, que mesmo de forma indireta ajudaram nesta pesquisa.

Ao IBILCE, que para além da infraestrutura e recursos concedidos, também proporcionou a mim grandes experiências tanto em minha vida acadêmica quanto pessoal.

Ao Núcleo de Computação Científica da Universidade Estadual Paulista (NCC/UNESP) que tornou possível esta pesquisa graças a disponibilização de seus recursos computacionais.

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), pela concessão de bolsa de pesquisa (processo 131427/2024-5).

“(...) Vamo acordar, vamo acordar
Cabeça erguida, olhar sincero, ‘tá com medo de quê?
Nunca foi fácil, junta os seus pedaços e desce pra arena
Mas lembre-se, aconteça o que aconteça, nada como um dia após o outro dia (...)”

Racionais MC 's (2002).

RESUMO

Dentre as diversas propriedades em que podemos nos basear para a análise do comportamento de determinadas espécies químicas no ambiente e em organismos vivos, podemos destacar sua solubilidade, tanto em solventes polares quanto apolares. Assim, o conhecimento de tal propriedade físico-química pode nos auxiliar no estudo de substâncias de grande interesse ambiental e toxicológico, como os organofosforados. Neste estudo, foi realizada a correlação estrutura-propriedade de um catálogo de triésteres de fosfato – utilizados atualmente na indústria como plastificantes e retardantes de chama, e no passado, na agricultura, como pesticidas – com sua solubilidade na fase orgânica, indicada pelo log *P* (logaritmo do coeficiente de partição octanol-água). O objetivo principal foi desenvolver um modelo linear capaz de predizer o log *P* de triésteres arilfosforilados, utilizando de cálculos por primeiros princípios com o auxílio do SMD (Modelo de Solvatação Baseado na Densidade) para determinar a energia livre de solvatação (ΔG_{solv}) em octanol e água para 20 substâncias. O modelo apresentou um bom ajuste (R^2 = 0,9253) e uma forte correlação de Pearson (r = 0,962) entre os valores preditos e experimentais. A exatidão e a precisão do modelo se mostraram boas, com um erro quadrático médio (REQM) de 0,465 e desvio padrão (σ) de 1,638 unidades de log, indicando erros menores do que 10% da amplitude dos dados experimentais do modelo. As validações interna e externa confirmaram a capacidade de generalização do modelo QSPR (q^2 = 0,9006; CCC = 0,880 e R^2_{pred} = 0,8720), também com erros abaixo de 10%. Na comparação do modelo aqui desenvolvido com a ferramenta de predição disponível no pacote EPI Suite™, o modelo proposto apresentou um melhor desempenho na predição do log *P*.

Palavras–chave: organofosforados; energia livre de solvatação; coeficiente de partição; lipofilicidade;

ABSTRACT

Among the various properties on which we can base the analysis of the behavior of certain chemical species in the environment and in living organisms, their solubility – both in polar and nonpolar solvents – stands out. Thus, knowledge of this physicochemical property can assist us in the study of substances of great environmental and toxicological interest, such as organophosphates. In this study, a structure–property correlation was carried out for a catalog of phosphate triesters – currently used in industry as plasticizers and flame retardants, and in the past in agriculture as pesticides – with their solubility in the organic phase, indicated by log *P* (the logarithm of the octanol–water partition coefficient). The main objective was to develop a linear model capable of predicting the log *P* of arylphosphorylated triesters, using first-principles calculations with the aid of SMD (Solvation Model Based on Density) to determine the solvation free energy (ΔG_{solv}) in octanol and water for 20 substances. The model showed a good fit (R^2 = 0,9253) and a strong Pearson correlation (r = 0,962) between predicted and experimental values. The accuracy and precision of the model proved to be good, with a root mean square error (RMSE) of 0,465 and a standard deviation (σ) of 1,638 log units, indicating errors of less than 10% of the range of the model's experimental data. Internal and external validations confirmed the generalization capability of the QSPR model (q^2 = 0,9006; CCC = 0,880 and R^2_{pred} = 0,8720), also with errors below 10%. When comparing the model developed here with the prediction tool available in the EPI Suite™ package, the proposed model showed superior performance in predicting log *P*.

Keywords: organophosphates; free energy of solvation; partition coefficient; lipophilicity.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 –	Organofosforados sintetizados por Gerhard Schrader e seus derivados utilizados como armas químicas.	17
Figura 2 –	Estrutura química de organofosforados liberados para produção, comércio e uso no Brasil.	18
Figura 3 –	Estruturas genéricas de várias subclasses de organofosforados, onde R_1, R_2 e R_3 representam grupos alquila ou arila.	20
Figura 4 –	Estruturas genéricas de monoésteres (a), diésteres (b) e triésteres (c) de fosfato, onde R representa o grupo alquila e arila.	21
Figura 5 –	Representação 2D das estruturas de triésteres de fosfato utilizados na formulação de agroquímicos.	21
Figura 6 –	Estruturas 2D de triésteres alquil e aril fosforilados empregados na indústria como retardantes de chama.	22
Figura 7 –	Hidrólise do neurotransmissor acetilcolina em colina e ácido acético.	22
Figura 8 –	Estruturas do fosfato de tri-*p*-cresila e fosfato de di-*p*-cresila.	23
Figura 9 –	Mecanismo de biotransformação proposto para o Paration	24
Figura 10 –	Estrutura da lignina presente no revestimento de células vegetais.	25
Figura 11 –	Representação do fenômeno de partição de um soluto em um sistema bifásico constituído por 1-octanol (em amarelo) e água (em azul).	26
Figura 12 –	Esquema geral para a construção de um modelo QSPR/QSAR.	29
Figura 13 –	Isômeros do fosfato de tricresila.	31
Quadro 1 –	Áreas de aplicação da química computacional	34
Figura 14 –	(a) Representação do fosfato de dimetil fenila solvatado explícitamente por moléculas de H_2O; (b) Solvatação implícita, onde o solvente é representado por dipolos pontuais; (c) Solvente sendo tratado como um meio contínuo e infinito representado pela sua constante dielétrica (ε).	35
Gráfico 1 –	Gráfico (a): log P_{exp} em função do log P_{Gibbs}, com R^2 = 0.9606, coeficientes angular a =0,6177 e linear b - 1,7520; Gráfico (b): log P_{exp} em função do log P_{calc} com R^2 = 0,9523, coeficientes angular a = 0,9991 e linear b = 0,0019.	49
Gráfico 2 –	Histograma e distribuição Gaussiana dos valores de log P_{calc} (azul) em torno da média do conjunto de dados calculados (μ_{calc} = 3,730) e log P_{exp} (vermelho) em torno da média do conjunto de dados experimentais (μ_{exp} = 3,729).	53
Gráfico 3 –	Gráfico da correlação estrutura-propriedade dos triésteres de fosfato com os pontos de validação do conjunto de OF independentes (em vermelho) e seus erros absolutos.	57

Gráfico 4 – Histograma e distribuição Gaussiana dos valores de log P_{calc} (azul) em torno da média dos valores referentes ao conjunto de dados calculados (μ_{calc} = 3,924; σ_{calc} = 1,478) e log P_{exp} (vermelho) em torno da média dos valores experimentais utilizados na validação externa (μ_{exp} = 3,954; σ_{exp} = 1,407). 58

Figura 15 – Estrutura tridimensional do fosfato de dimetil fenila (CAS 10113-27-8) e sua superfície de distribuição eletrônica ao ser solvatado por água usando o SMD. Regiões de maior densidade eletrônica em vermelho e, em azul, regiões de menor densidade eletrônica. 59

Gráfico 5 – Gráficos da distribuição de cargas atômicas parciais de Hirshfeld do grupo fosfato e dos substituintes de três triésteres arilfosforilados. Em azul os valores referentes ao fosfato de dimetil fenila (10113-27-8); em verde os valores para o fosfato de trifenila (115-86-6); e em vermelho os valores para o fosfato de tris(2,4-xilenila) (3862-12-2). 60

Figura 16 – Estrutura tridimensional dos (a) fosfatos de dimetil fenila (CAS 10113-27-8), (b) trifenila (CAS 115-86-6) e (c) tris(2,4-xilenila) (3862-12-2) e suas superfícies de distribuição eletrônica ao ser solvatado por água. Regiões de maior densidade eletrônica em vermelho e, em azul, regiões de menor densidade eletrônica. 63

Gráfico 6 – Gráfico log P_{exp} em função dos valores de log P_{calc} (em vermelho) e log $P_{EPI\ Suite}$ (em azul). 64

Gráfico 7 – Histograma e distribuição Gaussiana dos valores de log P_{calc} (azul) em torno da média dos valores referentes ao EPI Suite (μ_{calc} = 4,155; σ_{calc} = 2,204) e log P_{exp} (verde) em torno da média dos valores experimentais (μ_{exp} = 3,954; σ_{exp} = 1,407). 65

Figura 17 – Estrutura dos quatro triésteres de fosfato com maior discrepância entre os valores experimentais e preditos pelo EPI Suite™, juntamente com suas massas moleculares. 66

Gráfico 8 – Gráficos da distribuição de cargas atômicas de Hirshfeld do grupo fosfato e dos substituintes dos isômeros do fosfato de tricresila. Em azul os valores referentes ao fosfato de tri-*p*-cresila (78-32-0); em verde os valores para o fosfato de tri-*m*-cresila (563-04-2); e em vermelho os valores para o fosfato de tri-*o*-cresila (78-30-8). 68

Figura 18 – Estruturas otimizadas dos fosfatos de (a) tri-*p*-cresila, (b) tri-*m*-cresila e (c) tri-*o*-cresila e suas respectivas superfícies de distribuição eletrônica 70

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Exemplos da discrepância entre os valores experimentais de log *P* de organofosforados em relação aos valores preditos pelo EPI Suite™. 29

Tabela 2 – Catálogo de triésteres de fosfato utilizados para a construção da regressão linear usada na predição da lipofilicidade, com suas respectivas $\Delta G_{solv(O/A)}$, médias de coeficientes de partição octanol/água (log P_{exp}); coeficientes preditos pelo modelo (log P_{calc}) e utilizando a equação de Gibbs juntamente com seus erros absolutos. 50

Tabela 3 – Dados da análise do desempenho do modelo em estimar o log P_{calc} de triésteres arilfosforilados e dos coeficientes determinados com a equação de Gibbs. 51

Tabela 4 – Triésteres de fosfato aplicados na validação externa, seus quocientes de $\Delta G_{solv(O/A)}$, coeficientes de partição octanol/água retirados da literatura (log P_{exp}) e os coeficientes preditos segundo a equação do modelo linear (log P_{calc}). 57

Tabela 5 – Métricas estatísticas utilizadas na validação do modelo a partir de um conjunto independente de triésteres de fosfato. 57

Tabela 6 – Comparação dos parâmetros estatísticos referentes ao EPI Suite™ e ao modelo proposto. 60

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACh	Acetilcolina
AChE	Acetilcolinesterase
AFC	Método de contribuição átomo/fragmento
ANVISA	Agência nacional de vigilância sanitária
Art.	Artigo
ATP	Trifosfato de adenosina
B3LYP	Funcional híbrido troca-correlação (3-parâmetros de Becke-Lee–Yang–Parr)
CAS	Chemical abstracts service registry number
DFT	Teoria do funcional de densidade
EMA	Erro médio absoluto
EPA	Agência de proteção ambiental dos estados unidos
EQM	Erro quadrático médio
FPA	Frente parlamentar da agropecuária
GC-MS	Cromatografia gasosa acoplada à espectroscopia de massas
IBAMA	Instituto brasileiro do meio ambiente e dos recursos naturais
ICMS	Imposto sobre circulação de mercadorias e serviços
IPI	Imposto sobre produtos industrializados
MAPA	Ministério da agricultura, pecuária e abastecimento
OECD	Organização para a cooperação e desenvolvimento econômico
OFs	Organofosforados
PBE0	Energia de troca Perdew–Burke–Ernzerhof (PBE) e Hartree–Fock na razão de 3:1 e a energia de correlação completa PBE
PCBs	Bifenila policloradas
PCM	Modelos contínuos polarizáveis
PL	Projeto de lei
QSAR	Correlação quantitativa para estrutura-atividade
QSPR	Correlação quantitativa para estrutura-propriedade
REQM	Raiz do erro quadrático médio
RP-HPLC	Cromatografia líquida de alta eficiência de fase reversa
SMD	Modelo de solvatação baseado na densidade baseado na equação de Poisson-Boltzmann

SVP	Split valence polarized
TCP	Fosfato de tricresila
TPhP	Fosfato de trifenila
X3LYP	Funcional híbrido estendido baseado no funcional de correlação de Lee-Yang-Parr uma versão mais flexível do B3LYP com maior precisão termodinâmica
***ω*B97x**	Funcional de densidade de troca-correlação, híbrido e de longo alcance para sistemas orgânicos

LISTA DE SÍMBOLOS

$\mathbf{DL_{50}}$	Dose Letal Mediana
$\boldsymbol{\varepsilon}$	Permissividade dielétrica
$\boldsymbol{\Delta G_{ENP}}$	Componente eletrostático da ΔG_{solv}
$\boldsymbol{G_{CDS}}$	Componente não eletrostático ΔG_{solv}
$\boldsymbol{\Delta G_{solv(O/A)}}$	Quociente da divisão das variações de energia livre de solvatação em octanol e água

SUMÁRIO

1	**INTRODUÇÃO**	**13**
1.1	AGROQUÍMICOS: CONTEXTO NACIONAL	13
1.1.1	Legislação	15
1.2	ORGANOFOSFORADOS	16
1.2.1	Triésteres de fosfato	20
1.3	CORRELAÇÃO ESTRUTURA-PROPRIEDADE: A VARIAÇÃO DA ENERGIA LIVRE DE SOLVATAÇÃO (ΔG_{solv}) E O log *P*	24
1.3.1	Determinação do log *P* a partir de cálculos por primeiros princípios	32
1.3.2	Química computacional	33
1.3.3	Modelos Contínuos Polarizáveis (PCMs)	34
1.3.4	O uso do SMD na determinação da ΔG_{solv}	37
2	**OBJETIVOS**	**42**
2.1	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	43
3	**MÉTODO COMPUTACIONAL**	**43**
3.1	log *P* EXPERIMENTAL	43
3.2	OTIMIZAÇÃO DAS GEOMETRIAS	44
3.4	ANÁLISE GRÁFICA E ESTATÍSTICA DOS DADOS	45
4	**RESULTADOS**	**47**
4.1	MODELO LINEAR *vs* EQUAÇÃO DE GIBBS	47
4.2	ANÁLISE DE DESEMPENHO DO MODELO LINEAR	51
4.2.1	Validação com conjunto de dados externos	54
4.4	COMPARAÇÃO COM O PACOTE EPI Suite™	63
4.4.1	Isômeros do fosfato de tricresila	66
5	**CONCLUSÃO**	**70**
5.1	TRABALHOS FUTUROS	71
	REFERÊNCIAS	**74**
	APÊNDICE – Material suplementar	**85**
	DADOS CURRICULARES	

1 INTRODUÇÃO

1.1 AGROQUÍMICOS: CONTEXTO NACIONAL

De acordo com a legislação brasileira, mais precisamente o Art. 2º da Lei Nº 7.802/1989, consideram-se agrotóxicos os produtos e agentes de processos físicos, químicos e biológicos utilizados no beneficiamento de produtos agrícolas nas pastagens, na proteção de ecossistemas e ambientes urbanos, hídricos e industriais, que tem como objetivo alterar a composição da flora ou da fauna a fim de preservá-las da ação danosa de seres vivos considerados nocivos.

Desde a década de 1960 o Estado Brasileiro tem investido em programas governamentais com o intuito de promover o crescimento do setor agropecuário, impulsionado pelo anseio de aumentar a produção de alimentos em acordo com a demanda populacional crescente do país. Em conjunto com a expansão das fronteiras agrícolas, a introdução de novas técnicas intensivas de produção como a de sistemas de irrigação, integração lavoura-pecuária, o plantio direto, cultivares melhorados (melhoramento genético), a mecanização do trabalho agrícola, e o uso de agrotóxicos têm sido as técnicas e tecnologias associadas ao processo de modernização da agricultura no país (CAMPANHOLA, 2003; BORSOI, 2014; ALVES, 2008; EMBRAPA, 1985; SKORUPA, 2019). O avanço de tais políticas se deu principalmente com o intuito de se obter grandes volumes de mercadorias como soja, cana-de-açúcar e café, tanto para o consumo nacional quanto para a exportação (PEDLOWSKI, 2012).

Juntamente com o início dos investimentos em agrotóxicos, o país também regularizou a aprovação, comercialização, manuseio e estocagem de agrotóxicos a partir da década de 1960 em todo território nacional (PEDLOWSKI, 2012).

Em 2023, o mercado de agrotóxicos no Brasil movimentou aproximadamente 21 bilhões de dólares, com um volume total de produtos utilizados superando a marca de 1,4 milhão de toneladas. O país mantém-se como o maior mercado consumidor de agroquímicos do mundo desde 2008, tendo registrado recordes de importação e de liberação de novos produtos nos últimos anos. Em 2021 o país foi responsável pela importação de 720.870 toneladas de agrotóxicos, um aumento de 87% em relação ao registrado no ano de 2010 (SINDIVEG, 2024; TYGEL, 2023).

Atualmente projetos do Governo Federal, como o Plano Safra, incentivam a produção de alimentos e commodities agrícolas concedendo subsídios, principalmente, a latifundiários.

No ano de 2025, foram liberados R$516,2 bilhões para os grandes empresários do agronegócio e R$89 bilhões destinados à agricultura familiar (BRASIL DE FATO, 2025). Além dos subsídios direcionados ao setor, a isenção de impostos como ICMS (Imposto sobre Circulação de Mercadorias e Serviços) e IPI (Imposto sobre Produtos Industrializados) são outra forma de incentivo que tem como consequência o uso excessivo de agroquímicos nas lavouras que são observados.

Os altos índices de comércio e uso de agrotóxicos em território nacional também podem ser justificados pela influência hegemônica do setor agropecuário na política brasileira. A Frente Parlamentar da Agropecuária (FPA) - constituída por 324 deputados federais e 50 senadores, no ano de 2024 - é considerada o "braço institucional da bancada ruralista no Congresso Nacional". Seus membros são conhecidos por efetuarem votos e vetos a favor dos interesses dos empresários e multinacionais do agro, como foi possível observar no ano de 2024, em que a FPA demonstrou apoio a Lei 14.785/2023, conhecida como "PL do veneno", responsável por afrouxar as regras de uso e comercialização de agrotóxicos e por transferir a autoridade dos órgãos como o IBAMA (Instituto Brasileiro do Meio Ambiente e dos Recursos Naturais) e a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) sobre a aprovação da produção, comercialização e uso de agroquímicos, para o Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA) (FREITAS, 2024).

Outras pautas abordadas e pelo mesmo grupo está a Lei 14.701/2023 que dispõe sobre o reconhecimento, demarcação e gestão de terras indígenas, que favorece os interesses do agronegócio ao estabelecer que os povos originários têm direito apenas às terras que ocupavam desde de a promulgação da Constituição Federal de 1988 (CASA CIVIL, 2023).

Como reflexo da influência da bancada ruralista, vemos a partir dos dados do próprio MAPA, que somente no período entre os anos de 2000 e dezembro de 2025 foram registrados e concedidos direitos de produção, importação e exportação de 7.396 agrotóxicos, sendo 912 destes apenas em 2025 (MAPA, 2025).

Para além das atividades políticas que favorecem o agronegócio, não podemos descartar o fato de que tais números também podem ser associados à relação complexa de comércio e uso de agrotóxicos no mundo.

O chamado "ciclo de veneno" descreve a situação na qual pesticidas que são produzidos e exportados legalmente em regiões industrializadas do mundo, como Estados Unidos e Europa, mas não possuem registro legal para o uso no campo, são destinados a países em desenvolvimento (e com grande área agricultável) onde as leis referentes ao uso e comercialização de agrotóxicos são mais brandas. Por sua vez, as culturas tratadas com

agrotóxicos e que contém seus resíduos acima do valor tolerado são importadas pelos países industrializados e consumidos pela sua população, assim completando o ciclo (GALT, 2008; DABERKOW, 1991).

Apesar de possuir uma legislação mais branda, o Brasil, assim como os chamados "países desenvolvidos", acatou determinadas restrições em relação a aprovação, registro, comércio e uso de agrotóxicos, como por exemplo o paration metílico e o metamidofós, ambos organofosforados (OFs), que têm suas aprovações de registro suspendidas desde 1999 pela Resolução Nº 6 do Ministério da Saúde , após a reavaliação efetuada pela Agência de Proteção Ambiental dos Estados Unidos (EPA) e posteriormente pela ANVISA.

1.1.1 Legislação

Além de definir o que são considerados agrotóxicos, a Lei Nº 7.802 de 1989 – convalidada e revogada em 2023 por meio da Lei Nº 14.785 – determina também a quais instituições compete legislar sobre o uso, produção, consumo, comércio, armazenamento e transporte de agrotóxicos, no caso o Estado e o Distrito Federal. Segundo a mesma lei também é de responsabilidade do Poder Público a fiscalização da devolução e destinação adequada de embalagens vazias de agrotóxicos, seus componentes e afins; de produtos apreendidos pela ação fiscalizadora e daqueles impróprios para a utilização ou em desuso.

A reciclagem e reutilização das referidas embalagens também é legislada por meio da Lei Nº 14.785/2023 através dos atos descritos na também convalidada e revogada Lei Nº 9.974/2000. A legislação também redefine as punições para aqueles que produzirem, comercializarem, transportarem, aplicarem, prestarem serviços, derem destinação a resíduos e embalagens vazias de agrotóxicos em descumprimento às exigências estabelecidas, estando sujeitos à pena de reclusão de dois a quatro anos além de multa. Também são conferidas as responsabilidades administrativa, civil e penal pelos danos causados à saúde das pessoas e ao meio ambiente; ao usuário ou ao prestador de serviços, quando proceder em desacordo com o receituário ou as recomendações do fabricante e órgãos registrantes e sanitário-ambientais; ao comerciante, quando efetuar a venda sem o respectivo receituário; ao produtor, quando produzir mercadorias em desacordo com as especificações constantes do registro do produto, do rótulo, da bula, do folheto e da propaganda, ou não der destinação às embalagens vazias em conformidade com a legislação pertinente.

As questões abordadas acima são válidas para agrotóxicos no geral. No entanto, a legislação brasileira também estipula alguns parâmetros para o monitoramento e avaliação da

presença de organofosforados na água para consumo doméstico e em corpos aquáticos através da Portaria Nº 888, de 25 de março de 2021, que dispõe sobre os procedimentos de controle e vigilância da qualidade da água para consumo humano e seu padrão de potabilidade e da CONAMA Nº 357. Para o consumo humano, temos limites de concentrações definidas para a presença de alguns organofosforados, como por exemplo o glifosato (500 μg L^{-1}), clorpirifós e seu análogo oxigenado (30 μg L^{-1}), malationa (60 μg L^{-1}), metamidofós (7 μg L^{-1}), profenofós (3 μg L^{-1}) e terbufós (1,2 μg L^{-1})(MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2021).

Em relação aos corpos aquáticos, mais especificamente para os determinados como classe 1, ou seja, aqueles destinadas para a recreação de contato primário (natação, mergulho, etc.) e irrigação de plantações, temos valores de concentrações máximas permitidas para alguns organofosforados, como o Paration, 0,04 μg L^{-1}, o malation 0,1 μg L^{-1} e glifosato 65 μg L^{-1} (CONAMA 357, 2005). Outros países e continentes também possuem suas próprias legislações a respeito da limitação de pesticidas, incluindo OFs. Na União Européia, é estabelecida a concentração máxima de 0,1 μg L^{-1} de qualquer pesticida em águas destinadas para consumo humano, sem explicitar a consideração ou não da presença dos derivados de agrotóxicos nos corpos aquáticos (DORES, 2001).

Do ponto de vista toxicológico, as concentrações necessárias para intoxicações agudas causadas por organofosforados também são relativamente baixas. Para ratos, a DL_{50} de alguns OFs estão na ordem de mg kg^{-1} dia^{-1}, como por exemplo o metamidofós (30 mg kg^{-1} dia^{-1}), diazinon (300 mg kg^{-1} dia^{-1}) e fenitrotion (503 mg kg^{-1} dia^{-1}). Algumas substâncias como fenamifos e paration metílico possuem DL_{50} menor que 20 mg kg^{-1} dia^{-1} (CVS-SP, 2000).

1.2 ORGANOFOSFORADOS

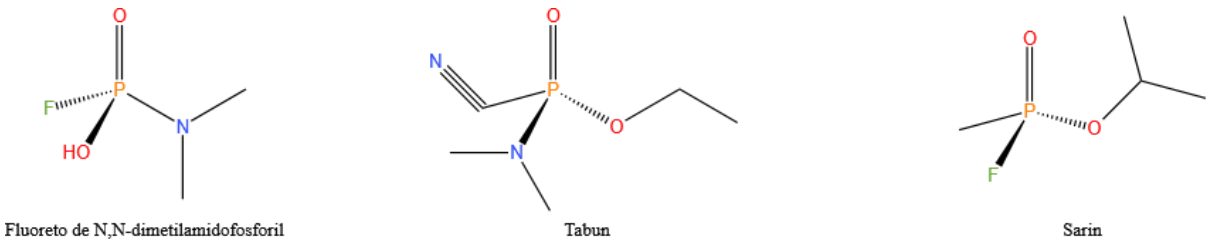
Organofosforados (OFs) constituem uma vasta classe de compostos químicos amplamente empregada em diversos setores industriais, com destaque para o setor agropecuário. Permanecem entre os agrotóxicos mais utilizados globalmente, atuando como protagonistas na agricultura moderna devido à sua alta eficácia inseticida (MIRZAEI, 2025; MALI, 2022).

Quimicamente são definidos como ésteres, amidas ou derivados tióis do ácido fosfórico, que possuem em sua estrutura molecular grupos alifáticos, fenólicos ou heterocíclicos. Além de sua ação inseticida, possuem efeito acaricida, nematicida e antiparasitários, devido à sua alta capacidade de inibir de forma irreversível a enzima acetilcolinesterase (BORSOI, 2014; GRIZA, 2008), mas também são utilizados na indústria

como retardantes de chama, plastificantes, aditivos para óleo lubrificante e combustíveis hidrocarbônicos (MARKLUND, 2003; SANTOS, 2007).

Embora a síntese de compostos organofosforados remonte a 1854, com Philippe de Clermont (PETROIANU, 2010; FEST, 1982), o desenvolvimento comercial e a descoberta das propriedades inseticidas dessa classe ocorreram na década de 1930, na Alemanha. O químico Gerhard Schrader foi o responsável por revolucionar a área ao sintetizar o fluoreto de *N,N*-dimetil-amidofosforila e identificar seu potencial tóxico, utilizando-o como ponto de partida para o desenvolvimento de uma vasta variedade de novos agrotóxicos organofosforados modernos. Os primeiros compostos foram promissores especialmente no combate a pragas como pulgões e cochonilhas, enquanto um subgrupo dos compostos derivados do éster alquílico do ácido *N,N*-dimetil-amidofosfórico posteriormente sintetizados por Schrader se mostram extremamente tóxicos para mamíferos, tendo como característica a presença de um grupo nitrila (CN) em sua estrutura. Dentre as substâncias que se encontram nesse subgrupo de OFs está o agente nervoso Tabun, produzido em larga escala na década de 1940 para ser utilizado como arma química, assim como o Sarin, organofosforado utilizado em um ataque terrorista em Tokyo em 1995 (SIPRI, 1971; MARTIN, 2003; SEJVAR, 2020).

Figura 1 – Organofosforado sintetizado por Gerhard Schrader e seus derivados utilizados como armas químicas.



Fonte: autor, 2025 - Kingdraw 3.0.2.

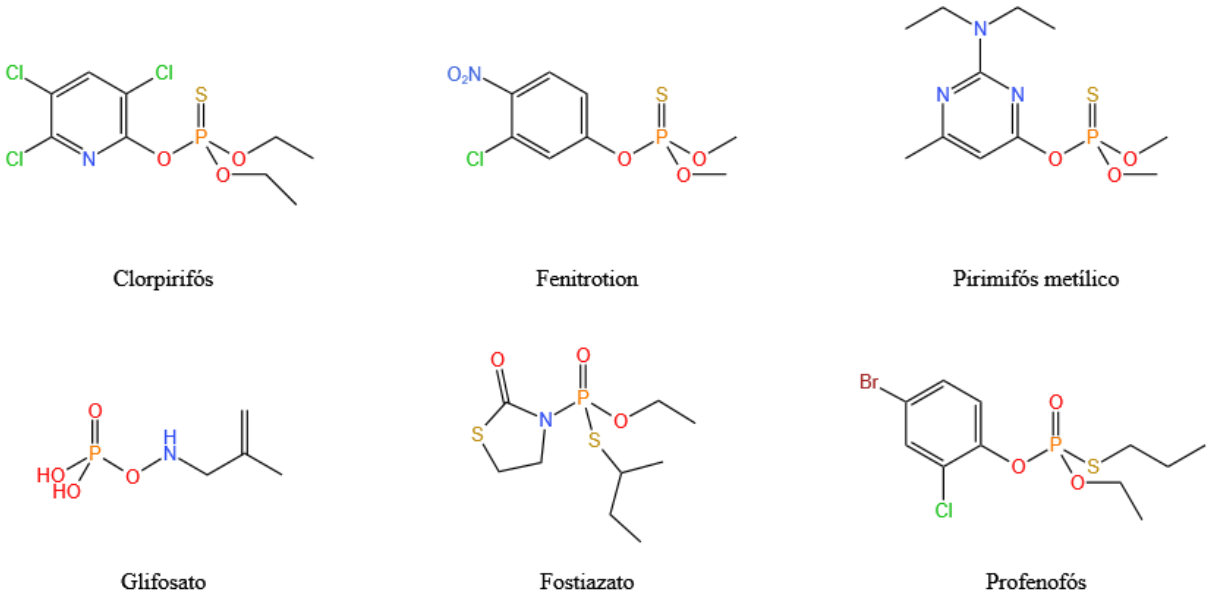
OFs são danosos à saúde humana (e ao ambiente) não somente quando utilizados para fins bélicos. A interferência humana em atividades de aplicação de agrotóxicos que possuem OFs como princípio ativo no solo pode ser citada como uma das formas pelas quais estes compostos são introduzidos no ambiente. Logo, a maneira como se ocupa e utiliza o solo implica diretamente na qualidade da água de uma determinada região (GRIZA, 2008).

No geral, a concentração destas substâncias em ambientes aquáticos é relativamente baixa, devido ao efeito de diluição causada pelo grande volume dos corpos d'água. No entanto, há a possibilidade do registro de altas concentrações de OFs e outras classes de agrotóxicos após chuvas, principalmente quando áreas próximas de lagos, rios e riachos que foram recentemente tratadas com grandes quantidades de agrotóxicos. A aplicação

inadequada potencializa os riscos de contaminação, tanto de corpos d'água superficiais quanto subterrâneos usados para o abastecimento e recreação (GRIZA, 2008; BORSOI, 2014).

No Brasil, como citado anteriormente na seção 1.1, temos legislações que restringem (mesmo que de forma considerada branda) a produção, comércio e uso de alguns insumos agrícolas que tenham como base OFs. Na figura 2 encontramos a estrutura molecular de alguns organofosforados listados pelo setor de regularização de produtos e serviços da ANVISA (2022) que autoriza, sob condições específicas, o uso de agroquímicos. Dentre os OFs presentes nessa lista podemos citar o clorpirifós, o fenitrotion, o pirimifós metílico, glifosato, o fostiazato e o profenofós.

Figura 2 – Estrutura química de alguns organofosforados liberados para produção, comércio e uso no Brasil



Fonte: autor, 2025 - Kingdraw 3.0.2.

Dentre as substâncias acima podemos destacar o glifosato, organofosforado autorizado para uso agrícola no Brasil em culturas de açaí, arroz, aveia, banana, cacau, café, cana-de-açúcar, cenoura, feijão, maçã, milho, uva e dentre outras (ANVISA, 2022). É o herbicida mais vendido no país, chegando a marca de 253.302 toneladas comercializadas apenas em 2023, representando 48% dos agrotóxicos comercializados naquele ano (IBAMA, 2024).

Os herbicidas que levam em sua formulação o glifosato tem como caraterística a não seletividade, levando a morte metabólica de qualquer espécie de vegetal, exceto os transgênicos. Seu uso como dessecante (a fim de antecipar a colheita e eliminar plantas daninhas) é um dos motivos pelo aumento da presença de seus resíduos em alimentos não transgênicos. Mamíferos e aves alimentados por culturas que foram tratadas com tais

herbicidas podem apresentar contaminação por glifosato e, consequentemente, os produtos derivados desses animais, como ovos, leite, manteiga e queijo (HESS, 2018).

Diversas pesquisas ao redor do mundo alertam e apontam a presença de glifosato como contaminante em diversos ecossistemas (MALI, 2022; APARICIO, 2013; BORGES, 2021; NUNES, 2024; XU, 2019).

Em estudo realizado por Lima (2017) que avaliou a contaminação de leite materno pelo pesticida em puérperas em maternidades públicas do Piauí (nas cidades de Teresina, Oeiras e Uruçuí) evidenciou a presença de glifosato e de seu metabólito, o ácido aminometilfosfônico, nas amostras de leite materno. Constatou-se que 83,4% das amostras coletadas das residentes da cidade de Uruçuí estavam contaminadas pelo agrotóxico, o estudo também associou esses dados à alta taxa de abortos espontâneos no município, cerca de 23,1% das puérperas entrevistadas já haviam sofrido pelo menos um aborto espontâneo.

Não somente a população em torno de áreas tratadas com agroquímicos organofosforados sofrem com as consequências do seu emprego excessivo.

Em estudo visando comparar as concentrações de metabólitos de pesticidas no organismo de trabalhadores rurais responsáveis pela aplicação de organofosforados e indivíduos ambientalmente expostos aos OFs (moradores de áreas rurais), Bravo (2022), evidencia que devido ao contato direto, muitas vezes sem a utilização de equipamentos de proteção individual adequado, trabalhadores rurais apresentam um nível de contaminação mais elevado.

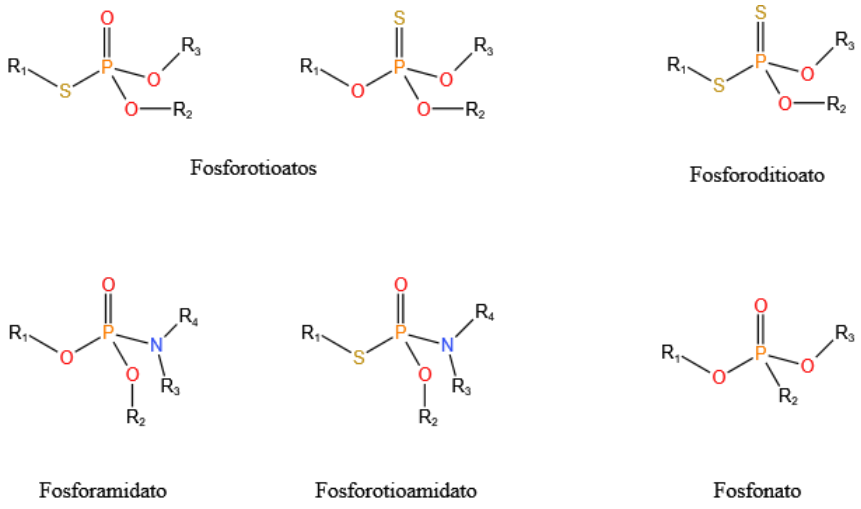
No entanto, os OFs nem sempre são destrutivos para os seres humanos. Atualmente novas classes destas substâncias são utilizadas como fármacos, os chamados pró-fármacos, compostos que para apresentarem efeitos farmacológicos no organismo devem primeiro passar por uma biotransformação. Geralmente tais transformações metabólicas são realizadas por enzimas específicas, o que acarreta no aumento da seletividade de sua ação, atuando com maior precisão no tecido alvo e prevenindo efeitos colaterais indesejados (ABET, 2017).

Como citado anteriormente, o grupo fosfato é essencial em diversas atividades biológicas, estando presente em diferentes estruturas, como RNA, DNA e ATP. Agentes antivirais, como o Remdesevir, um pró-fármaco utilizado no tratamento do coronavírus causador da COVID-19, que age como um análogo do ATP (Trifosfato de Adenosina) e compete com alta seletividade (3,65 vezes) sobre o substrato natural de ATP que seria incorporado em novas cadeias de RNA do SARS-CoV-2. Agentes anticâncer baseados em nucleotídeos/nucleosídeos também são um exemplo do emprego de moléculas fosforiladas como agentes terapêuticos (LEVIEN, 2023; KLOOTWYK, 2023).

1.2.1 Triésteres de fosfato

Apesar de possuírem em comum o átomo de fósforo como centro da molécula, os OFs possuem estruturas variadas, podendo elas serem derivadas de fosforotioatos, fosforoditioatos, fosforamidatos, fosforotioamidatos, fosfonatos e do próprio fosfato (GANIE, 2022).

Figura 3 – Estruturas genéricas de várias subclasses de organofosforados, onde R_1, R_2 e R_3 representam grupos alquila ou arila.

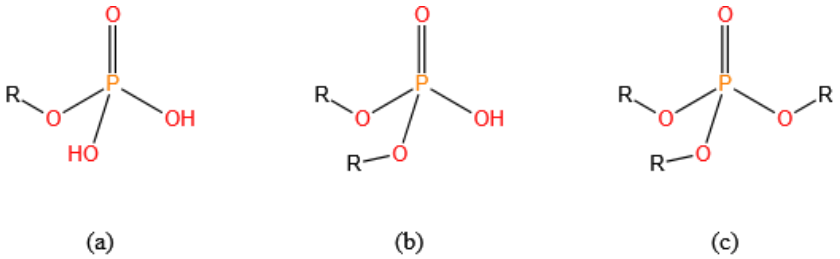


Fonte: Adaptado de Ganie, 2022 - Kingdraw 3.0.2.

Dentre as subclasses de OFs, os triésteres de fosfato destacam-se pela elevada toxicidade aguda e crônica. Diferentemente dos mono e diésteres de fosfato, que ocorrem naturalmente, encontram-se ionizados em pH fisiológico e desempenham funções vitais em biomoléculas como DNA, RNA e ATP, os triésteres não são produzidos por seres vivos e constituem compostos xenobióticos.

Sua toxicidade é agravada por um fator evolutivo: como a síntese e dispersão desses compostos em larga escala ocorreram apenas a partir da primeira metade do século XX , os organismos vivos não coevoluíram com essas substâncias. Consequentemente, não houve tempo hábil para a seleção natural desenvolver enzimas específicas e eficientes para sua destoxificação. O metabolismo humano tenta processá-los através de enzimas inespecíficas, como as paraoxonases, mas em taxas insuficientes para evitar a inibição irreversível da acetilcolinesterase e o colapso nervoso (MORA, 2012; SOGORB, 2002; BIGLEY, 2013).

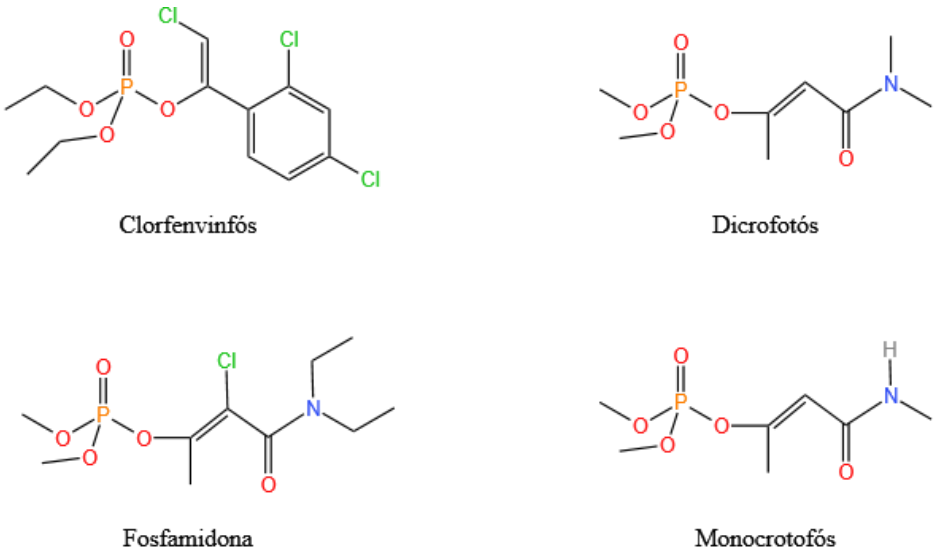
Figura 4 – Estruturas genéricas de monoésteres (a), diésteres (b) e triésteres (c) de fosfato, onde R representa um grupo alquila ou arila.



Fonte: Autor, 2025 - Kingdraw 3.0.2.

Alguns dos exemplos de triésteres de fosfato com histórico de uso na formulação de agroquímicos, são o clorfenvinfós, o dicrotofós, a fosfamidona e o monocrotofós, que atualmente não possuem autorização para uso e comercialização no Brasil (MAPA, 2025).

Figura 5 – Representação 2D das estruturas de triésteres de fosfato utilizados na formulação de agroquímicos.

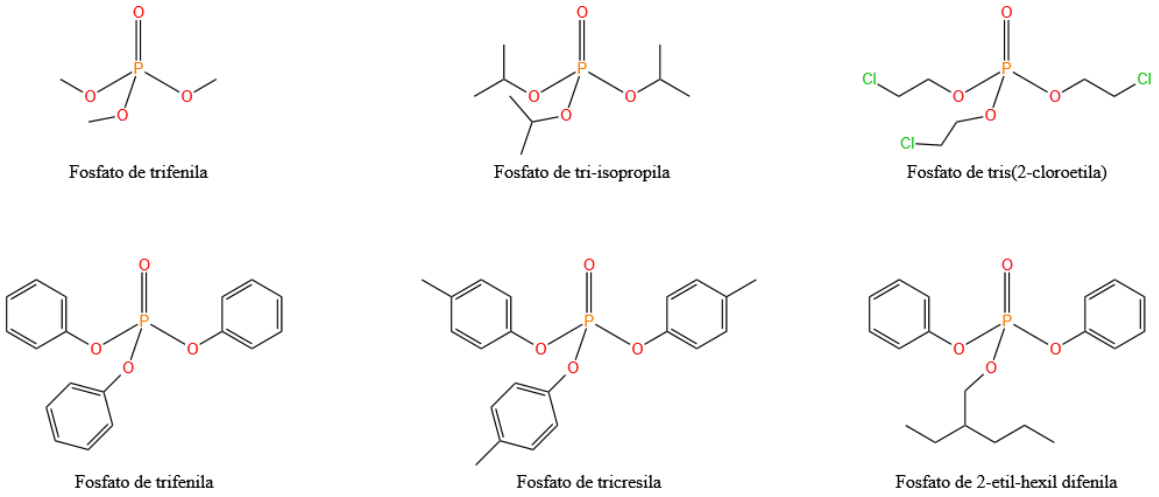


Fonte: Autor, 2025 - Kingdraw 3.0.2.

Seu uso não se restringe somente à função de pesticidas, os triésteres de fosfato possuem papel importante na indústria atuando como retardantes de chama, sendo capazes de reduzir a inflamabilidade de materiais e prevenir o início e propagação de incêndios. Nas últimas décadas o uso dessa subclasse de OFs para este fim tem se intensificado, sendo vistos como uma alternativa para substituir os retardantes de chama bromados e as bifenilas policloradas (PCBs), substâncias que já foram comprovadas como persistentes no meio ambiente e tóxicas a animais e seres humanos (YAO, 2021). Podemos citar dentre os triésteres retardantes de chamas o fosfato de trimetila, o fosfato de tri-isopropila, o fosfato de

tri-(2-cloroetila), o fosfato de trifenila, o fosfato de tricresila e o fosfato de 2-etil-hexil-difenila (YAO, 2021).

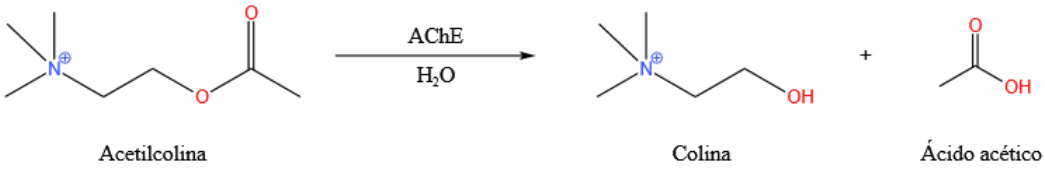
Figura 6 – Estruturas 2D de triésteres alquil e aril fosforilados empregados na indústria como retardantes de chama.



Fonte: Autor, 2025 - Kingdraw 3.0.2.

Acerca da toxicologia dos triésteres, os principais efeitos tóxicos desta subclasse dos ésteres fosfóricos estão relacionados a inibição da enzima acetilcolinesterase (AChE), responsável por hidrolisar o neurotransmissor acetilcolina (ACh) presente nas fendas sinápticas do sistema nervoso autônomo, central e na junção neuromuscular. Como consequência têm-se o acúmulo de ACh nas fendas sinápticas, gerando efeitos periféricos e centrais devido a estimulação dos receptores muscarínicos e nicotínicos (ROCHA JUNIOR, 2004). Estudos associam a síndrome colinérgica causada pela exposição excessiva e prolongada a triésteres de fosfato (e outros organofosforados) com o acúmulo de radicais livres, levando a um processo de estresse oxidativo do organismo humano, que por sua vez está associado à doença de Alzheimer (VIEIRA, 2023). Outros sinais de toxicidade são o aumento de secreções, convulsões, tremores, distúrbios cardiorrespiratórios, coma e morte (BORSOI, 2014; CAVALIERE, 1996).

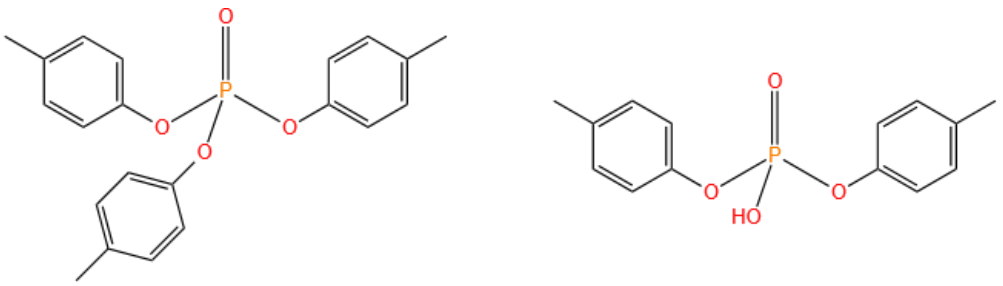
Figura 7 – Hidrólise do neurotransmissor acetilcolina em colina e ácido acético.



Fonte: Autor, 2025 - Kingdraw 3.0.2.

Além da toxicidade intrínseca dos triésteres de fosfato, temos a possibilidade destas substâncias sofrerem degradações bióticas ou abióticas, ambos os tipos levando a possível formação de diésteres de fosfato (como produtos ou metabólitos), que por sua vez também apresentam uma certa toxicidade relacionada principalmente ao sistema reprodutivo humano. Estudos atuais comprovam a presença de diésteres de fosfato em diversas matrizes e amostras vivas (sangue humano, efluente, lodo de estações de tratamento de água, poeira) em todo o mundo (LIU, 2021; WANG, 2024). Estudos *in vivo* e *in vitro* demonstram que a formação de diésteres de fosfato em humanos e outros organismos é resultado da desalquilação de triésteres (WANG, 2024).

Figura 8 – Estruturas do fosfato de tri-*p*-cresila e fosfato de di-*p*-cresila.



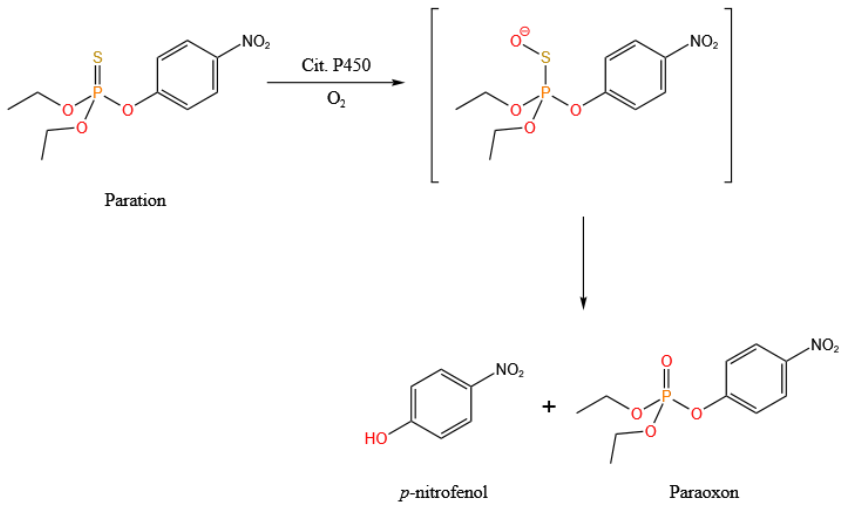
Fosfato de tri-*p*-cresila Fosfato de di-*p*-cresila

Fonte: autor, 2025 - Kingdraw 3.0.2.

Como exemplo, um estudo realizado em 1985, por Kurebayashi e colaboradores, foi constatado que o fosfato de di-*p*-cresila teria como precursor de sua metabolização em ratos o fosfato de tri-*p*-cresila.

Triésteres também são recorrentes em organismos vivos como metabólitos de processos de biotransformação sofridos por tioésteres de fosfato. Temos como referência para tal processo a metabolização do Paration mediada pelo citocromo P450 de células do tecido hepático (ABU-QUARE, 2001; MUTCH, 1999; MA, 1994), que tem como produto o Paraoxon, espécie química menos tóxica que seu precursor (BENKE, 1974).

Figura 9 – Mecanismo de biotransformação proposto para o Paration.



Fonte: adaptado de Mucth (1999) e Abu-quare (2001) - Kingdraw 3.0.2.

Estudos relatam que, ainda no fígado, o triéster formado passa por outra transformação, considerada uma das vias mais importantes para a desintoxicação de um organismo afetado por fosforotioatos e ésteres de fosfato: a hidrólise da ligação éster. A reação é mediada pela carboxilesterase, responsável por romper a ligação éster gerando dois produtos, o fosfato de dietila (que permanecerá ligado ao sítio ativo da enzima, reduzindo a concentração do xenobiótico livre no organismo) e uma espécie menos tóxica que ambos os OFs, o *p*-nitrofenol (MUTCH, 1999; MA, 1994).

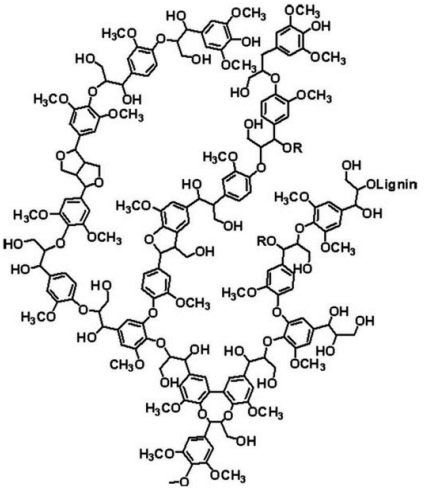
1.3 CORRELAÇÃO ESTRUTURA-PROPRIEDADE: A VARIAÇÃO DA ENERGIA LIVRE DE SOLVATAÇÃO (ΔG_{solv}) E O log *P*

Há muito tempo sabe-se que a natureza do solvente afeta diretamente as condições de uma reação química, desde sua velocidade e até mesmo nos produtos obtidos. Com avanço tecnológico e o forte desenvolvimento dos cálculos de estrutura eletrônica utilizando de métodos baseados nos primeiros princípios, o estudo de propriedades moleculares de grande interesse para os químicos como por exemplo a estrutura molecular, interações, reatividade química, mecanismos de reações e os efeitos de solvatação, tornou-se possível (PLIEGO JR, 2006).

A propriedade de interesse, no contexto deste trabalho e entre uma das propriedades de maior importância na elaboração de um novo agrotóxico, é a solubilidade. Por serem em sua

maioria substâncias orgânicas e terem como alvo células vegetais, os agrotóxicos devem possuir certa capacidade de acessar o interior dessas células ou pelo menos aderir às estruturas nanoscópicas que as revestem. A parede celular é o que se considera a primeira defesa de uma célula vegetal diante de uma substância exógena. São constituídas majoritariamente por polissacarídeos (celulose e pectina), lignina e glicoproteínas em pequenas quantidades (LIU, 2022; GONG, 2020). Dentre essas a lignina é a principal estrutura capaz de reter moléculas orgânicas devido a grande quantidade de carbonos aromáticos que possui e que dificultam o transporte de determinadas substâncias, principalmente as também possuem anéis aromáticos, para o interior das células das plantas (LIU, 2022).

Figura 10 – Estrutura da lignina presente no revestimento das células vegetais.



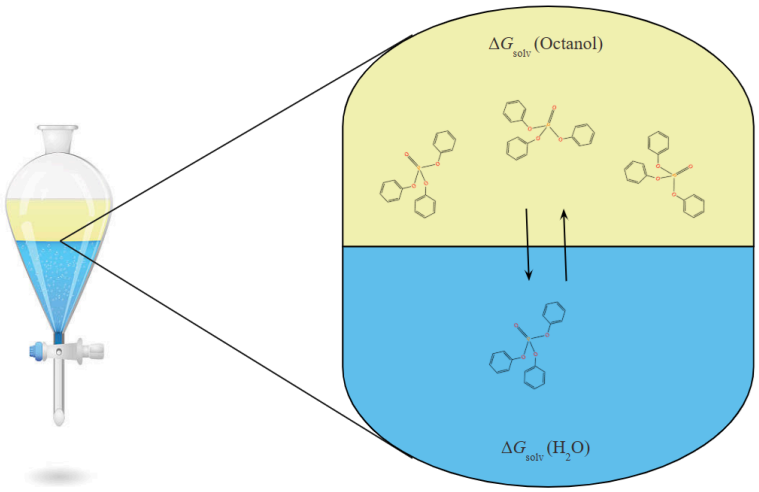
Fonte: Anuj Kumar, 2023.

Estudos apontam que, triésteres de fosfato com uma lipofilicidade mais acentuada como o fosfato de trifenila (TPhP), quando em contato com as raízes de uma planta se depositam preferencialmente na parede celular, dificultando a entrada do agroquímico na célula em si e consequentemente sua transferência para o xilema (encarregado pelo transporte de água e minerais da raiz para as folhas). Por outro lado, os OFs com menor lipofilicidade tendem a adentrar as células da raiz e se particionar para organelas (GONG, 2020). Logo, é essencial que haja um balanço perfeito entre sua hidrofilicidade e lipofilicidade para que um agroquímico cumpra sua função.

Nesse e em diversos outros casos, predizer a lipofilicidade de uma substância nos auxiliaria tanto a certificar de que ela é capaz de atingir os tecidos vegetais desejados, quanto para “rastrear” a destinação final dessas substâncias no ambiente.

Uma forma de inferir sobre a lipofilicidade de uma substância, seria o coeficiente termodinâmico de partição octanol:água. Ao inserirmos uma substância em um sistema bifásico composto por dois líquidos imiscíveis podemos analisar a tendência de distribuição da mesma em ambos os solventes até atingir o equilíbrio (SANGSTER, 1997).

Figura 11 – representação do fenômeno de partição de um soluto em um sistema bifásico constituído por 1-octanol (em amarelo) e água (em azul).



Fonte: adaptado de Chromatos, 2015.

O coeficiente de partição (P) pode ser dado pelo quociente da concentração do soluto em 1-octanol (C_{oct}) pela concentração do soluto em água (C_{H2O}), como indicado na equação (1).

$$P = \frac{C_{OCT}}{C_{H_2O}} \tag{1}$$

Como os valores de P de diferentes substâncias podem ter grandes variações, entre 10^{-4} à 10^{+8}, para facilitar a comparação entre esses valores e não lidarmos com escalas dessas proporções, por conveniência usa-se o logaritmo do coeficiente de partição (log P), como visto na equação (2). Além da maior praticidade na realização de comparações numéricas, aplicar o log ao coeficiente de partição em situações como na exposta neste trabalho nos auxilia na análise gráfica e interpretação de dados relacionados a lipofilicidade, como veremos mais adiante.

$$\log P = \log \frac{C_{OCT}}{C_{H_2O}} \tag{2}$$

Vale ressaltar que o log *P* pode ser dado para diversos sistemas bifásicos, desde que seus componentes sejam imiscíveis entre si. Neste trabalho, a utilização de 1-octanol e água se dá pela sua capacidade de mimetizar o ambiente fisiológico, fornecendo uma distribuição de solutos entre as fases muito similar a observada em organismos vivos e nos processos biológicos que neles ocorrem (SANGSTER, 1997).

Desta forma o log *P* se mostra muito útil e desempenha um papel determinante para a compreensão do comportamento de espécies químicas no ambiente e em seres vivos, especialmente em relação a fatores de bioacumulação, visto que substâncias com valores de log $P > 5$ apresentam um grande potencial para isso (SU, 2019).

A bioacumulação em tecidos é um processo complexo que pode ser influenciado por diversos fatores, sendo um deles a estrutura química, como já citado anteriormente no caso da lignina nas células vegetais e no estudo publicado por Chen (2024) em que, ao comparar a distribuição de alguns triésteres de fosfato em tecidos do peixe-zebra (*Danio rerio*) observou-se que nas brânquias predominam o acúmulo de triésteres arilfosforilados, enquanto substâncias alcoxi e alquil fosforiladas, que possuem menor lipofilicidade, são mais abundantes nos músculos, cérebro e fígado.

Estudos que correlacionam a estrutura química de determinadas substâncias com a sua atividade biológica são recorrentes (CZERWINSKI, 2008; MILLER, 1985). O log *P* é muito utilizado como uma ferramenta na compreensão de tais atividades além da bioacumulação, como em processos de absorção, distribuição, biotransformação e eliminação de moléculas por um organismo.

Sendo assim, conhecer o logaritmo do coeficiente de partição octanol:água de organofosforados é de extrema importância, visto que estes uma vez na natureza, a depender de sua lipofilicidade, podem particionar entre os compartimentos ambientais (WANG, 2018). No entanto, para certas classes de OFs há uma carência de informações a respeito do log *P*, e quando encontrados na literatura apresentam divergências em seus valores para uma mesma molécula (FINIZIO, 1997; HANSCH, 1995; SAEGER, 1979; RENBERG, 1980, OLISAH, 2021; HOLDEN, 2001). Considerando que estes tipos de substâncias possuem uma grande variedade de estruturas químicas e propriedades, é essencial o entendimento do seu comportamento em relação a fatores que definem sua solubilidade (CZERWINSKI, 2008; WANG, 2018).

A solubilidade de uma substância em diversos ambientes químicos pode ser elucidada através de cálculos experimentais e/ou teóricos da energia livre de solvatação (ΔG_{solv}) (BEN-NAIM, 1987; PLIEGO JR, 2006). Tal parâmetro termodinâmico pode nos indicar a espontaneidade e a magnitude da interação soluto-solvente. Sabe-se que quanto menor o valor numérico da ΔG_{solv} de um soluto em determinado solvente, maior será a afinidade entre ambos (BROWN, 2005; ATKINS, 2011; HO, 2016). Algebricamente, podemos descrevê-la como a energia livre de uma molécula no estado gasoso ($\Delta G_{gás}$) subtraída de sua energia livre em um determinado solvente (ΔG_{sol}) .

$$\Delta G_{\mathrm{solv}} = \Delta G_{\mathrm{sol}} - \Delta G_{\mathrm{gas}} \tag{3}$$

Dessa forma, em situações em que estudamos o comportamento de um determinado soluto diante de um sistema binário, como o formado por octanol:água, torna-se possível avaliar sua distribuição a partir da análise da magnitude de suas ΔG_{solv} em cada um dos solventes e identificar com qual das fases do sistema a substância terá maior afinidade e consequentemente maior concentração. Tendo isso, torna-se possível a utilização deste parâmetro termodinâmico para estudar e avaliar certas propriedades físico-químicas de moléculas de grande interesse, como contaminantes ambientais e candidatos à fármacos.

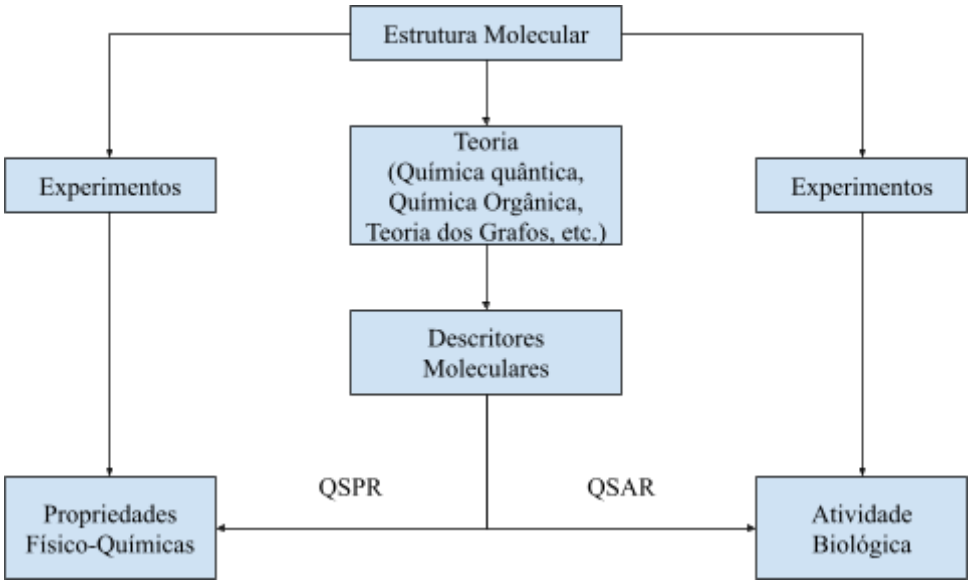
No âmbito teórico, métodos como os de QSAR (Quantitative Structure-Activity Relationship - do inglês Correlação Quantitativa da Estrutura-Atividade) e QSPR (Quantitative Structure-Property Relationship) foram desenvolvidos para identificar a relação entre propriedades físico-químicas e a estrutura molecular de substâncias, partindo do pressuposto que a estrutura de uma substância têm consigo toda a informação necessária para determinar suas propriedades químicas, biológicas e físicas (KATRITZKY, 1995).

Tais métodos tem como objetivo encontrar uma relação matemática entre a atividade/propriedade investigada, como por exemplo o *pka* (RAFIEEZADE, 2024), os pontos de ebulição (YI-MIN, 2013) e fusão (HUGHES, 2008), a LD_{50} (NOGA, 2024) e a IC_{50} (BAG, 2021), com um ou mais parâmetros (descritores) que se relacionam à estrutura molecular.

Os descritores são representações numéricas, que têm como base diversas teorias (como por exemplo a química quântica, orgânica e teoria dos grafos), sendo capazes de transcrevem informações químicas relevantes associadas à estrutura de uma molécula (TODESCHINI, 2009), como por exemplo a própria variação da energia livre de solvatação.

Desta forma, modelos QSAR/QSPR são o resultado final da relação entre a descrição adequada da estrutura molecular e uma inferência ou hipótese no comportamento de moléculas no ambiente, sistemas biológicos ou físico-químicos, sendo úteis tanto para propósitos exploratórios quanto para predições (TODESCHINI, 2009). Na figura abaixo vemos um esquema sobre a premissa geral de modelos QSPR/QSAR.

Figura 12 – Esquema geral para a construção de um modelo QSPR/QSAR**.**



Fonte: Adaptado de Todeschini, 2009.

Ainda, podemos separar modelos QSAR/QSPR em 3 classes: (1) os que utilizam dados experimentais conhecidos de uma propriedade físico-química para determinar outra; (2) os que se baseiam no cálculo de descritores que derivam matematicamente das estruturas 2D ou 3D de um conjunto de moléculas, de forma que qualquer relação associada a estes descritores pode ser estendida e utilizada na previsão da propriedade/atividade de um composto indisponível; (3) e os que se baseiam na contribuição de grupo.

No último caso, temos uma abordagem reducionista chamada de método da Contribuição Átomo/Fragmento (AFC) onde a molécula de interesse é dividida em "fragmentos" (átomos ou grupos funcionais) caracterizados por seus respectivos descritores moleculares que têm seus valores de contribuição somados usando uma aproximação baseada na lei da conservação da energia.

Segundo Meylan (1995), cada átomo/fragmento contribui individualmente para o valor total do log *P* de um composto, sendo essa contribuição individual representada por f_i. Além da somatória das contribuições individuais de cada "fragmento", a frequência na qual este

mesmo fragmento ocorre ocorre na molécula (n_i) deve ser contabilizada, bem como a somatória de fatores de correção (c_j), o número de vezes que os fatores de correção ocorrem na molécula e a soma de uma constante derivada da regressão linear realizada durante o desenvolvimento do método AFC.

$$\log P = \sum(f_i n_i) + \sum(c_j n_j) + 0,229 \tag{4}$$

Com o advento da tecnologia, hoje dispomos de extensos bancos de dados contendo as informações para cada um desses "fragmentos". Porém, na medida em que a massa molecular da aumenta, a exatidão com que são efetuadas as predições por métodos AFC é prejudicada principalmente em função da maior complexidade da estrutura tridimensional e das interações dentro da própria molécula (ZANG, 2017).

Pacotes como o Estimation Program Interface Suite™ (EPI), utilizam deste tipo de modelo QSPR para estimar uma série de propriedades físico-químicas, inclusive o log *P*. O uso deste método teve início com Rekker, onde ele e seus colaboradores utilizaram de métodos estatísticos para determinar a contribuição média de pequenos fragmentos como C, CH, CH_2, CH_3, OH e NH_2, aos valores de log *P* (experimentais) de um banco de dados (HANSCH, 1995). Além da perda de precisão com o aumento da massa molecular, outro problema que encontramos nesse modelo é a possibilidade de "fragmentar" a estrutura de uma molécula de diferentes formas, o que possivelmente resultaria em mais de um valor de log *P* para uma única estrutura (HANSCH, 1995).

Apesar de útil, o pacote EPI Suite™ apresenta essas limitações, e não é incomum encontrar de valores de log *P* que destoam de forma significativa dos valores experimentais (US EPA, 2017; ZANG, 2017), sendo observados erros maiores que 1 unidade de log, valor médio descrito na literatura como usual de ser encontrado para a propriedade quando calculada para moléculas grandes, flexíveis e complexas por meio de métodos baseados na mecânica quântica, como o SMD, por exemplo (WITTMANN, 2025).

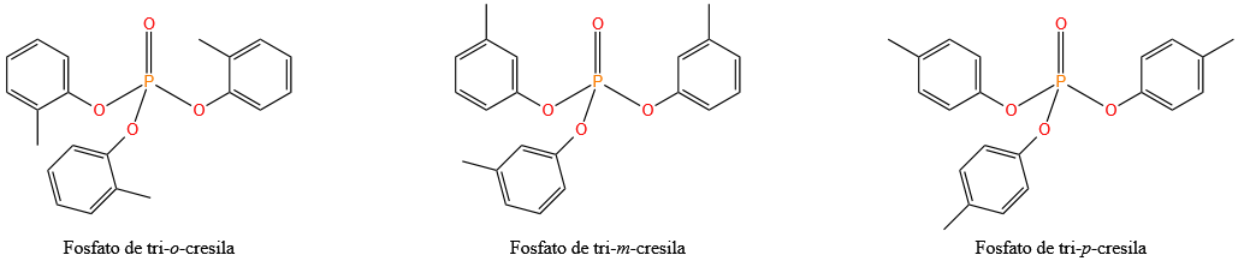
Tabela 1 – exemplos da discrepância entre os valores experimentais de log *P* organofosforados em relação ao valores preditos pelo pacote EPI Suite™.

CAS	Nome	log $P_{experimental}$	log $P_{EPI\ SUITE}$
563-04-2	Fosfato de tri-*m*-cresila	5,11[a]	6,34
78-32-0	Fosfato de tri-*p*-cresila	5,11[a]	6,34
78-30-8	Fosfato de tri-*o*-cresila	5,11[a]	6,34
18708-86-6	Clorfenvinfós	3,33[b,c]	4,15
26444-49-5	Fosfato de cresil difenila	4,51[a]	5,25
981-40-8	Fosfato de t-butilfenil difenila	5,10[d]	6,61
34364-42-6	Fosfato de 4-cumilfenil difenila	6,10[d]	7,22
3862-12-2	Fosfato de tris(2,4-xilenila)	5,63[d]	7,98

[a](Saeger, 1979); [b](Finizio, 1997); [c](Bowman, 1983); [d](Gunther, 1985).
Fonte: autor, 2025.

Além disso, para moléculas como o fosfato de tricresila, o software não é capaz de diferenciar os valores de log *P* preditos para cada um de seus isômeros. O mesmo acontece para os dados experimentais do mesmo composto, visto que as determinações realizadas experimentalmente não são realizadas com amostras puras dos isômeros orto, meta e para (SAEGER, 1979; RENBERG, 1980).

Figura 13 – isômeros do fosfato de tricresila.



Fonte: autor, 2025 - Kingdraw 3.0.2.

1.3.1 Determinação do log *P* a partir de cálculos por primeiros princípios

Uma alternativa a esses modelos com o AFC e proposta deste trabalho em questão, seria correlacionar a variação da energia livre de solvatação obtidas através de cálculos por primeiros princípios diretamente com o logaritmo do coeficiente de partição de diversas substâncias arilfosforiladas encontradas na literatura a partir da relação de proporcionalidade entre o log *P* e a divisão das ΔG_{solv} de um soluto em ambos os meios estudados.

$$\log P \propto \frac{\Delta G_{\text{solv(O)}}}{\Delta G_{\text{solv(A)}}} \tag{5}$$

Na literatura são encontrados modelos similares ao proposto neste trabalho, como no artigo publicado por Magomedov em 2022, no qual a lipofilicidade de 22 organofosforados com as mais variadas estruturas foi determinada utilizando-se diferentes combinações de funcionais de densidade (B3LYP, PBE, PBEh, PBE0, B97, M062X e M06L) e conjuntos de base (def2-SVP, def2- TZVP e 6-31G).

Nele, o método empregado consistiu em duas etapas: 1) na otimização da geometria das estruturas no vácuo a nível de teoria B97-3c, e tendo suas estabilidades confirmadas posteriormente pela ausência de frequências imaginárias no espectro Infravermelho calculado. E, a partir dos resultados das otimizações no vácuo; 2) efetuadas as otimizações e determinações dos parâmetros termodinâmicos nos diferentes níveis de teoria, sem restrições de simetria e considerando as correções de dispersão D4.

As ΔG_{solv} em cada uma das fases foi determinada considerando a variação da energia de transferência dos pesticidas da fase gasosa para a cada um dos solventes.

No entanto, a ΔG_{solv} neste artigo em questão não foi relacionada de forma direta por meio de uma proporcionalidade como proposto neste presente trabalho, mas sim através da equação que associa a energia livre de Gibbs para o processo de transferência do soluto de uma fase para outra (água → octanol) com a constante de equilíbrio na sua forma linearizada.

$$\Delta G^{\circ} = -RT \ln k \tag{6}$$

$$\Delta G_{\text{solv(O)}} - \Delta G_{\text{solv(A)}} = -RT \ln P \tag{7}$$

$$\log P = -\frac{(\Delta G_{\text{solv(O)}} - \Delta G_{\text{solv(A)}})}{2,303RT} \tag{8}$$

Nesta situação, foi considerado que a partição de um soluto em um meio bifásico se dá por um processo de equilíbrio, representado pelo log *P*, como indicam as equações (7) e (8).

Dentre os métodos propostos por Magomedov foi observado um melhor desempenho em determinar o log P_{calc} para a combinação do funcional PBE com o conjunto de bases SVP, que segundo suas métricas, obteve baixos erro quadrático médio e desvio padrão, 0,700 e 0,560, respectivamente, na determinação dos log *P* do conjunto de OFs estudado, bem como um alto coeficiente de correlação de Pearson (0,868), o que indica uma forte conexão entre os dados experimentais e preditos, sinalizando a viabilidade da execução da correlação do log *P* e da variação da energia livre de solvatação.

No geral, em modelos de solvatação a ΔG_{solv} é dada de forma análoga ao apresentado na equação (3), porém utilizando a energia eletrônica do soluto na fase gasosa (E_{gas}) e em solução (E_{sol}), assim abrangendo os efeitos das interações soluto-solvente na geometria da molécula de interesse e, consequentemente, no cálculo da ΔG_{solv}.

$$\Delta G_{\mathrm{solv}} = E_{\mathrm{sol}} - E_{\mathrm{gas}} + G_{\mathrm{nes}} \tag{9}$$

Em alguns modelos também são considerados os componentes não eletrostáticos (G_{nes}) da energia livre de solvatação (HO, 2016). É válido ressaltar que cada modelo de solvatação implícita possui uma forma específica de determinar a ΔG_{solv} como veremos a seguir.

1.3.2 Química computacional

Segundo a IUPAC (International Union of Pure and Applied Chemistry), a química computacional é a área na qual se utilizam métodos matemáticos (combinados as leis fundamentais da física) para o cálculo e investigação das propriedades moleculares, correlações estatísticas ou para a simulação e previsão do comportamento de moléculas. Os postulados e teoremas da mecânica quântica formam a base para a previsão de propriedades químicas observáveis a partir dos primeiros princípios.

De forma breve, a mecânica quântica afirma que sistemas microscópicos podem ser descritos por "funções de onda" que caracterizam completamente todas as propriedades físicas do sistema. No entanto, algumas propriedades são mais passíveis de cálculo preciso do que outras devido a demanda por velocidade e/ou capacidade de processamento e armazenamento de informações que suas determinações exigem (CRAMER, 2006).

Embora a Química seja, por excelência, uma ciência experimental, a Química Computacional consolidou-se como um pilar indispensável na pesquisa contemporânea. Mais do que uma ferramenta de apoio, ela atua em sinergia com a bancada, permitindo a elucidação de mecanismos moleculares, a previsão de propriedades e a interpretação de dados espectroscópicos e cinéticos que seriam inacessíveis apenas por vias experimentais diretas (ATKINS, 2011) Podemos citar o uso da química teórica em diversas áreas do conhecimento, como destacado no Quadro 1.

Quadro 1 – Áreas de aplicação da química teórica.

Analítica	No estudo de compostos de interesse ambiental;
Bioquímica	na análise conformacional de sistemas macromoleculares de importância biológica; estudo da interação enzima-substrato; efeito de solventes em processos bioquímicos; planejamento racional de fármacos; interação de potenciais drogas com biomoléculas;
Físico-química	no cálculo de propriedades termodinâmicas; na caracterização de estados de transição e estimativa de constantes de velocidade;
Inorgânica	na utilização do estudo de íons complexos de metais de transição; propriedades de sólidos;
Orgânica	no estudo da estabilidade relativa de isômeros; na caracterização de intermediários (úteis no entendimento de mecanismos de reação).

Fonte: adaptado de Morgon, 2001.

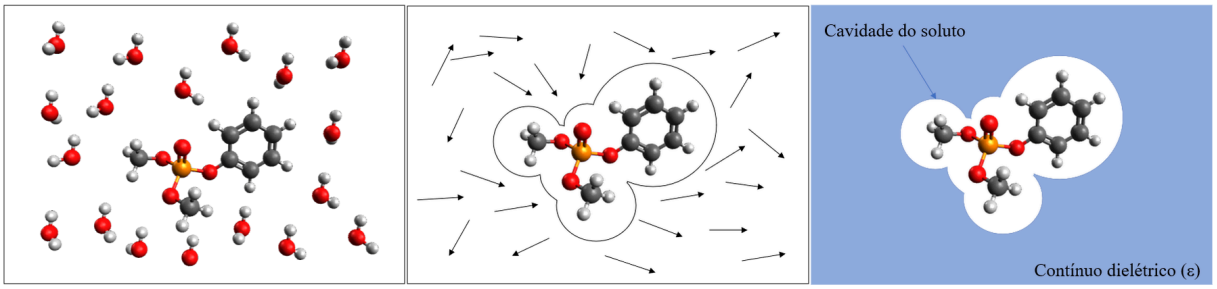
Em alguns casos, o mínimo de informação que necessitamos para poder efetuar os cálculos das propriedades de uma molécula são as coordenadas das posições relativas dos "átomos" que constituem sua estrutura molecular tridimensional (CRAMER, 2006).

1.3.3 Modelos Contínuos Polarizáveis (PCMs)

Um dos principais objetivos da química computacional é incorporar de forma precisa e efetiva a influência do solvente no cálculo de propriedades moleculares de um sistema, visto que simular o estado líquido ainda é um desafio, principalmente devido à grande quantidade de moléculas que constituem o sistema em questão e as interações a serem descritas, assim necessitando de grande capacidade de processamento computacional para tal. Dentre as diferentes propostas para solucionar esses problemas, os modelos de solvente contínuo recebem grande atenção.

Os PCMs (Polarizable Continuum Models ou Modelos Contínuos Polarizáveis), são métodos mecânicos quânticos por primeiros princípios capazes de descrever o efeito do solvente nas propriedades moleculares de um sistema. Em sua essência, os PCMs têm como intuito representar o solvente com um meio homogêneo e infinito, tendo por toda sua extensão a mesma permissividade dielétrica (ε) referente ao solvente puro. Em outras palavras, o método coloca como foco uma porção limitada de matéria, sendo no caso o soluto (SCALMANI, 2010; CAMMI, 2013).

Figura 14 – (a) Representação do fosfato de dimetil fenila solvatado explícitamente por moléculas de H_2O; (b) Solvatação implícita, onde o solvente é representado por dipolos pontuais; (c) Solvente sendo tratado como um meio contínuo e infinito representado pela sua constante dielétrica (ε).



(a) (b) (c)

Fonte: Autor, 2026.

Ao considerarmos a molécula de um soluto imersa em uma solução aquosa, como representado na Figura 14a, vemos que as moléculas de água se distribuem em torno do soluto, interagindo de forma dinâmica com o mesmo por meio de forças intermoleculares. Ao representarmos este solvente como um meio contínuo (Figura 14b) podemos realizar a substituição das moléculas explícitas de H_2O por dipolos pontuais. Ao considerarmos uma região limitada do nosso sistema (ΔV) contendo *n* moléculas do solvente, é possível definir um vetor de polarização $\vec{P}$, a partir da média de dos momentos de dipolo das *n* moléculas da região delimitada (PLIEGO JR, 2006).

Assim, ao invés de trabalharmos com os dipolos discretos do solvente, podemos utilizar de um campo vetorial contínuo $\vec{P}$ para representar o solvente. Desta maneira, os PCMs assumem que o vetor $\vec{P}$ segue uma aproximação de resposta linear de modo que, o campo elétrico $\vec{E}$ gerado pelas cargas do soluto e pelos dipolos do solvente pode ser representado por $\vec{P}$, ao ser associado com a susceptibilidade elétrica do meio (χ).

$$\vec{P} = \frac{1}{\Delta V} \sum_{i=1}^{n} < \vec{\mu}_i > \tag{10}$$

$$\vec{P} = \chi \vec{E} \tag{11}$$

Por consequência, podemos tratar o solvente como um meio contínuo que se distribui em torno da cavidade definida para o solvente, como exemplificado na Figura 14c.

Os PCMs têm sido amplamente utilizados desde sua aparição em 1981 para o estudo de diversos processos químicos devido à grande variedade de propriedades que podem ser calculadas e da quantidade de métodos que podem ser utilizados para descrever o soluto fazendo o uso da mecânica molecular e até mesmo dos sofisticados métodos de mecânica quântica, desde que suas propriedades eletrostáticas possam ser analisadas e suas coordenadas estejam devidamente indicadas. Os PCMs ainda são capazes de calcular a energia e as propriedades eletrônicas das moléculas em solventes anisotrópicos e heterogêneos, efetuar a otimização analítica da geometria do soluto, dentre outros. (COSSI, 1996; LIPPARINI, 2010; SCALMANI, 2010).

Mas apesar da simplificação da representação do solvente de forma implícita ser útil, seu emprego possui um custo em relação a perda de informações obtidas nos cálculos.

Por exemplo, quando consideramos o solvente como um meio contínuo e homogêneo, assumirmos que suas interações eletrostáticas com o soluto não dependem da estrutura molecular do solvente e que o meio dielétrico responde de forma linear e uniforme em todos os pontos fora da cavidade definida para o soluto, o que tem como consequência a descrição imprecisa do comportamento do solvente nas primeiras camadas de solvatação (MARENICH, 2009).

Logo, para atingir resultados mais próximos da realidade deve-se levar em consideração não somente os efeitos das interações eletrostáticas de curto e longo alcance, mas também os efeitos não eletrostáticos como a cavitação, dispersão e os efeitos estruturais do solvente diante da interação (MARENICH, 2009).

Modelos que derivam do PCM são responsáveis por complementar a descrição da interação soluto-solvente utilizando destes termos não-eletrostáticos que não são considerados pelo PCM. Dentre os modelos que levam em consideração tais termos podemos citar o SMD

(Solvation Model based on Density ou Modelo de Solvatação Baseado na Densidade), (SCALMANI, 2010).

1.3.4 O uso do SMD na determinação da ΔG_{solv}

No presente trabalho, os cálculos de solvatação implícita foram realizados a partir do SMD. O modelo de solvatação baseado na densidade que, como o nome sugere, determina a ΔG_{solv} a partir das interações entre o soluto, neste caso representado por uma densidade de carga sem que haja a definição da carga parcial de cada átomo de sua estrutura, e a representação implícita do solvente na forma de um meio dielétrico contínuo – considerando a ε do solvente (MARENICH, 2009).

No SMD, a molécula a ser analisada é representada como uma cavidade formada pela sobreposição de esferas centradas em um núcleo atômico fixo, circundada pelo meio dielétrico que simula o solvente. A definição de tais cavidades depende da geometria do soluto e do número atômico dos átomos que o constituem – que é associado a o raio de van der Waals, como veremos adiante na equação (12).

A energia livre de solvatação determinada pelo SMD é dada a partir de três componentes:

$$\Delta G_{\mathrm{solv}} = \Delta G_{\mathrm{EP}} + G_{\mathrm{CDS}} + 1{,}89\,\mathrm{kcal\,mol^{-1}} \tag{12}$$

O primeiro termo, ΔG_{EP}, corresponde ao componente eletrostáticos da energia livre (EP - Electronic, Polarization), sendo equivalente à diferença das energias totais da estrutura em solução e em fase gasosa. Em outras palavras, ΔG_{EP} corresponde a variação de energia envolvida no processo de solvatação e pode ser descrita como

$$\Delta G_{EP} = \langle \Psi | H^{(0)} - \frac{e}{2}\varphi | \Psi \rangle + \frac{e}{2}\sum_{k} Z_k \varphi_k - \langle \Psi^{(0)} | H^{(0)} | \Psi^{(0)} \rangle \tag{13}$$

onde e é a unidade atômica de carga, φ_k é o campo de reação (potencial eletrostático gerado pela polarização do meio dielétrico contínuo e pela polarização do soluto) do átomo k, Z_k o número atômico do átomo k, $H^{(0)}$ e $\Psi^{(0)}$ são o Hamiltoniano eletrônico do soluto e a função de onda eletrônica na fase gasosa, respectivamente, e Ψ é a função de onda eletrônica polarizada do soluto em solução.

Já o segundo termo, G_{CDS}, se relaciona às contribuições advindas das interações de curto alcance entre as moléculas do soluto e do solvente. São os componentes não eletrostáticos da ΔG_{solv} sendo eles os efeitos da cavitação, mudanças na dispersão de energia e possíveis mudanças na estrutura local do solvente. Formalmente, a G_{CDS} é a soma de termos que são proporcionais à superfície acessível ao solvente de cada átomo do soluto, sendo dada por

$$G_{\mathrm{CDS}} = \sum_{k}^{\mathrm{atomos}} \sigma_k A_k(R,\ \{R_{Z_k} + r_s\}) + \sigma^{[M]} \sum_{k}^{\mathrm{atomos}} A_k(R,\ \{R_{Z_k} + r_s\}) \tag{14}$$

onde σ_k e $\sigma^{[M]}$ são, respectivamente, a tensão da superfície atômica do átomo k e a tensão da superfície molecular, e A_k é a superfície acessível ao solvente, que por sua vez depende da geometria R e dos valores R_{Zk} que são os raios de van der Waals de todos os átomos da molécula e r_s que corresponde ao raio do solvente.

Na equação (12) ainda temos a constante 1,89 kcal mol^{-1} que no caso não devemos levar em conta para os fins deste trabalho, já que remete a energia relacionada a conversão das concentrações da fase gasosa para a solução. No pacote ORCA 6.0.1, utilizado aqui, o SMD considera a mesma concentração para ambas as fases (1 mol L^{-1}), portanto não há necessidade de considerá-lo. O termo deve ser usado apenas quando trabalhamos com as concentrações das fases líquidas em unidades de mol L^{-1} e em unidades de atm para a fase gasosa (MARENICH, 2009; NESSE, 2025).

A equação (14) é o que permite a inclusão da contribuição energética causada pela polarização do solvente pelo soluto à ΔG_{solv}, bem como as distorções causadas à estrutura molecular do soluto devido aos mesmos efeitos.

Para além do tratamento do solvente de forma “simplificada”, podemos utilizar de outros recursos disponíveis dentro da área computacional para realizar análises mais efetivas de propriedades moleculares.

Alguns métodos podem ser aplicados em conjunto ao SMD e outros modelos de solvatação implícita para tornar ainda mais efetivo o estudo da influência do solvente sobre a estrutura molecular e energia. Dentre as abordagens computacionais mais tradicionais e baseada em funções de onda, temos o método de Hartree-Fock (HF), que nos oferece soluções

aproximadas para a equação de Schrödinger – equação fundamental da mecânica quântica que descreve um sistema químico (MORGON, 2007 ; ORIO, 2009), dada por

$$H\Phi = E\Phi \tag{15}$$

$$H = -\sum_{i=1}^{N} \frac{\hbar^2}{2m}\nabla_i^2 - \sum_{i=1}^{N}\sum_{A=1}^{M} \frac{Z_A e^2}{4\pi\epsilon_0 r_{iA}} + \sum_{i=1}^{N}\sum_{j>i}^{N} \frac{e^2}{4\pi\epsilon_0 r_{ij}} \tag{16}$$

onde *m* é a massa do elétron, Z_A o número atômico do núcleo A, r_{ij} a distância entre os elétrons *i* e *j,* e r_{iA} a distância entre o elétron *i* e o núcleo *A*, *N* a quantidade de elétrons do sistema e *M* a quantidade de núcleos.

Considerando o sistema de unidades atômicas, onde a distância é dada em raios Bohr e a energia em hartree, o Hamiltoniano eletrônico pode ser reescrito como

$$H = -\sum_{i=1}^{N} \frac{1}{2}\nabla_i^2 - \sum_{i=1}^{N}\sum_{A=1}^{M} \frac{Z_A}{r_{iA}} + \sum_{i=1}^{N}\sum_{j>1}^{N} \frac{1}{r_{ij}} \tag{17}$$

O método HF assume que a função de onda exata de um sistema com *N* elétrons pode ser aproximada por um único determinante de Slater de *N* spin-orbitais, a partir disso, podemos derivar um conjunto de *N* equações para os *N* spins-orbitais. A solução dessas equações produz a função de onda de Hartree-Fock e a energia do sistema, que são aproximações com valores superiores às funções de onda e energias exatas (ORIO, 2009). A aproximação de HF é dada por

$$\hat{f}\phi_i = \epsilon_i\phi_i \tag{18}$$

Onde $\hat{f}$ é o operador de Fock, responsável por descrever a energia de um elétron do sistema a partir da contribuição da energia cinética, da atração entre o elétron e o núcleo atômico $\hat{h}(i)$ e da repulsão Coulombiana *v*(*i, j*).

$$\hat{h}(i) = -\frac{1}{2}\nabla_i^2 - \sum_A \frac{Z_A}{r_{iA}} \tag{19}$$

$$v(i,j) = \frac{1}{r_{ij}} \tag{20}$$

De modo que o hamiltoniano eletrônico aproximado, $\hat{H}_{el}$, pode ser descrito como

$$\hat{H}_{el} = \sum_{i} \hat{h}(i) + \sum_{i<j} v(i,j) \tag{21}$$

Apesar de muito utilizado e consolidado, uma das principais desvantagens do método HF é a forma como ele retrata os elétrons. Nele não é considerado nenhum tipo de correlação eletrônica dinâmica (repulsão elétron-elétron), de forma que o movimento dos elétrons é tido como independente, o que gera uma representação imprecisa das interações de dispersão, comprimentos de ligação muito curtos e previsão inadequada de várias outras propriedades moleculares.(ORIO, 2009; GROSS, 1993; PRASAD, 2022).

Ademais, o custo computacional e performance de cálculos feitos utilizando de HF depende fortemente da escolha do conjunto de bases, sendo que o custo computacional escala exponencialmente de acordo com a quantidade de funções que irão descrever o sistema. Mesmo que conjuntos de base *double-ζ* como o 6-31G, nem mesmo quando aplicados a sistemas grandes, não exijam um alto custo computacional quando aplicados com HF, é necessário mitigar os prejuízos causados pela desconsideração da correlação eletrônica (PRASAD, 2022).

A fim de suprir essas dificuldades encontradas no método HF, na década de 1960 deu-se início ao desenvolvimento da chamada Teoria do Funcional de Densidade (DFT - *Density Functional Theory*). A DFT busca contornar tanto o problema da correlação eletrônica do método HF, quanto o custo computacional da aplicação de métodos pós-HF que consideram essas repulsões eletrônicas, sendo isso feito na DFT pela substituição do tratamento individual de cada função de onda do sistema pela sua densidade eletrônica.

Ou seja, enquanto o método HF trata a função de onda de N elétrons de um sistema depende de $3N$ variáveis (coordenadas x,y e z de cada elétron), na DFT a densidade é uma função de apenas três variáveis, de forma que o problema de encontrar uma solução para a equação de Schröedinger para muitos elétrons é substituído pela tentativa de determinar um funcional de densidade $E_{xc}[n(r)]$ que descreva de forma suficientemente acurada o sistema, considerando a correlação/interação entre os seus elétrons e possibilitando a resolução da equação de Schröedinger na sua forma para um único elétron (GROSS, 1993; MORGON, 2007; ORIO, 2009; LEE, 2011).

Desta maneira, temos que o funcional de densidade será dado por

$$E_{xc}[n(r)] = \int n(r)\epsilon_{xc}(n(r))dr \tag{22}$$

onde $\in_{xc}(n)$ é a energia de troca-correlação por partícula de um gás de elétrons uniforme de densidade n e $n(r)$ a distribuição de densidade (GROSS, 1993).

Ainda que o modelo contínuo polarizável (PCM) seja amplamente difundido, cálculos utilizando o modelo universal de solvatação baseada na densidade (SMD) têm se consolidado como a abordagem mais robusta para determinar variações de energia livre de solvatação ΔG_{solv} em fase líquida. A literatura recente demonstra que o conjunto DFT/SMD oferece um compromisso otimizado entre custo computacional e precisão para moléculas neutras, com erros médios absolutos sistemáticamente controlados (HUANG, 2023). Além disso, para sistemas mais complexos envolvendo ânions ou interações específicas soluto-solvente, abordagens modernas refinam esses dados através de modelos híbridos (discreto-contínuo) e correções termodinâmicas avançadas, superando limitações clássicas das parametrizações originais (PLIEGO JR., 2002)

Como dito na seção 1.3, a ΔG_{solv} pode ser associada com determinadas propriedades de uma molécula, incluindo o log *P*. Com base nisso, a aplicação da combinação DFT/SMD se mostra viável para a determinação deste parâmetro, incluindo para substâncias organofosforadas, como indicado pelos estudos que, de forma similar ao aqui proposto, buscavam determinar a lipofilicidade de OFs (VLAHOVIC, 2017; MAGOMEDOV; 2022).

A escolha do funcional de densidade a ser empregado, o X3LYP, teve como base outros estudos em que a DFT foi aplicada com diversas finalidades, desde compreender a interação molecular entre OFs e a acetilcolinesterase, estudos teóricos da reatividade de OFs com haloalcanos, desenvolvimento de materiais capazes de adsorver OFs, elaboração de mecanismos de aminólise e hidrólise de paration metílico, no desenvolvimento de um modelo de previsão da DL_{50} (dose letal) de OFs, além do já citado uso para a predição da lipofilicidade destas substâncias. Na maioria destes estudos foram utilizados os funcionais B3LYP, PBE0, ωB97x e seus derivados, que apresentaram um bom desempenho em descrever propriedades de organofosforados (ANDOLPHO, 2024; BARHOUMI; 2021; CHANG, 2024; CHEN, 2021; RANGEL-PEÑA, 2023).

Dentre os funcionais citados, o B3LYP é um dos mais empregados em cálculos computacionais envolvendo organofosforados, demonstrando um bom desempenho na determinação de geometrias. Aqui optou-se por utilizar o X3LYP que, apesar de possuir um custo computacional ligeiramente mais elevado que seu predecessor, possui melhor desempenho em relação à sua precisão devido a sua melhor capacidade de descrever fenômenos intramoleculares como ligações de hidrogênio e interações de van der Waals (XU, 2004). A escolha dos conjuntos de bases empregadas nos cálculos também se baseou no mesmo critério.

2 OBJETIVOS

A necessidade de desenvolver um modelo preditivo para o log *P* de organofosforados (OFs) reside na importância crítica desta propriedade físico-química para a compreensão do comportamento dessas espécies químicas no ambiente e em organismos vivos. Por se tratar de um fator determinante para a solubilidade, seu conhecimento é essencial para o estudo de substâncias de grande interesse ambiental e toxicológico.

A determinação experimental do log *P* de OFs é dificultada por alguns fatores, dentre eles os riscos à saúde do experimentador envolvidos com o contato direto com essas substâncias e a inevitável produção de resíduos contendo os OFs, que por sua vez necessitam de um tratamento e descarte ambientalmente correto.

Métodos preditivos existentes como os baseados na QSAR ou QSPR, empregados em ferramentas como o EPI Suite™, demonstram limitações na precisão e exatidão. Como comentado, na literatura encontramos o emprego de cálculos *ab initio* apenas na determinação de organofosforados com a finalidade de estabelecer um método computacional adequado para esta categoria de compostos (MAGOMEDOV, 2022; VLAHOVIC, 2017).

Diante dessas lacunas e imprecisões, neste trabalho, temos como objetivo não somente realizar a determinação do log *P* de um catálogo de triésteres de fosfato por meio de cálculos *ab initio* (uso da DFT e do SMD), mas também evidenciar a correlação estrutura-propriedade destas substâncias e, a partir disso, elaborar um modelo linear capaz de estimar o logaritmo do coeficiente de partição de triésteres arilfosforilados.

Além da toxicidade relacionada a subclasse aqui estudada, a escolha do catálogo de organofosfatos teve como principal critério a existência de pelo menos um grupo fenila em sua estrutura, que, devido ao seu caráter apolar, confere aos triésteres arilfosforilados maior lipofilicidade quando comparados à outras subclasses de organofosforados. Tal critério possibilitou a inclusão de estruturas de menor lipofilicidade, como o fosfato de dimetil fenila (log P = 1,22) até as consideradas de alta lipofilicidade, como o fosfato de 4-cumilfenil difenila (log P = 6,10).

A correlação aqui foi realizada a partir da proposição de uma relação de proporcionalidade entre as ΔG_{solv} organofosfatos em ambos os solventes, variável determinada computacionalmente, e os valores experimentais de seus respectivos log *P* encontrados na literatura.

2.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Ressaltar a escassez e discordância de dados experimentais de log *P* de substâncias potencialmente tóxicas ao ambiente e seres vivos, no caso os triésteres de fosfato.
- Elaboração de um modelo linear capaz de relacionar de forma assertiva a ΔG_{solv} com o log *P* de substâncias arilfosforiladas ainda não avaliadas experimentalmente.
- Validação do modelo linear elaborado a partir da determinação do log *P* de triésteres de fosfato que não compõem o modelo.
- Comparação da eficiência em se obter os valores de log *P* previstos pela regressão linear com os valores teóricos disponíveis no pacote EPI Suite - EPA.

3 MÉTODO COMPUTACIONAL

3.1 log *P* EXPERIMENTAL

Para a construção de um modelo linear, foram retirados da literatura os valores experimentais do coeficiente de 20 triésteres arílicos de fosfato, escolha inspirada nos agrotóxicos mais tóxicos dessa classe, que associam maior lipofilicidade e efeito inibitório da AChE. Os dados encontrados foram determinados por meio de diferentes métodos experimentais incluindo o já padronizado pela OCDE (Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Econômico) no protocolo 107 (1995), o método de agitação de frasco (shake flask method), seguido de determinação por Cromatografia Líquida de Alta Eficiência de Fase Reversa (RP-HPLC) ou Cromatografia a Gás Acoplada à Espectroscopia de Massas (GC-MS), capazes de reproduzir em triplicata, resultados dentro de uma faixa de ± 0,3 unidades de log (CAPELLI, 2015)

Durante a pesquisa por estes valores na literatura, observou-se divergência na magnitude dos log *P* para um mesmo triéster (Tabela A2 do apêndice) o que tornou necessário em alguns casos utilizar as médias do logaritmo dos coeficientes de partição encontrados na literatura ($\langle \log P \rangle$).

3.2 OTIMIZAÇÃO DAS GEOMETRIAS

A partir do catálogo de triésteres arilfosforilados, foi realizada a correlação entre o log *P* experimental dessas substâncias com os valores computacionais de suas respectivas variações de energias livres de solvatação (ΔG_{solv}) através da relação apresentada anteriormente na seção 1.3 por meio da equação (5).

$$\log P \propto \frac{\Delta G_{\text{solv(O)}}}{\Delta G_{\text{solv(A)}}}$$

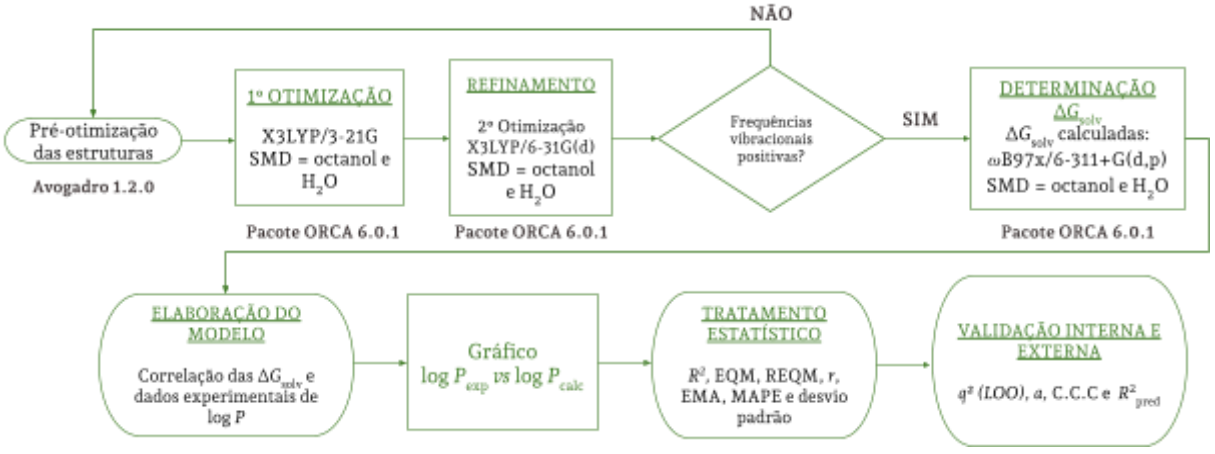
As estruturas 3D dos organofosforados utilizados para elaborar o modelo foram obtidas no banco de dados PubChem, seguidos de uma pré-otimização por meio dos campos de força UFF (RAPPÉ, 1992), GAFF (WANG, 2004) e MMFF94s (HALGREN, 1996), disponíveis no pacote Avogadro versão 1.2.0 (HANWELL, 2012), desta maneira tendo acesso as coordenadas internas (Z-matrix) de cada um dos organofosforados.

As geometrias mais estáveis dos triésteres foram determinados via primeiros princípios no pacote ORCA 6.0.1, disponibilizado pelo Núcleo de Computação Científica da Universidade Estadual Paulista (NCC/GridUNESP) sob o Projeto "Estudo teórico de processos biologicamente relevantes e sistemas químicos relacionados à química supramolecular com aplicações nas áreas ambiental e tecnológica", usando dois níveis de teoria.

Primeiramente, realizou-se cálculos a um nível de teoria mais modesto, o X3LYP/3-21G (XU, 2004; BINKLEY, 1980) a fim de obter uma conformação de menor energia para as moléculas em cada um dos solventes aqui estudados. Em seguida, utilizando as coordenadas obtidas na primeira otimização, repetiu-se o mesmo processo porém fazendo-se o uso de um nível de teoria mais preciso, o X3LYP/6-31G(d) (XU, 2004; HEHRE, 1972), a fim de realizar um "refinamento" das estruturas. Foi tomada como critério para avaliar o sucesso da otimização das geometrias de cada um dos triésteres, em ambos os solventes, a ausência de frequências imaginárias (negativas) na análise da hessiana.

Após confirmada a otimização e o "refinamento" de todo o catálogo, as energias de solvatação foram determinadas usando o modelo de solvatação baseado em densidade (SMD), fazendo uso de um funcional de densidade e um conjunto de bases ainda mais robusto e preciso do que os utilizados nas etapas de otimização, nesse caso o ωB97x/6-311+G(d,p) (CHAI, 2008; KRISHNAN, 1980). As variações das energias livres de solvatação das 20 moléculas em ambos os solventes foram assim determinadas e empregadas na construção do modelo.

Para melhor compreensão da execução desta etapa, temos a seguir um fluxograma:



Os cabeçalhos dos arquivos de entrada (.inp) utilizados nas otimizações e determinações das ΔG_{solv} se encontram no material suplementar deste trabalho.

Devido a complexidade estrutural e conformacional de algumas moléculas em específico, como o fosfato de dimetil fenila (CAS 10113-28-7), o fosfato de 4-cumilfenil difenila (CAS 34364-42-6) e os isômeros do *orto e meta* do fosfato de tricresila (CAS 78-30-2 e 563-04-2), antes do emprego dos cálculos quânticos, foram realizadas explorações e amostragem de conformação utilizando o pacote CREST 3.0.2 (Conformer-Rotamer Ensemble Sampling Tool based on the xTB methods) limitando a busca por confôrmeros à uma faixa de até 6 kcal mol^{-1} em relação ao confôrmero de menor energia e simulando de forma implícita através do *Analytical Linearized Poisson-Boltzmann* (alpb), tanto o meio aquoso quanto o orgânico (PRACHT, 2024).

Após a busca conformacional, as quatro estruturas passaram pelas etapas presentes no fluxograma anterior.

3.4 ANÁLISE GRÁFICA E ESTATÍSTICA DOS DADOS

Por meio do pacote R 4.5.1 (Rpy2), foi possível determinar os parâmetros do ajuste linear, e assim obter a equação proposta para a predição do logaritmo do coeficiente de partição.

Para determinar a precisão e exatidão do modelo, e mensurar seu desempenho diante das predições do EPI Suite™, foram utilizadas métricas estatísticas aplicadas recorrentemente para a análise de regressões lineares, sendo elas: o coeficiente de determinação (R^2) e o coeficiente de correlação de Pearson (r) para definir o quão correlacionável são os dados estimados com os valores experimentais;

$$R^2 = 1 - \frac{\sum(y_i - \hat{y}_i)^2}{\sum(y_i - \bar{y})^2} \tag{23}$$

$$r = \frac{\sum(x_i - \bar{x})(y_i - \bar{y})}{\sqrt{\sum(x_i - \bar{x})^2 \sum(y_i - \bar{y})^2}} \tag{24}$$

o erro quadrático médio (EQM), a raiz do erro quadrático médio (REQM), o erro médio absoluto (EMA) e o erro percentual absoluto médio (MAPE) a fim de observar o quão próximas as predições se encontram dos valores experimentais

$$EQM = \frac{1}{n}\sum_{i=1}^{n}(y_i - \hat{y}_i)^2 \tag{25}$$

$$REQM = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^{n}(y_i - \hat{y}_i)^2}{n}} \tag{26}$$

$$EMA = \frac{1}{n}\sum_{i=1}^{n}|y_i - \hat{y}_i| \tag{27}$$

$$MAPE = 100 * \frac{1}{n}\sum_{i=1}^{n}|\frac{y_i - \hat{y}_i}{y_i}| \tag{28}$$

e o desvio padrão (σ) para observar o quão próximo da média dos log P_{calc} se encontram as predições individualmente.

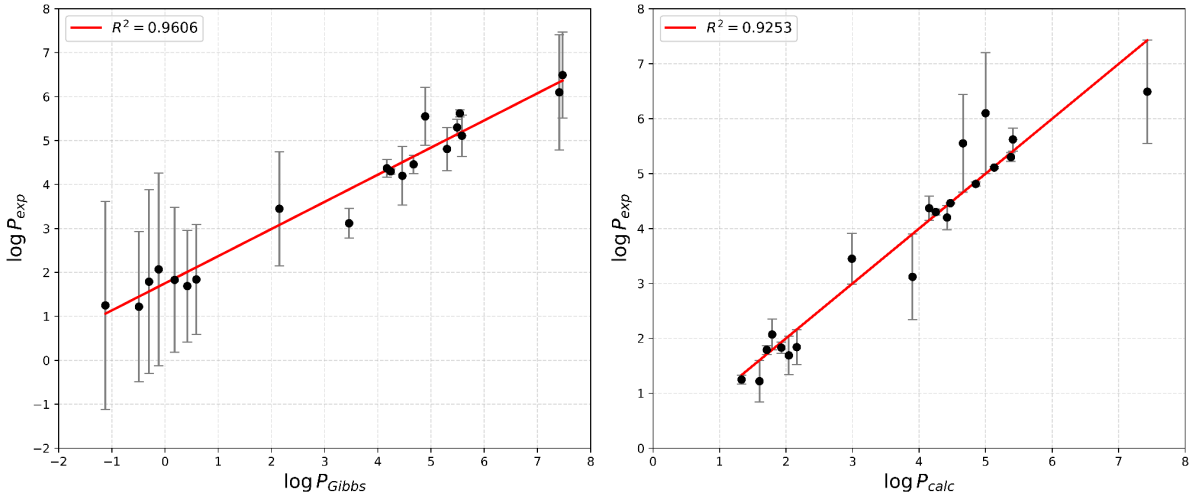
$$\sigma = \sqrt{\frac{\sum(y_i - \bar{y})^2}{n}} \tag{29}$$

4 RESULTADOS

4.1 MODELO LINEAR *vs* EQUAÇÃO DE GIBBS

Após as duas etapas de otimização e da determinação da variação das energias livres de solvatação, as estruturas foram visualizadas no pacote Avogadro 1.2.0 (HANWELL, 2012) para certificar que as conformações obtidas após as otimizações não apresentassem alterações estruturais drásticas e sem sentido físico (como por exemplo a sobreposição de átomos) em relação às conformações iniciais retiradas do Pubchem. Os arquivos de saída referentes aos cálculos de solvatação foram conferidos manualmente, observando se o pacote ORCA 6.0.1 (NESSE, 2025) executou normalmente os cálculos e assim obtidas as ΔG_{solv} de cada triéster de fosfato em ambos os solventes utilizados para determinar o quociente da divisão da variação da energia livre de solvatação em octanol e água ($\Delta G_{solv(O/A)}$). Na Tabela 2 encontramos os valores de log P_{exp} e os resultados do log P_{calc} de todas as estruturas utilizadas na construção do modelo, bem como a $\Delta G_{solv(O/A)}$.

Gráfico 1 – Gráfico (a): log P_{exp} em função do log P_{Gibbs}, com R^2 = 0,9606, coeficientes angular a = 0,6177 e linear b = 1,7520;Gráfico (b): log P_{exp} em função do log P_{calc} com R^2 = 0,9523, coeficientes angular a = 0,9991 e linear b = 0,0019.



(a) (b)

Fonte: Autor - R 4.5.1 - Rpy2.

Com tais dados, foi elaborado o gráfico da Figura A3 que consta no apêndice deste trabalho, e a partir da regressão linear foi encontrada a equação (30) como uma proposta de modelo de Gibbs-Bezerra-Lima (GBL) para a predição do log P dos triésteres arilfosforilados.

$$\log P_{\text{calc}} = 5,599\Delta G_{\text{solv(O/A)}} - 3,758 \tag{30}$$

Com a equação (30) fez-se a determinação dos coeficientes preditos pelo modelo (log P_{calc}), a fim de utilizá-los na análise estatística em comparação com os valores de log P_{exp}.

Tabela 2 – Catálogo de triésteres de fosfato utilizados para a construção da regressão linear, com suas respectivas $\Delta G_{solv(O/A)}$, coeficientes de partição octanol/água (log P_{exp}); coeficientes preditos pelo modelo (log P_{calc}) e utilizando a equação de Gibbs (log P_{Gibbs}) juntamente com seus erros absolutos.

Número CAS	Nome	$\Delta G_{solv(O/A)}$	log P_{exp}	log P_{calc}	log P_{Gibbs}
78-32-0	Fosfato de tri-*p*-cresila	1,537	4,81*	4,85 ± 0,04	5,30 ± 0,49
115-86-6	Fosfato de trifenila	1,413	4,37*	4,15 ± 0,22	4,17 ± 0,20
311-45-5	Paraoxon	0,977	1,79*	1,71 ± 0,08	-0,30 ± 2,09
1241-94-7	Fosfato de 2-etil-hexil difenila	1,503	5,55*	4,66 ± 0,89	4,89 ± 0,66
26444-49-5	Fosfato de cresil difenila	1,470	4,46*	4,47 ± 0,01	4,67 ± 0,21
981-40-8	Fosfato de t-butilfenil difenila	1,587	5,11*	5,13 ± 0,02	5,58 ± 0,47
2752-95-6	Fosfato de butil difenila	1,430	4,30*	4,25 ± 0,05	4,24 ± 0,06
3862-12-2	Fosfato de tris(2,4-xilenila)	1,638	5,62*	5,41 ± 0,21	5,54 ± 0,08
34364-42-6	Fosfato de 4-cumilfenil difenila	1,564	6,10	5,00 ± 1,10	7,41 ± 1,31
64532-94-1	Fosfato de isopropilfenil difenila	1,631	5,30	5,38 ± 0,08	5,49 ± 0,19
950-35-6	Paraoxon metílico	0,908	1,25*	1,33 ± 0,08	-1,12 ± 2,37
962-58-3	Diazoxon	0,992	2,07	1,79 ± 0,28	-0,12 ± 2,19
2255-15-4	Cloroxon	1,015	1,83	1,93 ± 0,10	0,18 ± 1,65
2255-17-6	Fenitroxon	1,035	1,69	2,04 ± 0,35	0,42 ± 1,27
10113-28-7	Fosfato de dimetil fenila	0,957	1,22	1,60 ± 0,38	-0,49 ± 1,71
17650-76-9	Dicaptonoxon	1,058	1,84	2,16 ± 0,32	0,59 ± 1,25
18708-86-6	(E) - Clorfenvinfós	1,460	3,79*	4,42 ± 0,22	4,46 ± 0,67
22248-79-9	Tetraclorvinfós	1,205	3,45*	2,99 ± 0,46	2,15 ± 1,30
2274-67-1	Dimetilvinfós	1,368	3,12	3,90 ± 0,78	3,46 ± 0,34
36519-00-3	Fosdifen	1,997	6,49	7,43 ± 0,94	7,47 ± 0,98

*Valores referentes às médias de log *P* encontrados na literatura. Todos os valores de log P_{exp} utilizados para a construção do modelo se encontram na Tabela A2 do Apêndice.
Fonte: Autor.

Neste trabalho, como mencionado anteriormente, foi proposta a utilização de uma relação de proporcionalidade para determinar o log *P* dos triésteres. Na literatura, inclusive na documentação do pacote ORCA 6.0.1, tradicionalmente a associação do log *P* com a ΔG_{solv} é efetuada a partir da equação (8) de Gibbs para o equilíbrio (MAGOMEDOV, 2022; VLAHOVIC, 2017; MARENICH, 2009; NESSE, 2025).

$$\log P = -\frac{(\Delta G_{\text{solv(O)}} - \Delta G_{\text{solv(A)}})}{2.303RT} \tag{8}$$

Para se certificar que a proposta aqui feita é válida e de eficiência igual ou superior a forma tradicional de se determinar o log *P* empregando cálculos de solvatação implícita, fez-se a comparação das métricas estatísticas do log P_{calc} e o log P_{Gibbs} determinado através da equação (8).

Visto que a eficiência em prever a lipofilicidade em cada uma das formas aqui analisadas depende da exatidão e precisão, foram estudadas algumas das métricas mais relevantes para a análise de regressões lineares, como o coeficiente de determinação (R^2), o erro quadrático médio (EQM), a raiz do erro quadrático médio (REQM), o erro médio absoluto (EMA), o coeficiente de correlação de Pearson (r), o erro percentual absoluto médio (MAPE) e o desvio padrão (σ).

Tabela 3 – Dados da análise do desempenho do modelo em estimar o log P_{calc} de triésteres de arilfosforilados e dos coeficientes determinados com a equação de Gibbs.

	R^2	r	EQM	REQM	EMA	σ_{calc}*	MAPE
Modelo GBL	0,9253	0,962	0,216	0,465	0,331	1,638	10,21%
Gibbs	0,9606	0,980	1,459	1,208	0,888	2,700	46,19%

*Desvio padrão dos valores preditos.
Fonte: Autor.

A partir das métricas estatísticas nota-se que houve um melhor desempenho no que diz respeito à correlação de dados experimentais e teóricos para a forma tradicional de se determinar o log *P*, apresentando um R^2 = 0,9606 diante do R^2 = 0,9254 determinado para o modelo proposto, indicando um melhor ajuste dos dados experimentais com o os valores de log *P* determinados com a equação de Gibbs.

O mesmo padrão foi observado para o coeficiente de correlação de Pearson, r = 0,980 para a regressão feita com a equação de Gibbs e r = 0,962 para o conjunto de dados obtidos a

partir da relação de proporcionalidade. O *r* representa o quanto os dados preditos são correlacionáveis com os dados observados experimentalmente. A intensidade da correlação é dada entre valores de -1 e 1, onde -1 indica uma correlação negativa perfeita entre as variáveis do eixo *x* e *y* de uma regressão linear, 1 uma correlação positiva perfeita e 0 que não há correlação alguma entre as variáveis.

Para um modelo preditivo de uma propriedade físico-química de interesse de diversas áreas, é necessário que tenhamos um bom ajuste dos dados preditos aos experimentais, ou seja, espera-se que métricas como R^2 e *r* tenham valores o mais próximo de 1 possível. Na literatura também encontramos que, para modelos baseados em QSPR/QSAR, valores de $R^2 >$ 0,9000 são tidos como satisfatórios. Para o modelo proposto foi observada uma forte correlação (r = 0,962), ainda que ligeiramente menor que a registrada pelo gráfico log P_{exp} *vs* log P_{Gibbs}. Sendo assim, os valores de $R^2 >$ 0,9000, e o *r* acima de 0,900 indicam que há uma forte correlação entre os valores preditos de ambas as maneiras com os dados experimentais (BUCCHIANICO, 2007; LV, 2024; VEERASAMY, 2011).

No entanto, mesmo que com altos valores de ambas as métricas, a utilidade prática dos modelos e a precisão de suas predições não são descritas apenas pelo R^2 e *r* (ALEXANDER, 2015). Apesar de serem métricas muito úteis para a análise de regressões lineares, apenas qualificam e quantificam a intensidade da associação linear, sem prover informações sobre as predições em si.

Devido a isso, foram avaliadas a precisão e exatidão das duas formas de predição – aqui mensuradas a partir do desvio padrão (σ), do REQM e EMA – tendo o modelo baseado na relação log $P \propto \Delta G_{solv(O/A)}$ apresentado um melhor desempenho para todas as métricas analisadas. Observa-se que o desvio padrão referente ao modelo apresentou um valor 1,062 unidades de log a menos que o referente aos dados determinados com a equação de Gibbs, indicando que o modelo uma menor dispersão na predição dos valores de log P_{calc} em torno da média do mesmo conjunto de dados, e consequentemente uma maior consistências em suas predições em relação ao método tradicionalmente utilizado.

Para o EMA e REQM, o modelo também apresentou valores menores, 0,331 e 0,465 diante de 0,888 e 1,208 para a forma usual de predição do log *P*. A análise destes resultados nos indica que o modelo preditivo apresenta um desempenho substancialmente melhor, tendo em média erros absolutos e quadráticos menores, apontando que as predições feitas

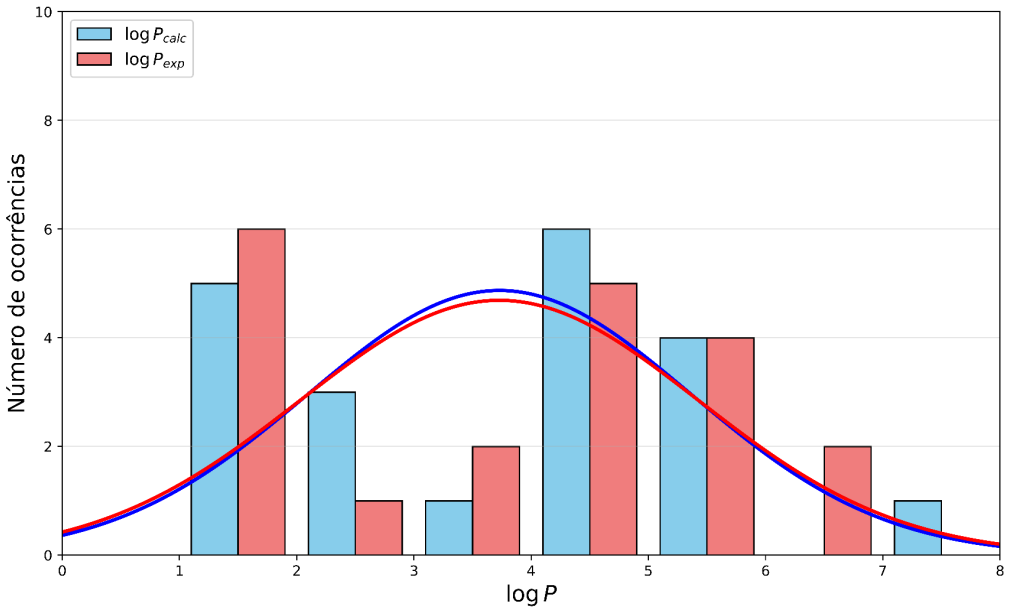
individualmente se encontram mais próximas dos valores experimentais do que as determinadas pela equação de Gibbs.

Em suma, a relação de proporcionalidade $\log P_{calc} \propto \Delta G_{solv(O/A)}$ se mostrou promissora (apesar de ter uma correlação ligeiramente menor), evidenciando a possibilidade de usá-la para a elaboração de um modelo preditivo do log P de triésteres arilfosforilados. Na seção seguinte temos uma análise mais detalhada em relação às métricas estatísticas da correlação.

4.2 ANÁLISE DE DESEMPENHO DO MODELO LINEAR

Baseando-se na amplitude dos valores de log P_{exp} (5,27 unidades de log) temos que o σ_{calc} = 1,638 corresponde a 31,08% da extensão dos dados experimentais. Um dos aspectos que podemos levar em consideração para tal valor do desvio padrão é que esta métrica indica como os valores preditos se distanciam da sua própria média aritmética do conjunto de dados correspondente. Neste caso temos uma média de 3,730 para o log P_{calc} e algumas predições que se distanciam significativamente deste valor, como podemos observar na Tabela 2 e na distribuição gaussiana dos dados preditos (em azul) representada no Gráfico 2.

Gráfico 2 – Histograma e distribuição Gaussiana dos valores de log P_{calc} (azul) em torno da média do conjunto de dados calculados (μ_{calc} = 3,730) e log P_{exp} (vermelho) em torno da média do conjunto de dados experimentais (μ_{exp} = 3,729).



Fonte: autor, 2025 - Matplotlib.

Observamos que 6 triésteres com valores de log P_{calc} na faixa de 4 e 5 unidades de log (correspondendo a 30% do total de estruturas usadas na elaboração do modelo), se encontram próximos da média observada, enquanto 5 estruturas estão distribuídas em valores entre 1 e 2 unidades de log (25%) e 4 triésteres entre 5 e 6 unidades de log (20%). Portanto, havendo uma pequena quantidade de estruturas compondo o modelo e boa parte delas possuindo seus coeficientes de partição concentrados em regiões mais distantes da média, é esperado que o desvio padrão tenha um alto valor.

Também é válida a análise do desvio dos valores experimentais usados aqui e sua comparação com o desvio padrão do log P_{calc}. No Gráfico 2, em vermelho, se encontra a distribuição gaussiana dos valores de log P_{exp}, onde temos um valor médio de 3,729 unidades de log e um σ_{exp} = 1,702, o que mostra uma dispersão ligeiramente maior entre os dados experimentais quando comparados com o conjunto de dados computacionais, mas ainda assim próximos, demonstrando que o valor de σ = 1,638 referente ao log P_{calc} é coerente e levanta indícios de que o modelo é capaz de realizar as predições de forma consistente.

O EMA, uma grandeza menos sensível a valores altos, nos indica um erro médio relativamente pequeno, 0,331 unidades de log (correspondente a 6,28% da amplitude dos dados experimentais). Como o objetivo deste trabalho é determinar o log *P* da forma mais precisa e exata possível, é crucial que leve-se em conta o peso de grandes erros sobre a regressão. Com isso em mente, temos que a análise do desempenho será mais efetiva se dermos um maior peso aos valores de log P_{calc} mais discrepantes observados na construção do Gráfico 1b.

Por ser uma métrica quadrática e mais sensível à variação entre os valores preditos e experimentais, o REQM pode desempenhar esse papel desejado. O REQM calculado para modelo foi de 0,465 unidades de log (8,82% da amplitude dos dados experimentais), não muito distante do erro médio absoluto, mas evidenciando que a presença de erros individuais de maior magnitude, como por exemplo para os fosfatos de 4-cumilfenil difenila e 2-etil-hexil difenila que tiveram uma diferença de 1,10 e 0,89 unidades de log em relação aos seus respectivos valores experimentais, influenciam diretamente na qualidade do ajuste linear e nas predições feitas a partir dele.

Já o MAPE sinaliza que, em média, o erro percentual de cada uma das predições em relação aos valores reais são de 10,21% para o modelo, enquanto para a equação de Gibbs temos o valor de 46,19%. No artigo *"Calculation of Lipophilicity of Organophosphate*

Pesticides Using Density Functional Theory" (MAGOMEDOV, 2022), onde são propostos 11 métodos para a determinação do log *P* com base na teoria do funcional de densidade (usando a equação de Gibbs), encontramos MAPEs que variam entre 20,88% e 48,36% dentre os métodos. Assim, conclui-se que o modelo QSPR desenvolvido a partir do método aqui aplicado é capaz de realizar predições do log *P* mais próximas dos valores reais para este conjunto de 20 moléculas, quando comparado com a forma tradicional de predição quando se aplica a DFT em conjunto com um modelo de solvatação implícita, mais ainda é necessário ressaltar que ao contrário do que foi realizado no artigo citado, aqui o estudo se restringiu a apenas uma subclasse de organofosforados, fator que também pode justificar o melhor desempenho aqui observado.

Desta forma, levando em consideração a amplitude dos dados experimentais e a escala logarítmica, em termos de exatidão e precisão o modelo se mostra promissor em estimar o log P_{calc}. Apesar do valor da dispersão de log P_{calc} em torno da sua média parecer elevado quando comparado com a amplitude dos dados experimentais, os dados teóricos apresentam uma tendência de dispersão ligeiramente menor que a dos dados experimentais (σ_{calc} = 1,638 e σ_{exp} = 1,702).

Devido à pequena quantidade de dados experimentais disponíveis na literatura para serem empregados na construção do modelo, foi realizada uma validação interna LOO (*leave-one-out*), onde $n - 1$ pares de dados (experimentais e teóricos) são utilizados para construir n modelos e, a partir da regressão linear de cada um deles, determinar o log P_{calc} do triéster de fosfato "excluído". O processo foi repetido $n = 20$ vezes, de modo que cada triéster foi "excluído" e testado.

Na literatura, encontramos que os critérios de validação para um modelo QSPR/QSAR em uma validação interna são: de que o $q^2 > 0,5$ (sendo q^2 o R^2 referente aos valores determinados pela validação LOO) e que o coeficiente angular (a) do gráfico log P_{exp} em função do log P_{calc} esteja no intervalo entre $0,85 \leq a \leq 1,15$ (ALEXANDER, 2015; ROY, 2009; VEERASAMY, 2011).

Na Tabela A4 e na Figura A3 do apêndice se encontram os resultados e o gráfico gerados a partir da validação interna LOO. A partir do gráfico foi determinado um q^2 = 0,9006, atendendo os critérios propostos para considerar o modelo válido. Além disso, no

Gráfico 1b também podemos observar um coeficiente angular de 0,9991 que confirma o bom desempenho do modelo na validação interna.

4.2.1 Validação com conjunto de dados externos

Quando trabalhamos com modelos preditivos baseados em QSPR, apenas a elaboração do modelo, a análise de suas próprias métricas estatísticas e a validação interna são bons indicativos de sua qualidade mas, muitas vezes, não o suficiente para confirmar a sua capacidade de generalização dos dados. Sendo assim, é necessário avaliar como o mesmo se comporta diante de um conjunto de dados externos para assegurar sua eficiência em generalizar os dados, simulando uma situação de uso real para a predição do log P_{calc}.

A validação externa é um dos principais métodos para checar a confiabilidade de um modelo preditivo baseado em QSAR ou QSPR (SHAYANFAR, 2022). Além das métricas estatísticas gerais utilizadas para avaliar o modelo, podemos empregar outras mais específicas destinadas justamente à verificação da capacidade do modelo em generalizar a descrição da propriedade, como por exemplo o coeficiente de correlação de concordância (CCC) e o coeficiente de determinação preditivo (R^2_{pred}).

Segundo Veerasamy (2011), para a realização de uma validação externa em casos de escassez de dados experimentais, são necessários no mínimo 5 compostos que sejam capazes de representar toda a amplitude dos valores experimentais utilizados na construção da regressão linear. Aqui foram utilizadas 9 novas estruturas de triésteres que não foram empregadas no ajuste linear e que possuem seus coeficientes de partição registrados na literatura.

Os OFs presentes na Tabela 4 tiveram os cálculos de solvatação executados seguindo o mesmo método empregado na construção do modelo. Os valores de log P_{calc} foram determinados a partir da equação (30) que descreve a dependência do log P_{calc} em função da $\Delta G_{solv(O/A)}$.

Tabela 4 – Triésteres de fosfato aplicados na validação externa, seus quocientes de ΔG_{solv}(O/A), coeficientes de partição octanol-água retirados da literatura (log P_{exp}) e os coeficientes preditos segundo a equação do modelo linear (log P_{calc})

Número CAS	Nome	$\Delta G_{solv(O/A)}$	log P_{exp}	log P_{calc}
115-89-9	Fosfato de difenil metila	1,138	3,10	2,61 ± 0,49
60763-39-5	Fosfato de difenil isopropila	1,372	3,98	3,92 ± 0,06
7292-21-5	Propafós	1,286	3,67	3,44± 0,23
76541-72-5	Mifobate	0,833	0,69	0,91 ± 0,22
29761-21-5	Fosfato de isodecil difenila	1,781	5,44	6,21± 0,77
55684-04-5	Fosfato de *p*-isopropilfenil difenila	1,550	5,70	4,95 ± 0,75
2528-36-1	Fosfato de dibutil fenila	1,581	4,27	5,09 ± 0,82
56803-37-3	Fosfato de tert-butilfenil difenila	1,524	4,94	4,77 ± 0,17
470-90-6	(Z) - Clorfenvinfós	1,282	3,79	3,42 ± 0,37

Fonte: autor.

Para a validação externa foram empregadas as mesmas métricas estatísticas anteriores, com exceção do coeficiente de determinação (R^2). Também foi elaborado o Gráfico 3 onde são destacados em vermelho os pontos que correspondem ao conjunto de triésteres empregados nesta etapa.

Nota-se que o conjunto de triésteres empregados na validação tiveram algumas métricas ligeiramente maiores que o próprio modelo linear.

Tabela 5 – métricas estatísticas utilizadas na validação do modelo a partir de um conjunto independente de triésteres de fosfato.

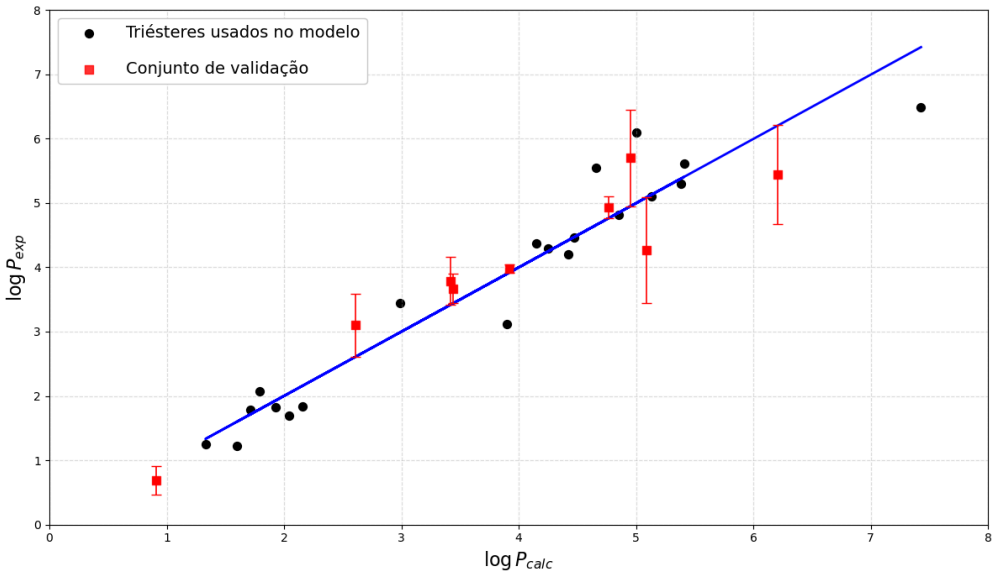
	r	**EQM**	**REQM**	**EMA**	***σ***
Validação	0,939	0,260	0,510	0,431	1,478
Modelo GBL	0,962	0,216	0,465	0,331	1,638

Fonte: Autor.

O REQM, que nos mostra que o erro médio de cada uma das previsões, gira em torno de ±0,510 unidades de log, valor próximo do encontrado para o conjunto de treinamento e correspondente a 9,68% da amplitude dos dados experimentais, o que indica uma boa

exatidão na determinação do log P_{calc} e percentualmente muito próximo do REQM encontrado para o modelo (8,82%).

Gráfico 3 – Gráfico da correlação estrutura-propriedade dos triésteres de fosfato com os pontos de validação do conjunto de OF independentes (em vermelho) e seus erros absolutos.

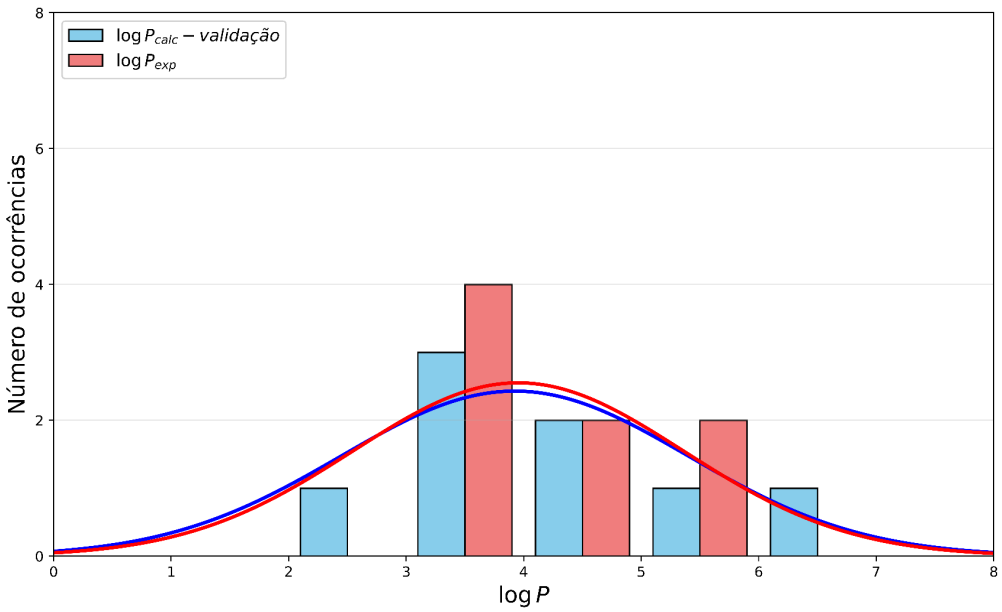


Fonte: autor, 2025 - Matplotlib.

O desvio padrão de $\sigma_{validação}$ = 1,478 se mostrou maior do que o referente aos valores experimentais do conjunto de validação, σ_{exp} = 1,407, indicando uma maior dispersão dos log P_{calc} do conjunto de validação em torno de sua média, mas ainda assim condizente, apontando que o modelo foi capaz de realizar as predições sem se distanciar significativamente dos erros e desvios associados à regressão linear.

Para melhor visualização e comparação dos desvios padrões de ambos os conjuntos de dados (validação e experimental), foi elaborada a distribuição gaussiana que consta no Gráfico 4.

Gráfico 4 – Histograma e distribuição Gaussiana dos valores de log P_{calc} (azul) em torno da média dos valores referentes ao conjunto de dados calculados (μ_{calc} = 3,924; σ_{calc} = 1,478) e log P_{exp} (vermelho) em torno da média dos valores experimentais utilizados na validação externa (μ_{exp} = 3,954; σ_{exp} = 1,407).



Fonte: autor, 2025 - Matplotlib.

Quanto ao coeficiente de correlação de concordância, que nos permite dizer o quão próximos são os resultados provenientes de dois modelos quando ambos são aplicados a um mesmo conjunto de dados, na literatura foi encontrado que para que um modelo seja considerado válido o CCC deve apresentar um valor > 0,800 quando aplicamos os dados referentes ao conjunto de validação à equação (24) (SHAYANFAR, 2022).

$$\mathrm{CCC} = \frac{2r\sigma_x\sigma_y}{\sigma_x + \sigma_y + (\mu_x - \mu_y)^2} \tag{31}$$

onde σ_y e σ_x correspondem a variância dos valores experimentais (y_i - y_m) e dos valores preditos (x_i - x_m), respectivamente, e μ_y e μ_x as médias dos valores experimentais e preditos.

Para este estudo, foi observado um CCC = 0,880, indicando que o modelo é sim capaz de generalizar os dados. Além do CCC, o R^2_{pred} também corrobora com a análise feita anteriormente em relação aos erros e desvios. O R^2_{pred} foi determinado de forma similar ao R^2, exceto que são considerados os valores observados e preditos da validação em conjunto com a média dos valores experimentais do conjunto de treinamento (usados no modelo), como indicado pela equação (25). O valor de R^2_{pred} foi de 0,8720, superior ao encontrado na literatura como mínimo para considerar um modelo QSPR/QSAR eficiente, R^2_{pred} > 0,5000 (ROY, 2009; VEERASAMY, 2011).

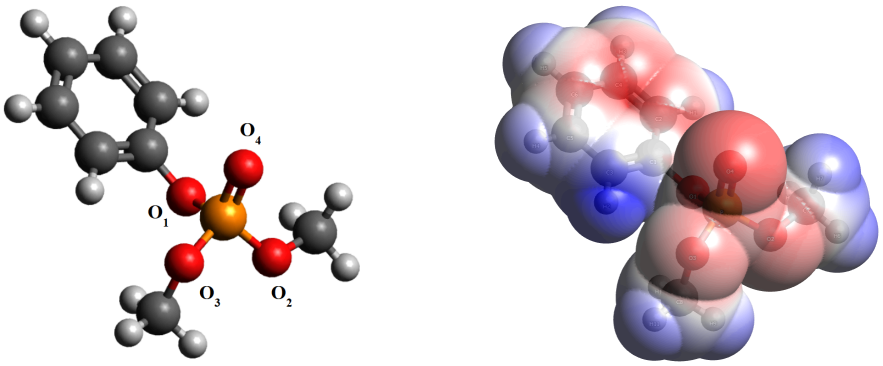
$$R^2_{pred} = 1 - \frac{\sum(y_{i(\text{pred val})} - y_{i(\text{exp val})})^2}{\sum(y_{i(\text{exp val})} - \bar{y}_{i(\text{exp modelo})})^2} \quad (32)$$

4.3 ANÁLISE DA DISTRIBUIÇÃO ELETRÔNICA DOS TRIÉSTERES E SUA CONEXÃO COM O log P_{calc}

Para além da análise estatística também há a possibilidade de compararmos os valores de log P_{calc} aqui determinados com a estrutura dos seus respectivos triésteres, e assim entender o comportamento do coeficiente de partição de acordo com a natureza química de cada organofosforado.

Abaixo temos como exemplo a estrutura do fosfato de dimetil fenila, triéster de menor lipofilicidade usado neste estudo (log P_{exp} = 1,22; log P_{calc} = 1,60), juntamente com a superfície de distribuição eletrônica gerado no pacote Avogadro 1.2.0 a partir dos arquivos de saída do cálculo de energia em nível de teoria ωB97x/6-311+G(d,p) solvatado por água.

Figura 15 – Estrutura tridimensional do fosfato de dimetil fenila (CAS 10113-27-8) e sua superfície de distribuição eletrônica ao ser solvatado por água usando o SMD. Regiões de maior densidade eletrônica em vermelho e, em azul, regiões de menor densidade eletrônica.



Fonte: Autor, 2025 - Avogadro 1.2.0.

Na figura da direita as regiões em vermelho indicam áreas de maior densidade eletrônica, sendo que quanto mais intensa sua coloração maior a densidade. É observado que a região de maior destaque se localiza sobre o grupo fosfato, o que levanta a hipótese de que o grupo atua como a principal fonte de interações eletrostáticas estabelecidas entre os triésteres e solventes polares.

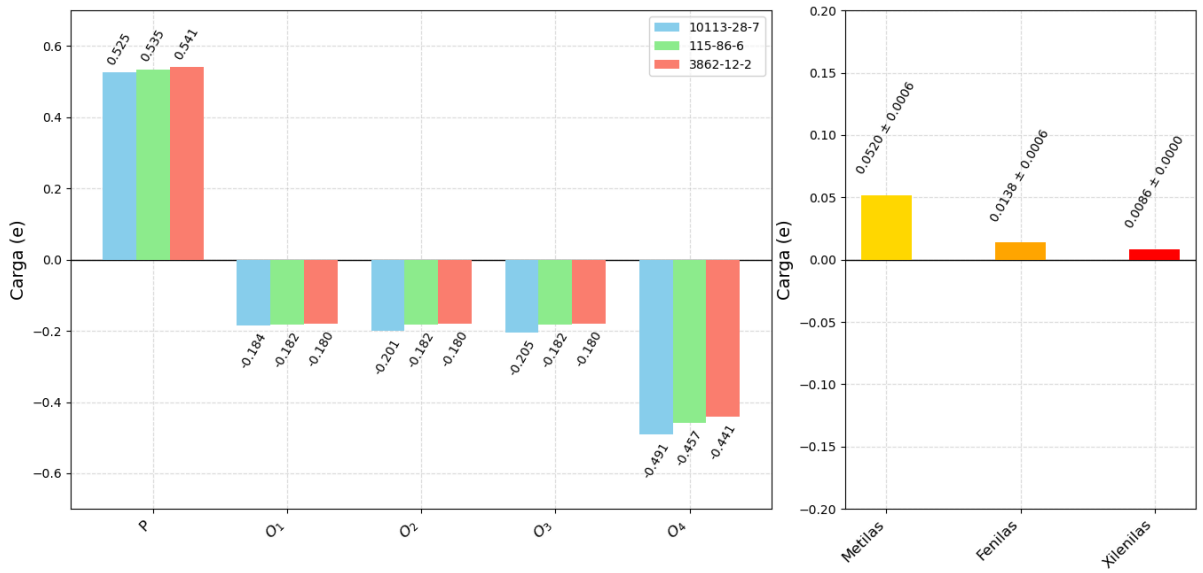
Isso pode ser melhor compreendido por meio da análise da distribuição de cargas de Hirshfeld, um dos métodos de determinação da distribuição de cargas atômicas parciais mais utilizados em programas de química quântica. Nesse método as cargas parciais atômicas são computadas levando em consideração que a densidade eletrônica da molécula em um determinado ponto é compartilhada entre átomos naquela região, considerando a distância entre o ponto em questão e o núcleo de cada átomo (BOTELHO, 2021). O método de Hirshfeld tem como base uma "promolécula" que se situa nas mesmas coordenadas da molécula real mas possui átomos esféricos e neutros, assim, a carga parcial de Hirshfeld para um átomo A pode ser descrita como

$$q_A = Z_A - \int \frac{\rho_A^0(r)}{\sum_A \rho_A^0(r)} \rho(r) dr \tag{33}$$

onde Z_A é o número atômico do átomo A, $\rho^0{}_A(\mathrm{r})$ sua densidade eletrônica quando isolado, e $\sum_A \rho^0{}_A(\mathrm{r})$ a densidade de superposição de todos os átomos neutros esféricamente simétricos da "promolécula".

Os resultados da determinação das cargas atômicas parciais pelo método de Hirshfeld, em conjunto com o mapa de distribuição eletrônica, confirmam a maior densidade de elétrons no centro fosfato, mais precisamente nos oxigênios, como mostra o Gráfico 5.

Gráfico 5 – gráficos da distribuição de cargas atômicas parciais de Hirshfeld do grupo fosfato e dos substituintes de três triésteres arilfosforilados. Em azul os valores referentes ao fosfato de dimetil fenila (10113-28-7); em verde os valores para o fosfato de trifenila (115-86-6); e em vermelho os valores para o fosfato de tris(2,4-xilenila) (3862-12-2).



Fonte: Autor, 2025 - Matplotlib.

Podemos destacar o O_4 (P=O) como o átomo de maior densidade eletrônica, tendo seu maior valor registrado para o fosfato de dimetil fenila, –0,491*e*. Para este mesmo triéster, foi observado que ambos oxigênios ligados à grupos metil (O_2 e O_3) apresentaram valores muito próximos de carga, –0,201*e* e –0,205*e*. Já o oxigênio ligado ao grupo fenil (O_1) apresentou uma distribuição de carga ligeiramente maior, –0,184*e*, indicando que a presença de um grupo substituinte mais volumoso como o grupo fenil atenua a carga parcial negativa do oxigênio ligado a ele quando comparado com os demais oxigênios.

Além disso, tais cargas sugerem que quando solvatado por água, os átomos de oxigênio do grupo fosfato atuam como aceptores de ligações de hidrogênio, interagindo fortemente com os hidrogênios parcialmente positivos da água.

No caso do átomo de fósforo (P), a carga +0,525*e* sugere a possibilidade do átomo manter interações do tipo dipolo-dipolo com os oxigênios das moléculas de água.

Além da análise individual do fosfato de dimetil fenila, podemos observar como a estrutura dos triésteres arilfosforilados influencia na distribuição das cargas parciais. Como já citado, moléculas com uma maior quantidade de grupos apolares tendem a possuir um log *P* mais elevado. Através da análise da distribuição Hirshfeld podemos observar como a presença de tais grupos influenciam na própria distribuição e consequentemente na forma como os triésteres irão interagir diante de solventes polares e/ou apolares.

Na Figura 16 são encontradas as estruturas e as superfícies de distribuição eletrônica do fosfato de dimetil fenila, novamente, e dos fosfatos de trifenila e tris(2,4-xilenila).

Em conjunto com a análise do Gráfico 5, observamos que a presença de grupos apolares à estrutura dos triésteres de fosfato tem como consequência a deslocalização dos elétrons dos átomos do grupo fosfato, podendo isto ser analisado quantitativamente pelo acréscimo da carga nos átomos O_1, O_2, O_3 e O_4. Para o oxigênio da ligação π (O_4), no fosfato de dimetil fenila sua carga parcial foi de –0,491*e*, enquanto para o fosfato de trifenila e tris(2,4-xilenila) – compostos com substituintes mais volumosos – o mesmo átomo apresentou carga parcial mais elevada, –0,457*e* e –0,441*e*, indicando que a presença de tais grupos têm como resultado uma pequena redução da densidade eletrônica do grupo fosfato quando comparado com o fosfato de dimetil fenila.

É interessante evidenciar que para as duas moléculas que possuem os mesmos três grupos substituintes em sua composição, os oxigênios O_1, O_2 e O_3 tiveram a mesma carga

registrada, –0,182*e* e –0,180*e*, para o fosfato de trifenila para o fosfato de tris(2,4-xilenila), respectivamente.

Para fins de comparação com as cargas do grupo fosfato, foram determinadas as médias das cargas dos grupos substituintes e seus desvios padrão, como consta no Gráfico 5. Foram somadas as cargas parciais de cada um dos átomos dos grupos e o resultado da somatória foi dividido pelo número total de átomos de cada grupo. Para esses grupos, foram registradas cargas parciais positivas de valores muito baixos, de +0,0086*e* à +0,0520*e*, indicando que tais grupos tendem a participar de forma menos intensa de interações com o solvente polar quando comparados com os átomos de oxigênio e fósforo. O caráter hidrofóbico destes grupos, quando solvatados por água, resulta na quebra da rede de ligações de hidrogênio da mesma, na tentativa de acomodá-los no líquido, o que é energeticamente desfavorável e contribui para a menor solubilidade dos triésteres citados em água.

Para os três exemplos aqui citados, foi observado o aumento da energia livre de solvatação em água conforme o acréscimo da quantidade/volume de grupos apolares. Para o triéster menos lipofílico foi registrada uma $\Delta G_{solv(água)}$ = –15,64 kcal mol^{-1} enquanto para o mais lipofílico uma $\Delta G_{solv(água)}$ = –11,84 kcal mol^{-1}.

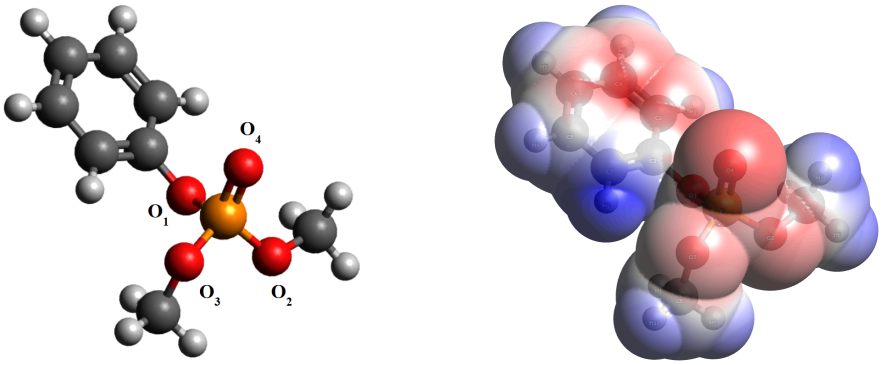
As pequenas alterações de carga registradas para os centros fosfato dos três exemplos não justificam por si só a diferença de 3,80 kcal mol^{-1} entre as energias livres de solvatação em água.

Por ter sido aplicado aqui um modelo de solvatação contínua temos algumas limitações quanto à descrição de alguns fatores importantes. Apesar dos cálculos com o SMD indicarem que o centro fosfato é o principal sítio de interações eletrostáticas, apenas essa informação isolada não é capaz de explicar por completo as diferenças de $\Delta G_{solv(água)}$ entre os três exemplos dessa sessão. Essa limitação ocorre pois modelos contínuos atuam a partir de uma simplificação do processo de solvatação, sendo incapazes de representar explicitamente a organização estrutural do solvente em torno do soluto e os efeitos estéricos que limitam o acesso da água aos centros de maior polaridade.

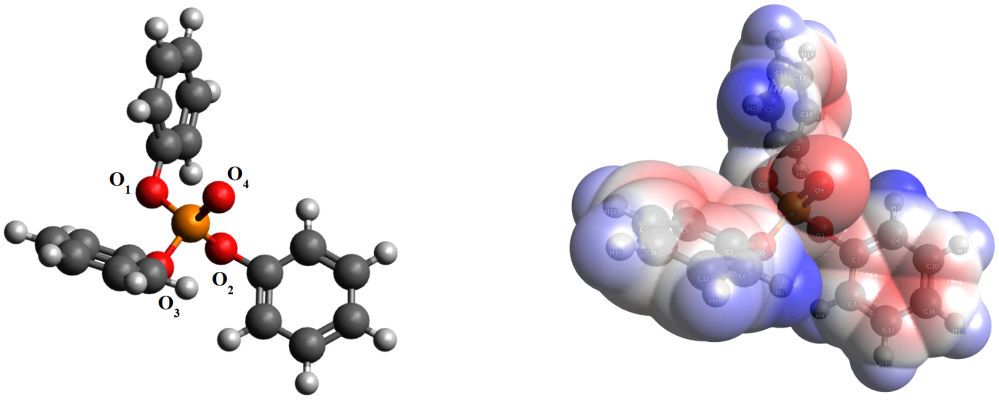
Assim, seria de grande importância o emprego de cálculos de solvatação explícita, de preferência abordagens QM/MM, para serem obtidas informações mais detalhadas das interações fosfato–água – determinação do número de coordenação de moléculas de água – e

avaliar como o impedimento estérico e organização do solvente em torno das três moléculas apresentadas afetam em suas $\Delta G_{solv(água)}$.

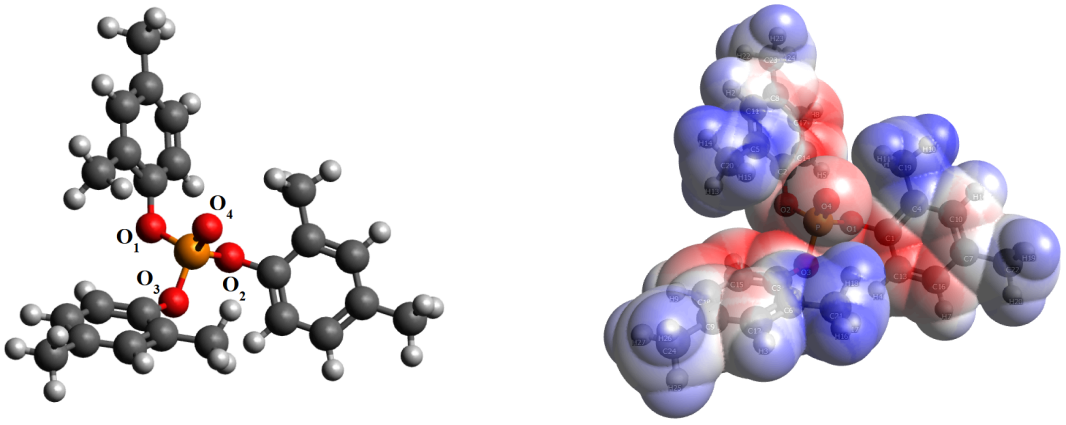
Figura 16 – Estrutura tridimensional dos (a) fosfatos de dimetil fenila (CAS 10113-27-8), (b) trifenila (CAS 115-86-6) e (c) tris(2,4-xilenila) (3862-12-2) e suas superfícies de distribuição eletrônica ao ser solvatado por água. Regiões de maior densidade eletrônica em vermelho e, em azul, regiões de menor densidade eletrônica.



(a) Fosfato de dimetil fenila: log P_{exp} = 1,22; log P_{calc} = 1,60; $\Delta G_{solv(água)}$ = –15,64 kcal mol^{-1}.



(b) Fosfato de trifenila: log P_{exp} = 4,37; log P_{calc} = 4,15; $\Delta G_{solv(água)}$ = –13,75 kcal mol^{-1}.



(c) Fosfato de tris(2,4-xilenila): log P_{exp} = 5,62; log P_{calc} = 5,41; $\Delta G_{solv(água)}$ = –11,84 kcal mol^{-1}.

Fonte: Autor, 2025 - Avogadro 1.2.0.

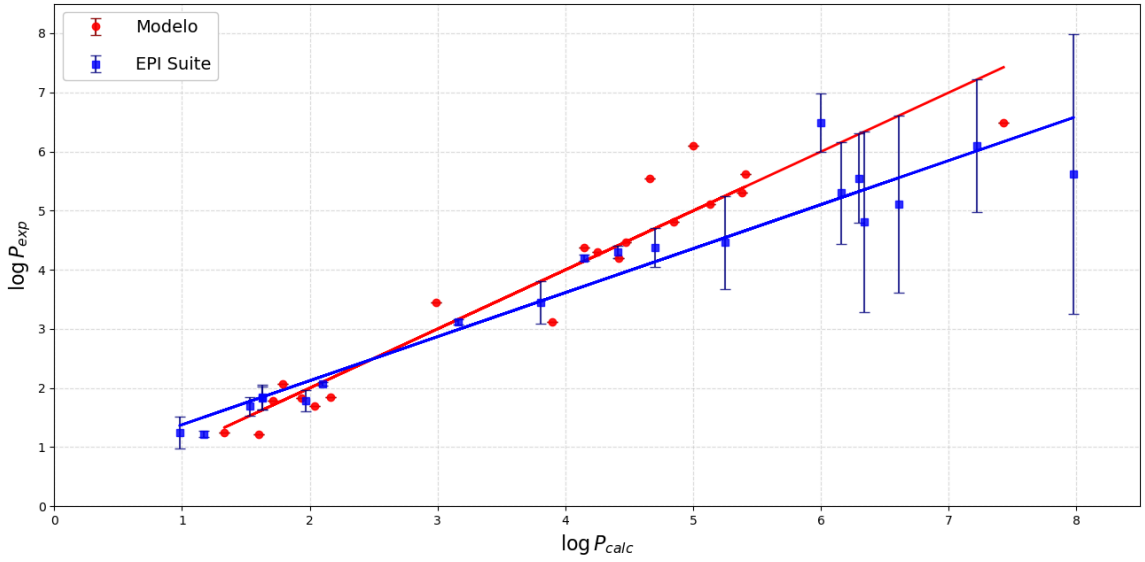
Na Figura 16, em contraste com a redução da intensidade das regiões em vermelho, vemos a intensificação da coloração azul sobre os hidrogênios dos grupos fenila, metila e xilenila, indicando um acréscimo da carga parcial destes átomos/grupos ($q_A > 0$), sendo essas as regiões as principais responsáveis pelas interações hidrofóbicas (van der Waals) que acarreta na maior afinidade entre os triésteres com características mais apolares e o octanol.

4.4 COMPARAÇÃO COM O PACOTE EPI Suite ™

Inicialmente, o modelo proposto seria uma alternativa a pacotes que utilizam AFC para estimar o log *P*, como o disponibilizado gratuitamente pela Agência de Proteção Ambiental dos Estados Unidos (EPA), o EPI Suite™ (US EPA, 2012). Apesar de muito útil, o KOWWIN 1.69 (ferramenta do EPI Suite™ utilizada na estimativa do log *P*) possui algumas limitações como a dificuldade de estimar corretamente o log *P* de substâncias de massa molecular elevada, não captar interações intramoleculares (como ligações de hidrogênio) e não diferenciar a conformação espacial de isômeros, como no caso do fosfato de tricresila, o que tornam as estimativas feitas pelo software passíveis de erros significativos.

Para verificar a eficácia do software em predizer o log *P* dos organofosforados utilizados neste trabalho, foi construído o gráfico de log P_{exp} em função do log $P_{\text{EPI Suite}}$, que se encontra a seguir.

Gráfico 6 – Gráfico log P_{exp} em função dos valores de log P_{calc} (em vermelho) e log $P_{\text{EPI Suite}}$ (em azul).



Fonte: autor, 2025 - Matplotlib.

Observando o gráfico e os valores de R^2 = 0,9297 e r = 0,964, para EPI suite e R^2 = 0,9253 e r = 0,962 para o modelo de Gibbs-Bezerra-Lima, respectivamente. Nota-se que o software obteve um desempenho próximo ao que foi observado no modelo aqui apresentado em termos de ajuste e correlação entre dados experimentais e teóricos. Como feito anteriormente na seção 4.1, foi efetuada uma análise comparativa.

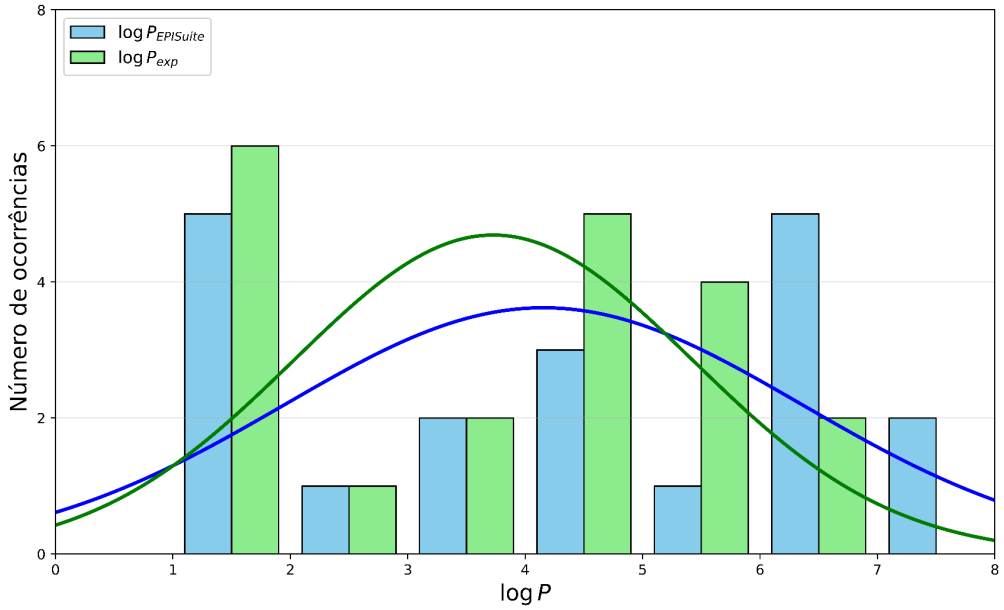
Tabela 6 – Comparação dos parâmetros estatísticos referentes ao EPI Suite ™ e ao modelo proposto.

	R^2	r	EQM	REQM	EMA	σ_{calc}	MAPE
EPI Suite™	0,9297	0,964	0,703	0,838	0,570	2,204	13,43%
Modelo GBL	0,9253	0,962	0,216	0,465	0,331	1,638	10,21%

Fonte: autor.

No entanto, em termos de exatidão e precisão, as predições feitas pelo EPI Suite™ foram significativamente inferiores. O erro médio absoluto e a raiz do erro quadrático médio se mostram maiores em comparação com os valores determinados através da equação (30) – cerca de 0,239 unidades de log a mais para o EMA e 0,373 para o REQM, representando respectivamente 10,82% e 15,90% da amplitude dos dados experimentais.

Gráfico 7 – Histograma e distribuição Gaussiana dos valores de log P_{calc} (azul) em torno da média dos valores referentes ao EPI Suite (μ_{calc} = 4,155; σ_{calc} = 2,204) e log P_{exp} (verde) em torno da média dos valores experimentais (μ_{exp} = 3,954; σ_{exp} = 1,407).

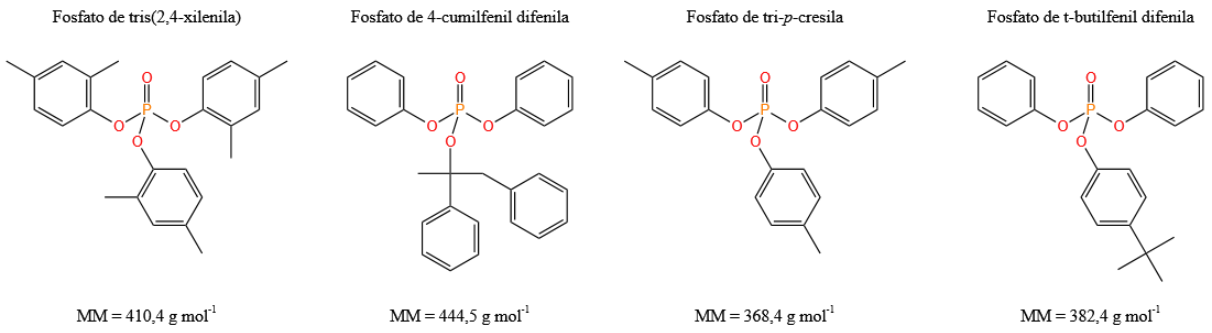


Fonte: autor, 2025 - Matplotlib.

Já o desvio padrão se mostrou significativamente maior do que o observado no modelo, sendo registrado um valor de σ_{EPI} = 2,204 e uma média de 4,155 unidades de log, indicando uma maior dispersão dos dados preditos pelo software em relação ao conjunto de dados experimentais. Enquanto o desvio padrão do modelo corresponde a 31,08% da amplitude dos dados experimentais, para o EPI Suite™, o desvio padrão representa 41,82% do mesmo referencial.

No Gráfico 6 também fica evidente a tendência do software em estimar de forma imprecisa o log *P* de estruturas mais lipofílicas (e de massa molecular elevada), como por exemplo os fosfatos de tris(2,4-xilenila) (log P_{exp} = 5,62; log $P_{EPI\ Suite}$ = 7,98), 4-cumilfenil difenila (log P_{exp} = 6,10; log $P_{EPI\ Suite}$ = 7,22), tri-*p*-cresila (log P_{exp} = 4,81; log $P_{EPI\ Suite}$ = 6,34) e t-butilfenil difenila (log P_{exp} = 5,11; log $P_{EPI\ Suite}$ = 6,61).

Figura 17 – Estrutura dos quatro triésteres de fosfato com maior discrepância entre os valores experimentais e preditos pelo EPI Suite™, juntamente com suas massas moleculares.



Fonte: autor, 2025 - Kingdraw 3.0.2.

Em contrapartida, com o modelo preditivo determinou para estes mesmos quatro triésteres log P_{calc} de 5,41 ± 0,21; 5,00 ± 1,10; 4,85 ± 0,04; e 5,13 ± 0,02. Com exceção do fosfato de 4-cumilfenil difenila, a equação (30) mostrou uma melhor eficiência em determinar o log *P* de triésteres com estruturas mais complexas e de maior massa molecular, ponto que o software disponibilizado pela EPA não atende.

A partir dessas informações compreende-se que mesmo ambos os métodos preditivos possuindo um R^2 e *r* muito próximos, o modelo elaborado demonstrou uma melhor exatidão e precisão na sua capacidade preditiva da lipofilicidade de triésteres arilfosforilados quando comparado com um dos principais softwares disponíveis.

4.4.1 Isômeros do fosfato de tricresila

Dentre as substâncias utilizadas neste trabalho estão três dos dez possíveis isômeros do fosfato de tricresila (TCP). Quando produzido para fins comerciais, o TCP é sintetizado na forma de uma mistura isomérica através da reação do cloreto de fosforila ($POCl_3$) com uma mistura de cresóis (fenóis com um grupo alquila ligado ao anel aromático) derivados do petróleo, como por exemplo o *o*-cresol (2-metilfenol), o *m*-cresol (3-metilfenol) e o *p*-cresol (4-metilfenol) (NOLA, 2008; WINDER, 2002).

Nos artigos de onde foram retirados os valores experimentais considerados na média do log *P* dos três isômeros do TCP (SAEGER, 1979; RENBERG, 1980) não há especificações em relação a qual isômero se refere cada valor de log P_{exp}. Desta forma, considerou-se que os valores encontrados na literatura se referiam à mistura dos isômeros fosfato de tri-*o*-cresila, tri-*m*-cresila e tri-*p*-cresila. Segundo Nola e Winder, o TCP comercializado é majoritariamente composto pelos isômeros *meta* e *para*, sem concentrações relativas muito bem definidas (visto que dependem da quantidade inicial de cada um dos cresóis no momento da síntese) e apenas cerca de 1% a 3% do isômero *orto*. Foram encontrados valores de 5,11 e 4,51 para o log P_{exp} e na construção do Gráfico 1, considerada a média de 4,81.

Ao utilizarmos o EPI Suite™ para estimar a lipofilicidade dos isômeros do TCP encontramos o mesmo valor de 6,34 para seu log *P*, o que indica a incapacidade do software em refletir na propriedade as alterações causadas pela mudança de posição do grupo metila nos anéis aromáticos e consequentemente distinguir o log *P* dos isômeros individualmente, além de superestimar o valor experimental médio em 1,53 unidades de log.

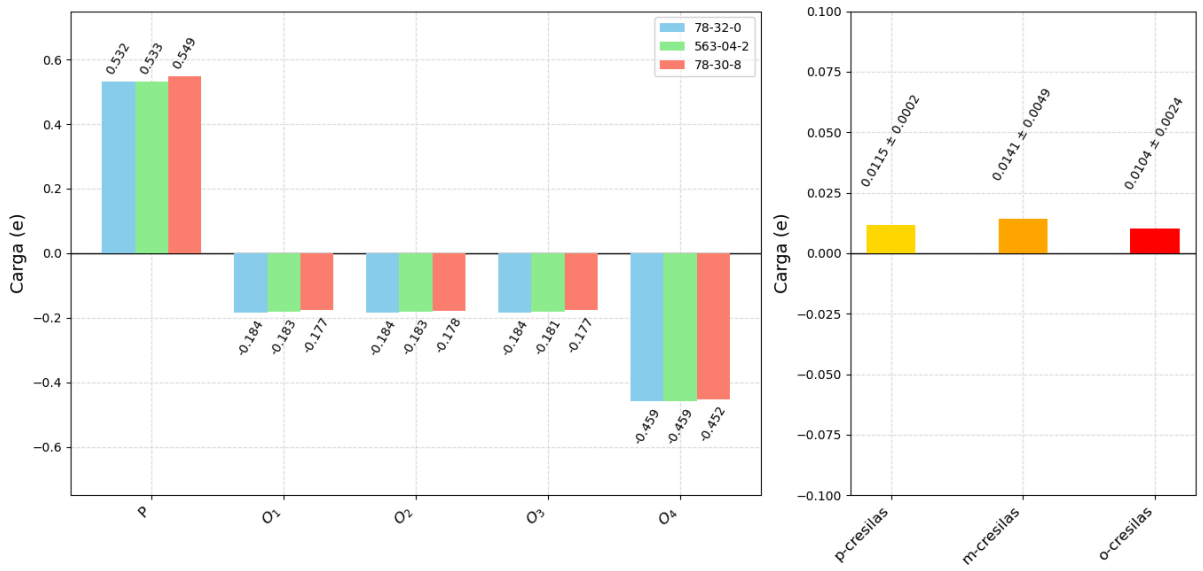
A criação de um modelo que relaciona estrutura-propriedade para uma classe de substâncias, como o GBL, pode ser uma alternativa para contornar tal problema e determinar a lipofilicidade dos isômeros individualmente.

Em teoria, espera-se que a lipofilicidade dos três isômeros em ordem crescente seja: *para* < *meta* < *orto*, pois supõe-se que quanto mais próximos da ligação éster se localizam os grupos metila no anel aromático, maior o impedimento estérico e influência sobre as cargas parciais dos O_1, O_2 e O_3, conferindo assim uma maior afinidade pela fase orgânica e consequentemente maiores valores de log *P*.

Apenas o isômero fosfato de tri-*p*-cresila (CAS 78-32-0) foi incluído no modelo, tendo um log P_{calc} = 4,85. Os isômeros *meta* (CAS 563-04-2) e *orto* (CAS 78-30-8) tiveram suas estruturas otimizadas seguindo o mesmo método empregado para os demais triésteres, no entanto não foram incluídos no modelo (já que eram esperados valores acima da média experimental utilizada, o que acarretaria na redução da assertividade das predições), mas tiveram seus log P_{calc} determinados por meio da equação (30) a fim de confirmar que o modelo é sensível em captar como a alteração da posição de um grupo funcional nos isômeros reflete na propriedade físico-química estimada.

Os resultados apontam que a tendência prevista se cumpre, seguindo a ordem crescente de lipofilicidade: *p*-cresila < *m*-cresila < *o*-cresila, respectivamente com 4,85 ± 0,04, 4,93 ± 0,12 e 5,17 ± 0,36 unidades de log.

Gráfico 8 – Gráficos da distribuição de cargas atômicas parciais de Hirshfeld do grupo fosfato e dos substituintes dos isômeros do fosfato de tricresila. Em azul os valores referentes ao fosfato de tri-*p*-cresila (78-32-0); em verde os valores para o fosfato de tri-*m*-cresila (563-04-2); e em vermelho os valores para o fosfato de tri-*o*-cresila (78-30-8).



Fonte: Autor, 2025 - Matplotlib.

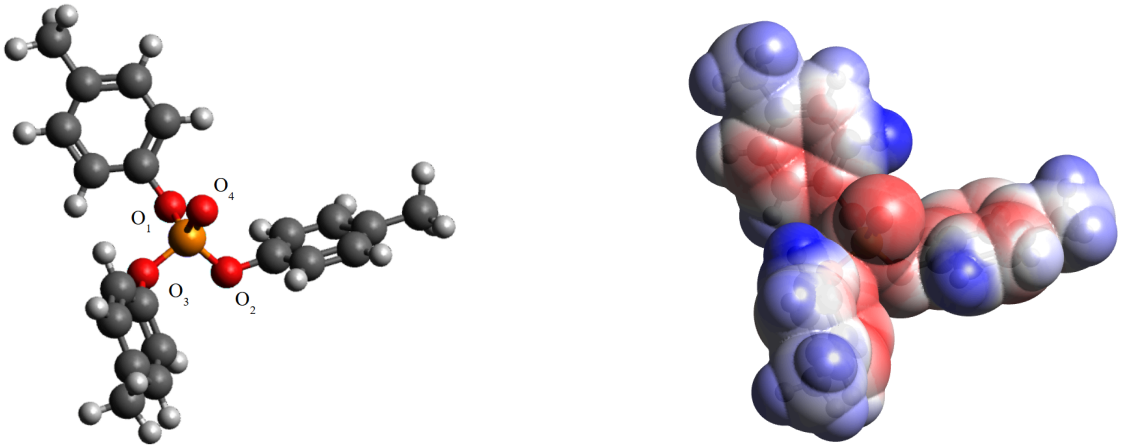
A análise das cargas atômicas de Hirshfeld para os três isômeros sugere que, assim como para os exemplos citados na seção 4.3, o grupo fosfato é a principal região responsável pelas interações eletrostáticas entre os triésteres e a água. As médias das cargas parciais dos átomos dos grupos *p*-cresila, *m*-cresila e *o*-cresila se mostraram menores que os valores individuais dos átomos do grupo PO_4, contribuindo de forma menos significativa para as interações eletrostáticas estabelecidas entre os triésteres e o solvente.

Nota-se pouca diferença entre as cargas parciais dos átomos O_1, O_2, O_3 e O_4 das três moléculas (Gráfico 8), indicando que a posição das metilas nos anéis aromáticos afeta minimamente na distribuição de cargas dos átomos do centro fosfato.

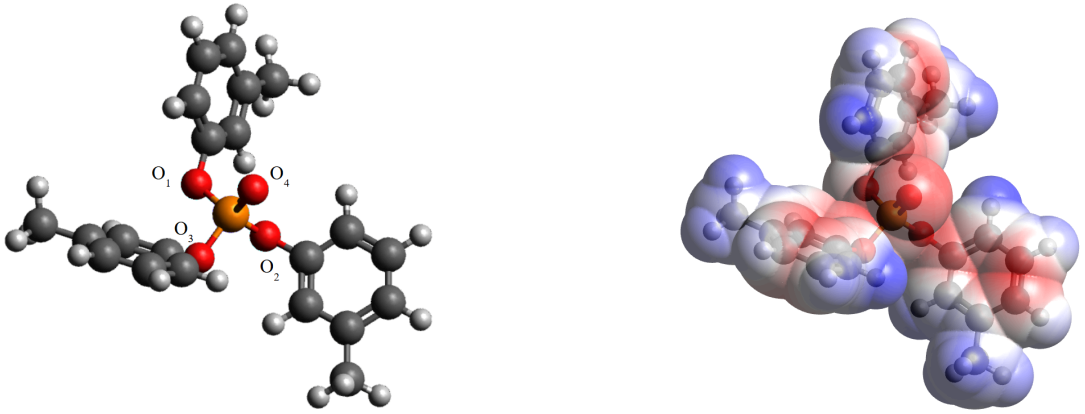
Tais fatos levantam novamente a hipótese de que a magnitude das $\Delta G_{\text{solv(água)}}$ sofre interferência não apenas de fatores de natureza eletrostática, mas também de fatores estéricos. Assim, como sugerido na seção 4.3, o emprego de cálculos de solvatação explícita seria essencial para elucidar, neste caso, como a presença das metilas em diferentes posições do anel aromático nos isômeros dificultam o acesso das moléculas de água aos oxigênios e ao fósforo, culminando em diferentes valores para as $\Delta G_{\text{solv(água)}}$ e $\Delta G_{\text{solv(octanol)}}$ e, consequentemente, para o log *P*.

Na Figura 18 também podemos ver indicado pela redução da intensidade da coloração vermelha, como a posição das metilas nos anéis aromáticos influenciam na distribuição das cargas parciais sobre os principais pontos de interações eletrostáticas.

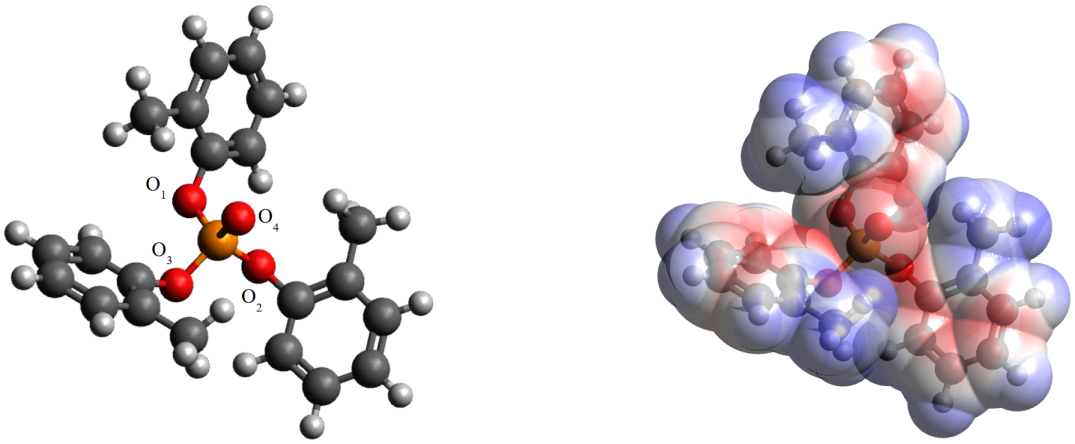
Figura 18: Estruturas dos fosfatos de (a) tri-*p*-cresila, (b) tri-*m*-cresila e (c) tri-*o*-cresila otimizadas em água a nível de teoria X3LYP/6-311+G(d,p) e suas respectivas superfícies de distribuição eletrônica.



(a) Fosfato de tri-*p*-cresila: log P_{calc} = 4,85



(b) Fosfato de tri-*m*-cresila: log P_{calc} = 4,93



(c) Fosfato de tri-*o*-cresila: log P_{calc} = 5,17

Fonte: autor, 2025 - Avogadro 1.2.0.

5 CONCLUSÃO

Mesmo diante de uma quantidade limitada de informações à respeito do log *P* experimental de triésteres arilfosforilados, a proposta de correlacionar suas variações da energia livre de solvatação em octanol e água com sua lipofilicidade se mostrou promissora. A partir do ajuste linear do gráfico do log P_{exp} em função da $\Delta G_{solv\ (O/A)}$, foi determinada a equação log P_{calc} = 5,599*$\Delta G_{solv\ (O/A)}$ - 3,758, utilizada para predizer o log *P* dos OFs aqui estudados. O R^2 = 0,9253 indica um bom ajuste dos valores de $\Delta G_{solv(O/A)}$ determinadas a nível de teoria ωB97x/6-311+G(d,p) com os valores experimentais de log *P*. Além disso, foi obtida uma forte correlação linear expressa pelo coeficiente de correlação de Pearson (r = 0,962), e parâmetros que indicam uma precisão e a exatidão satisfatórias (REQM = 0,465 e σ_{calc} = 1,638). Foi determinado o valor de 0,9006 para o coeficiente de determinação do método de validação interna *leave-one–out* (q^2), valor muito acima do critério de validação sugerido na literatura de $q^2 > 0,5$.

Em relação a validação externa, apesar de terem sido observados métricas estatísticas ligeiramente maiores do que as do próprio modelo, como um EQM = 0,260 e REQM = 0,510, ainda teve-se um bom desempenho. O REQM da validação externa correspondeu a 9,68% da amplitude dos dados experimentais, enquanto a mesma métrica determinada para o modelo corresponde a 8,82%, indicando a consistência dos erros na determinação do log *P* dos triésteres. O sucesso na generalização dos dados também foi evidenciado pelo CCC e R^2_{pred}, ambos apresentando valores acima do sugerido pela literatura.

Na distribuição de cargas de Hirshfeld de substâncias de baixa, média e alta lipofilicidade, as cargas parciais indicam que em água o principal centro de interações eletrostáticas se dá no grupo fosfato, visto que os grupos substituintes apolares das três substâncias analisadas possuem em média uma carga parcial entre +0,0086*e* à +0,0520*e*, sugerindo uma menor tendência em manter interações eletrostáticas com a água do que o grupo fosfato.

No entanto, mesmo os resultados de cálculos de solvatação contínua indicando que o centro fosfato é a principal fonte de interações eletrostáticas nos triésteres arilfosforilados, as pequenas diferenças entre as cargas parciais do centro fosfato entre os triésteres de baixa, média e alta lipofilicidade sugerem que há outro fenômeno responsável pela diferença significativa entre os valores de suas $\Delta G_{solv(água)}$. Supõe-se que o fenômeno em questão seja o

impedimento estérico causado pela presença de grupos mais volumosos como fenila e xilenila, o que poderia ser confirmado através de cálculos de solvatação explícita QM/MM.

No tocante a comparação com as lipofilicidades preditas pelo EPI Suite, o software se mostrou relativamente superior apenas a respeito da correlação dos dados experimentais com os estimados (r = 0,964). Métricas como o EQM, REQM e o σ_{calc}, mostram que o modelo proposto é mais exato e, principalmente, mais preciso, como indica o desvio padrão de 2,204 para os dados do EPI Suite quando comparado ao desvio padrão derivado da regressão linear deste trabalho (σ = 1,638). Além do melhor desempenho nas predições, o modelo proposto mostrou-se capaz de distinguir a lipofilicidade dos isômeros do fosfato de tricresila, algo inalcançável através do software.

Por fim, mesmo com uma quantidade reduzida de estruturas para a elaboração de um modelo QSPR baseado em primeiros princípios, os resultados obtidos nesta pesquisa confirmam que a equação do modelo GBL (30) serve de forma satisfatória seu propósito de determinar o logaritmo do coeficiente de partição octanol-água de triésteres de arilfosforilados.

5.1 TRABALHOS FUTUROS

Com base nos resultados e informações coletadas durante o decorrer desta pesquisa, e sabendo das limitações existentes ao empregar métodos *ab initio* para a determinação de propriedades moleculares, para o futuro cogita-se realizar uma amostragem conformacional de todas as moléculas utilizadas na elaboração do modelo, empregando o pacote CREST 3.0.2 (ou versão mais atual caso no futuro esteja disponível), para encontrar estruturas iniciais com conformações mais favoráveis para a execução dos cálculos quânticos, assim tendo maior chance de serem otimizadas em direção ao mínimo de energia global.

Neste trabalho buscou-se elaborar o modelo da forma mais simples possível, determinando um método computacional eficiente para a realização dos cálculos mas evitando efetuar alterações específicas nas configurações padrão do pacote ORCA 6.0.1, para assim facilitar a reprodutibilidade do processo aqui descrito. No entanto, podemos incluir nos arquivos de entrada do ORCA especificações capazes de “lapidar” as otimizações de

geometria e determinações da variação da energia livre de solvatação, podendo ser adaptados de acordo com os fins desejados e as especificidades das moléculas com que trabalhamos.

Dentre as alterações possíveis e que se propõe aqui é a alteração do raio atômico dos solutos estudados, já que, como exemplificado na seção 1.3.4, a ΔG_{solv} calculada no SMD depende diretamente da superfície acessível ao solvente que por sua vez é definida através do raio atômico. Como já mencionado, para a definição da cavidade do soluto, seus átomos são representados por esferas que se sobrepõem. No SMD e em outros modelos derivados do PCM, como C-PCM e COSMO, o raio dessas esferas equivale ao raio atômico de cada elemento, que possuem seus valores fixados, determinados empiricamente e ajustados utilizando como referência dados experimentais como a pressão de vapor (PLEET, 2024). No ORCA 6.0.1, para os principais átomos que constituem um triéster de fosfato temos os seguintes raios atômicos: P = 2,12 Å; O = 1,52 Å; C = 1,85 Å e H = 1,20 Å (NESSE, 2025).

No entanto, ao acatar estes valores fixos, desconsidera-se o fato de que a extensão dos raios dos átomos do soluto pode variar, não somente devido aos efeitos de polarização do solvente, mas também devido a distribuição eletrônica dentro da própria molécula. Visto que a cavidade influência na performance do SMD, como indicado na equação (12), designar a cada átomo do soluto um raio que seja compatível com o ambiente químico é crucial na determinação acurada da ΔG_{solv}, sendo mais relevante em sistemas com uma forte interação soluto solvente (PLEET, 2024).

Para contornar tal situação temos disponíveis aplicações como o DRACO (*Dynamic Radii Adjustment for COntinuum solvation*) que, por meio de alguns parâmetros como a carga atômica parcial (determinada utilizando modelos de carga EEQ e CEH) e o número de coordenação fracionária, é capaz de avaliar e designar para cada átomo um raio condizente com as características do ambiente químico (PLEET, 2024). Ainda que útil, por ser uma aplicação desenvolvida e incorporada recentemente aos pacotes ORCA 6.0.1 e TurboMole, até o presente momento o DRACO ainda possui limitações, sendo a principal delas a pequena quantidade de solventes ao qual foi a aplicação foi parametrizada (água, acetonitrila, dimetilsulfóxido e metanol), mas por ser um programa de código aberto, é possível realizar a inclusão de novos solventes.

Para o futuro é visto como uma possibilidade a adaptação do DRACO para que seja possível utilizá-lo também com o 1-octanol nos cálculos de energia. Para isso deve ser estudada a viabilidade de realizar alterações no código fonte da aplicação e parametrizá-lo

para que seja possível a determinação de novos raios não apenas devido a influência dos efeitos de polarização da água mas também do 1-octanol.

Em alternativa à sugestão anterior, seria descentralizar o trabalho em relação aos triésteres arilfosforilados através da inclusão de organofosforados de forma geral. A escassez de dados experimentais para triésteres arilfosforilados se mostrou um fator limitante para a elaboração de um modelo preditivo. Logo, incluir novos organofosforados com uma maior variabilidade em suas estruturas é uma opção a ser considerada.

O estudo dessa possibilidade deve ser feito considerando que a diversificação nas estruturas a serem incluídas podem contribuir aumentando a amplitude de dados experimentais e "cobrindo" lacunas em intervalos de log *P* que não são possíveis de cobrir considerando apenas os triésteres arilfosforilados, mas também deve se levar em conta a aplicabilidade do método aqui descrito às moléculas a serem incluídas (compatibilidade dos novos organofosforados com os níveis de teoria da otimização de geometria e cálculo de energia).

REFERÊNCIAS

ABET, V.; e colaboradores. **Prodrug approach: An overview of recent cases.** European Journal of Medicinal Chemistry, 2017, vol. 127, p. 810 – 827.

ABU-QARE, A.W. e colaboradores. **Absorption, distribution, metabolism and excretion of daily oral doses of [^{14}C]methyl parathion in hens.** Toxicology Letters, 2001, vol. 125, p. 1 - 10.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). **Monografias autorizadas.** Regularização de produtos e serviços, 22 ago. 2022. Disponível em: https://www.gov.br/anvisa/pt-br/setorregulado/regularizacao/agrotoxicos/monografias/monografias-autorizadas-por-letra. Acesso em: 25 mar. 2025.

ALEXANDER, D. L. J.; TROPSHA, A; WINKLER, D.A. **Beware of R^2: simple, unambiguous assessment of the prediction accuracy of QSAR and QSPR models.** Journal of Chemical Information and Modeling, 2015, vol. 55, p. 1316 - 1322.

ALVES, E. R. de A.; CONTINI, E.; GASQUES, J. G. **Evolução da produção e produtividade da agricultura brasileira.** In: ALBUQUERQUE, A. C. S.; SILVA, A. G. **Agricultura tropical: quatro décadas de inovações tecnológicas, institucionais e políticas**. Brasília, DF: Embrapa Informação Tecnológica, 2008. v.1, p. 67 - 98.

AMIRI, R.; MESSADI, D.; BOUAKKADIA, A. **QSAR Study of the octanol/water partition coefficient of organophosphorus compounds: The hybrid GA/MLR and GA/ANN approaches.** Journal of the Serbian Chemical Society, 2020, v. 85, p. 467-480.

AMOVOLLI, C. e colaboradores. **Recent Advances in the Description of Solvent Effects with the Polarizable Continuum Model.** Advances in Quantum Chemistry, vol. 32, 1999, p. 227-261.

ANDOLPHO, G. A.; RAMALHO, C. T. **Pnictogen bond-driven control of the molecular interaction between organophosphorus and acetylcholinesterase enzyme.** Journal of Computational Chemistry, vol. 45, 2024, p. 1303 – 1315.

APARICIO, V. C. e colaboradores. **Environmental fate of glyphosate and aminomethylphosphonic acid in surface water and soil agricultural basins**. Chemosphere, vol. 93, 2013, p. 1866 - 1873.

ARIAS, A. H.; BOTTÉ, S. E. **Coastal and Deep Ocean Pollution**. CRC Press, 2020.

ATKINS, P.; de PAULA, J. **Físico-Química**. 9ª edição. Porto Alegre: Bookman, 2011.

BAIK, M. H.; FRIESNER, R.A. **Computing Redox Potentials in Solutions: Density Functional Theory as A Tool for Rational Design of Redox Agents.** Journal of Physical Chemistry, 2002, vol. 106, p. 7407 - 7412.

BAG, A. **DFT Based Computational Methodology of IC_{50} Prediction.** Current Computer-Aided Drug Design, 2021, vol. 17, p. 244 – 253.

BARHOUMI, A.; e colaboradores. **Theoretical study of the Chemical reactivity of a class of trivalent phosphorus derivatives towards polyhaloalkanes: DFT study.** Journal of Molecular Modeling, vol. 27, 2021.

BENGTSSON, B. E. e colaboradores. **Bioaccumulation and effects of some technical triaryl phosphate products in fish and nitocra spinipes.** Environmental Toxicology and Chemistry, 1986, vol. 5, p. 853 - 861.

BENKE. G.M. e colaboradores. **Comparative Toxicity, Anticholinesterase Action and Metabolism of Methyl Parathion and Parathion in Sunfish and Mice.** Toxicology and Applied Pharmacology, 1974, vol. 28, p. 97 - 109.

BEN-NAIM, A. **Solvation Thermodynamics.** Springer Science + Business Media, 1987.

BIGLEY, A.N.; RAUSHEL, F.M. **Catalytic mechanism for phosphotriesterases.** Biochemica et Biophysica Acta, 2013, p. 443-453.

BINKLEY, J.S.; POPLE, J. A.; HEHRE, W. J. **Self-Consistent Molecular Orbital Methods. 21. Small Split-Valence Basis Sets for Fist-Row Elements.** Journal of the American Chemical Society, 1980, vol.3, p. 939 – 947.

BORGES, M.P. da S. e colaboradores. **Glyphosate effects on tree species natives from Cerrado and Caatinga Brazilian biome:** Assessing sensitivity to two ways of contamination. Science of the Total Environment, 2021, vol. 769.

BORSOI, A., e colaboradores. **Agrotóxicos: histórico, atualidades e meio ambiente.** Acta Iguazu, vol. 3, 2014, p. 86 – 100.

BOTELHO, F. D. e colaboradores. **Comparação entre métodos para determinação de cargas atômicas em sistemas moleculares: a molécula de N-{N–(pterina-7-il)carbonilglicil}-L-tirosina (NNPT).** Química Nova, 2021, vol. 44, p. 161 - 171.

BOWMAN, B. T.; SANS, W. W. **Determination of octanol-water partitioning coefficients (K_{ow}) of 61 organophosphorus and carbamate insecticides and their relationship to respective water solubility (S) values**. Journal of Environmental Science and Health, Part B, 1983. vol. 18, n. 6, p. 667–683.

BRASIL DE FATO. **Bancada ruralista planeja reverter decisão de Lula e retomar 'PL do Veneno'**. Brasil de Fato, Brasília, 20 mar. 2024, direitos humanos. Disponível em: https://www.brasildefato.com.br/2024/03/20/bancada-ruralista-planeja-reverter-decisao-de-lula-e-retomar-pl-do-veneno/. Acesso em: 14 mar. 2025.

BRASIL DE FATO. **Lula lança Plano Safra do agro com valor 82% superior ao da agricultura familiar**. Brasil de Fato, Brasília, 01 jul. 2025, política. Disponível em: https://www.brasildefato.com.br/2025/07/01/lula-lanca-plano-safra-do-agro-com-valor-82-superior-ao-da-agricultura-familiar/#:~:text=O%20governo%20federal%20anunciou%20nesta,em%20rela%C3%A7%C3%A3o%20ao%20ciclo%20anterior. Acesso em: 4 fev. 2025.

BRAVO, N.; GARÍ, M.; GRIMALT, O.J. **Occupational and residential exposures to organophosphate and pyrethroid pesticides in a rural setting.** Environmental Research, 2022, vol. 214.

BROWN, T. L. et al. **Química: A Ciência Central.** 9ª edição. São Paulo: Pearson Prentice Hall, 2005.

Di BUCCHIANICO, A. **Coefficient of Determination (R^2).** In: RUGGERI, F.; KENNET, R. S.; FALTIN, F. W. **Encyclopedia of Statistics in Quality and Reliability.** John Wiley & Sons, Ltd, 2007, p. 891.

CAMMI, R.. **Molecular Response Functions for the Polarizable Continuum Model: Physical Basis and Quantum Mechanical Formalism.** Nova York. Springster, 2013.

CAMPANHOLA, C.; BETTIOL, W. **Panorama sobre o uso de agrotóxicos no Brasil.** Embrapa, 2003. p. 13 – 51.

CAPELLI, C. I.; BENFENATI, E.; CESTER, J. **Evaluation of QSAR models for predicting the partition coefficient (log *P*) of chemicals under the REACH regulation.** Environmental Research, 2015, vol. 143, p. 26 – 32.

CARLSEN, L. **A QSAR approach to physico–chemical data for organophosphates with special focus on known and potential nerve agents**. Internet Electronic Journal of Molecular Design, 2005a. v. 4, p. 355–366.

CARLSEN, L. **Partial order ranking of organophosphates with special emphasis on nerve agents**. MATCH Communications in Mathematical and in Computer Chemistry, 2005b, v. 54, p. 519–534.

CASA CIVIL. **Lei Nº 7.802, de 11 de julho de 1989.** Disponível em: https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l7802.htm. Acesso em: 01 de ago. 2023.

CASA CIVIL. **Lei Nº 9.974, de 6 de junho de 2000.** Disponível em: https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l9974.htm>. Acesso em: 12 de ago. 2023.

CASA CIVIL. **Lei Nº 14.785, de 27 de dezembro de 2023.** Disponível em: https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2023-2026/2023/lei/l14785.htm**.** Acesso em: 4 fev. 2026.

CAVALIERE, M. J.; e colaboradores. **Miotoxicidade por organofosforados.** Revista Saúde Pública, vol. 30, 1996, p. 267 – 272.

CHAI, J.; HEAD-GORDON, M. **Long-range corrected hybrid density functionals with damped atom-atom dispersion corrections.** Physical Chemistry Chemical Physics, 2008, v. 10, p. 6615 – 6620.

CHANG, M. C.; CHANG, Y. **Density Functional Theory Studies on Boron Nitride and Silicon Carbide Nanoclusters Functionalized with Amino Acids for Organophosphorus Pesticide Adsorption.** Crystals, vol. 14, 2024.

CHEN, M.; e colaboradores. **Tissue distribution and trophic transfer of organophosphate triesters and diesters in three marine mammals of the Liaodong Bay and the Northern Yellow Sea.** Journal of Hazardous Materials, vol. 461, 2024.

CHEN, R. e colaboradores. **Aminolysis and hydrolysis of an organophosphorus pesticide: A theoretical insight into the reaction mechanism for thio methyl parathion.** Computational and Theoretical Chemistry, 2021, vol. 1203.

CONAMA (Conselho Nacional do Meio Ambiente). **Resolução Nº 357, de 17 de março de 2005.** Disponível em: https://www.icmbio.gov.br/cepsul/images/stories/legislacao/Resolucao/2005/res_conama_357_2005_classificacao_corpos_agua_rtfcda_altrd_res_393_2007_397_2008_410_2009_430_2011.pdf. Acesso em: 12 de ago. 2023.

COSSI, M. e colaboradores. **Ab initio study of solvated molecules: a new implementation of the polarizable continuum model.** Chemical Physics Letters, vol. 255, 1996, p. 327-335.

CRAMER, C.J. **Essentials of Computational Chemistry: Theories and Models.** John Wiley & Sons, Ltd, 2006.

CVS-SP (CENTRO DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA DO ESTADO DE SÃO PAULO). **Intoxicações exógenas agudas por carbamatos, organofosforados, compostos bipiridílicos e piretróides.** Centro de Controle de Intoxicações Niterói-RJ, 2000.

CZERWINSKI, S. E.; MAXWELL, D. M.; LENZ, D. E. **A method for measuring octanol:water partition coefficients of highly toxic organophosphorus compounds.** Toxicology Methods, vol. 8, 2008, p. 139 – 149.

DABERKOW, S; BEACH, E. D. **Circle of Poison Legislation**. AgEcon search, 1991, p. 24 - 27.

De BRUIJN, J. e colaboradores. **Lethal body burdens of four organophosphorus pesticides in the guppy (*Poecilia reticulata)***. Aquatic Toxicology, vol. 20, 1991, p. 111 – 122.

DORES, E. F. G. de C. **Contaminação do ambiente aquático por pesticidas. Estudo de caso:** Águas usadas para consumo humano em primavera do leste, Mato Grosso - análise preliminar. Química Nova, vol. 24, 2001, p. 27 - 36.

EMBRAPA. **Perspectivas da agricultura irrigada no Brasil: sugestões para um plano de irrigação e drenagem de cinco milhões de hectares.** Brasília: EMBRAPA, 1985. 20 p.

FINIZIO, A.; VIGHI, M.; SANDRONI, D. **Determination of n-octanol/water Partition Coefficient (K_{ow}) of Pesticide Critical Review and Comparison of Methods.** Chemosphere, vol. 34, 1997, p. 131 – 161.

FEST, C; SCHMIDT, K.J. **The chemistry of organophosphorus Pesticides.** 2 ed. Berlin, Heidelberg: Springer-verlag, 1982.

GANIE, S. Y. e colaboradores. **Mechanism and treatment strategies of organophosphate pesticide induced neurotoxicity in humans:** A critical appraisal. Toxicology, 2022, vol. 472.

GARTEN, C.T.G.; TRABALKA, J.R. **Evaluation of models for predicting terrestrial food chain behavior of xenobiotics.** Environmental Science and Technology, 1983, vol. 17, p. 590-595.

GONG, X. e colaboradores. **The environmental behavior of organophosphate esters (OPEs) and di-esters in wheat (*Triticum aestivum* L):** uptake mechanism, *in vivo* hydrolysis and subcellular distribution. Environmental International, 2020, vol. 135.

GORJI, Z. E.; GORJI, A. E.; RIAHI, S. **A structure-property model for the prediction of pKa values of different amines in the CO_2 capture process of concern to the prediction of thermodynamic properties.** Chemical Engineering Research and Desing, 2022, vol. 180, p. 13 –24.

GRIZA, F. T; ORTIZ, K.S; GEREMIAS, D. **Avaliação da contaminação por organofosforados em águas superficiais no município de Rondinha - Rio Grande do Sul**. Química Nova, vol. 31, 2008, p. 1361 - 1365.

GROSS, E. K. U.; DREIZLER, R.M.; **Density Functional Theory.** Berlin: Springer-Verlag, 1993, vol 337. (Topics in Current Chemistry).

GUNTHER, F. A. **Residue reviews: reviews of environmental contamination and toxicology.** v. 94. New York: Springer, 1985.

HALGREN, T. A. **Merck Molecular Force Field. I. Basis, Form, Scope, Parametrization, and Performance of MMFF94.** Journal of Computational Chemistry, 1996, vol. 17, p. 490 – 519.

HANSCH, C.; QUINLAN, J. E.; LAWRENCE, G. L. **The linear free-energy relationship between Partition Coefficients and the aqueous solubility of organic liquid.** The Journal of Organic Chemistry, vol. 33, 1968, p. 347 – 350.

HANSCH, Corwin; LEO, Albert; KLEIN, David J**. Exploring QSAR: fundamentals and applications in chemistry and biology**. Washington, DC: American Chemical Society, 1995.

HANWELL, M. D. e colaboradores. **Avogadro: an advanced semantic chemical editor, visualization, and analysis platform.** Journal of Cheminformatics, vol. 4, 2012, p. 1 - 17.

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, 1972, vol. 56, p. 2257 – 2261.

HESS, S. C. **Ensaio sobre poluição e doenças no Brasil.** 1ª edição. São Paulo: Outras Expressões, 2018.

HO. D. **Notepad++ v. 8.6.7**, 2024.

HO, J.; ERTEM, M. Z. **Calculating Free Energy Changes in Continuum Solvation Models.** The Journal of Physical chemistry B, 2016, v. 120. p. 1319 – 1329.

HOLDEN, A. J.; CHEN, L.; SHAW, I. C. **Thermal Stability of Organophosphorus Pesticide Triazophos and Its Relevance in the Assessment of Risk to the Consumer of Triazophos Residues in Food.** Journal of Agricultural and Food Chemistry, vol. 49, 2001, p. 103 – 106.

HUGHES, L. D. e colaboradores. **Why Are Some Properties More Difficult to Predict than Others? A Study of QSPR Models of Solubility, Melting Point and Log P.** Journal of Chemical Information and Modeling, 2008, vol. 48, p. 220 – 232.

INSTITUTO BRASILEIRO DO MEIO AMBIENTE E DOS RECURSOS NATURAIS (IBAMA). **Boletim 2023:** Os 10 ingredientes ativos mais vendidos - 2023. Relatórios de comercialização de agrotóxicos, 27 dez. 2024. Disponível em: https://www.gov.br/ibama/pt-br/assuntos/quimicos-e-biologicos/agrotoxicos/relatorios-de-comercializacao-de-agrotoxicos. Acesso em: 26 mar. 2025.

JAMES, G.; WITTEN, D.; HASTIE, T.; TIBSHIRANI, R. **An Introduction to Statistical Learning: with Applications in R**. 2. ed. New York: Springer, 2021.

KATRITZKY, A.R.; LOBANOV, V. S.; KARELSON, M. **QSPR: The Correlation and Quantitative Prediction of Chemical and Physical Properties from Structure.** Chemical Society Reviews, 1995, vol. 24, p. 279 – 287.

KingDraw Software Solutions, Inc. **KingDraw: Chemical Structure Editor**. v. 3.0.2 En_us, 2025 .

KLEIN B. N.; e colaboradores. **Análise do impacto do uso de organofosforados e carbamatos em trabalhadores rurais de um município da região noroeste do estado do Rio Grande do Sul.** Acta Toxicológica Argentina, vol. 26, 2018, p. 117 – 125.

KLOOTWYK, B. M.; e colaboradores. **Peroxide-Mediated Release of Organophosphates from Boron-Containing Phosphotriesters: A New Class of Organophosphate Prodrugs.** Organic Letters, vol. 25, p. 5530 – 5535.

KRISHNAN, R. e colaboradores. **Self-consistent molecular orbital methods. XX. A basis set for correlated wave functions.** Journal of Chemical Physics, 1980, vol. 1980, p. 650 – 654.

KUMAR, A; THAKUR, V. K. (Ed.). **Functional Nanocomposite Hydrogels: Synthesis, Characterization, and Biomedical Applications**. 1. ed. (s.l.): Elsevier, 2023.

KUREBAYASHI, H.; TANAKA, A.; YAMAHA, T. **Metabolism and Disposition of the Flame Retardant Plasticizer, Tri-*p*-cresyl Phosphate, in the Rat.** Toxicology and applied pharmacology, vol. 77, 1985, p. 395 - 400.

LEE, J. G. **Computational Material Science: An introduction.** CRC Press, 2011.

LEVIEN, T. L.; BAKER, D. E. **Remdesivir.** Hospital Pharmacy, vol. 58, 2023, p. 420 – 430.

LIMA, I. P. **Avaliação da contaminação de leite materno pelo agrotóxico glifosato em puérperas atendidas em maternidades públicas do Piauí.** Repositório Institucional UFPI, 2017. Disponível em: http://repositorio.ufpi.br:8080/handle/123456789/1366?show=full. Acesso em: 13 mar. 2025.

LIMA, M. F., e colaboradores. **Cleaving paraoxon with hydroxylamine: Ammonium oxide isomer favors a Frontside attack mechanism**. Journal of Physical Organic Chemistry. nº 32, 1-11, 2018.

LIPPARINI, F. e colaboradores. **A Variational Formulation of the Polarizable Continuum Model.** The Journal of Chemical Physics, vol 133, 2010.

LIU, Q. e colaboradores. **Root Uptake Pathways and Cell Wall Accumulation Mechanics of Organophosphates Esters in Wheat (*Triticum aestivum* L.).** Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2022, vol. 70, p. 11892 - 11900.

LIU, Y.; e colaboradores. **Organophosphate (OP) diesters and a review of sources, chemical properties, environmental occurrence, adverse effects, and future directions.** Environmental Internationational., 2021, vol. 150.

LV, X. e colaboradores. **Development of an effective QSAR-based hazard threshold prediction model for the ecological risk assessment of aromatic hydrocarbon compounds.** Environmental Science and Pollution Research, 2024, vol. 31, p. 47220 - 47236.

MA, T.; CHAMBERS, J.E. **Kinetic parameters of desulfuration and dearylation of parathion and chlorpyrifos by rat liver microsomes.** Food and Chemical Toxicology, 1994, vol. 32, p. 763 - 767.

MACKAY, D. **Correlation of Bioconcentration Factors.** Environmental Science and Technology, 1982, vol. 16, p. 274 - 278.

MAGOMEDOV, E. K.; e colaboradores. **Calculation of Lipophilicity of Organophosphate Pesticides Using Density Functional Theory.** Membranes, vol. 12, 2022.

MALI, H e colaboradores. **Organophosphate pesticides an emerging environmental contaminant: Pollution, toxicity, bioremediation progress, and remaining challenges.** Journal of Environmental Science. nº 127, 234-250, 2022.

MAPA – MINISTÉRIO DA AGRICULTURA, PECUÁRIA E ABASTECIMENTO. **Informações Técnicas**. Disponível em: https://www.gov.br/agricultura/pt-br/assuntos/insumos-agropecuarios/insumos-agricolas/agrotoxicos/informacoes-tecnicas . Acesso em: 17 de mar. 2025.

MAPA - MINISTÉRIO DA AGRICULTURA, PECUÁRIA E ABASTECIMENTO. **Relação de ingredientes ativos não autorizados no Brasil.** 2025. Disponível em: https://www.gov.br/agricultura/pt-br/assuntos/insumos-agropecuarios/insumos-agricolas/agrotoxicos/arquivos/relacao-de-ingredientes-ativos-nao-autorizados-no-brasil.pdf. Acesso em: 04 de fev. 2026.

MARENICH, A. V; CRAMER, C. J; TRUHLAR, D.G. **Universal Solvation Model Based on Solute Electron Density and on a Continuum Model of the Solvent Defined by the Bulk Dielectric Constant and Atomic Surface Tensions**. Journal of Physical Chemistry, 2009, vol. 113, p. 6378 - 6396.

MARKLUND, A.; ANDERSSON, B.; HAGLUND, P. **Screening of organophosphorus compounds and their distribution in various indoor environments.** Chemosphere, vol. 53, 2003, p. 1137 – 1146.

MARTIN. T; LOBERT, S. **Chemical warfare:** toxicity of nerve agents. Critical Care Nurse, 2003, vol. 23, p. 15 - 22.

MEYLAN, M. W.; HOWARD, P.H. **Atom/fragment Contribution Method for Estimating Octanol-Water Partition Coefficients.** Journal of Pharmaceutical Sciences, 1995, vol.84, p. 83 - 92.

MILLER, M. M.; WASLK, S.P. **Relationships between Octanol-Water Partition Coefficient and Aqueous solubility**. Environmental Science and Technology, vol. 19, nº 6, 1985, p. 522 – 529.

MIRZAEI, M.; TAHERI, R.A.; LATIFI, A.M.; ABDOUSS, M. **Innovative strategies for organophosphorus remediation: integrating enzymatic decomposition with membrane technologies.** Results in Chemistry, 2025, vol. 15.

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. nº 77, 7061-7070, 2012.

MORGON, N. H. **Computação em Química Teórica: Informações Técnicas.** Química Nova, vol. 24, 2001, p. 676 - 682.

MORGON, N. H.; COUTINHO, K. **Métodos de Química Teórica e Modelagem Molecular.** São Paulo: Editora Livraria da Física, 2007.

MS – MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Portaria nº 518, de 25 de março de 2004.** Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/portaria_518_2004.pdf. Acesso em: 12 de ago. 2023.

MS – MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Resolução Nº6, de 14 de outubro de 1999.** Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/1999/res0006_14_10_1999.html. Acesso em: 31 de jul. 2023.

MÜLLER, S.; e colaboradores. **Prediction solvation free energies for neutral molecules in any solvent with openCOSMO-RS.** Fluid Phase Equilibria, vol. 589, 2024.

MUTCH, E.; BLAIN, P.G.; WILLIAMS, F.M. **The role of metabolism in determining susceptibility to parathion toxicity in man.** Toxicology Letters, 1999, vol. 107, p. 177 - 187.

NEESE, F. **Software Update: The ORCA Program System - Version 6.0.** Computational Molecular Science, 2025.

NOBLE, **A. Partition coefficients (n-octanol—water) for pesticides**. Journal of Chromatography A, 1993, v. 642, n. 1, p. 3–14.

NOHA, M.; MICHALSKA, A.; JUROWSKI, K. **The estimation of oral acute toxicity (LD_{50}) of G-series organophosphorus-based chemical warfare agents using quantitative and qualitative toxicology in silico methods.** Archives of Toxicology, 2024, vol. 98, p. 1809 – 1825.

NOLA, G. de.; KIBBY, J. MAZUREK, W. **Determination of ortho-cresyl phosphate isomers of tricresyl phosphate used in aircraft turbine engine oils by gas chromatography and mass spectrometry.** Journal of Chromatography A, 2008, p. 211 – 216.

NUNES, R. F. N. e colaboradores. **Glyphosate contamination of drinking water and the occurrence of oxidative stress:** Exposure assessment to rural Brazilian populations. Environmental Toxicology and Pharmacology, 2024, vol 108.

OCDE. **Guideline for the testing of chemicals:** Partition coefficient (n-octanol/water): Shake Flask Method. OCDE, 1995, n. 107.

OLISAH, C.; e colaboradores. **A translocation analysis of organophosphate pesticides between surface water, sediments and tissues of common reed *Phragmites australis*.** Chemosphere, 2021, vol. 284.

ORIO, M.; PANTAZIS, D.A.; NEESE, F. **Density functional theory.** Photosync Res, 2009, vol. 102, p. 443 - 453.

PEDLOWSKI, M. A, e colaboradores. **Modes of pesticides utilization by Brazilian smallholders and their implications for human health and the environment.** Crop Protection, 2012, vol. 31, p. 113 – 118.

PETROIANU, G. A. **History of organophosphorus cholinesterase inhibitors & reactivators.** Military Medical Science Letters, 2010, vol 84, p. 182-185.

PHILLIPS, A. L.; STAPLETON, H. M. **Inhibition of human liver carboxylesterase (hCE1) by organophosphate ester flame retardants and plasticizers: implications for pharmacotherapy.** Toxicological Sciences, 2019, v. 171, n. 2, p. 396–405.

PLEET, C. e colaboradores. **Improving Quantum Chemical solvation Models by Dynamic Raddi Adjustment for Continuum Solvation (DRACO).** The Journal of Physical Chemistry Letters, 2024, v. 15, p. 2462 – 2469.

PLIEGO JR, J. R. **Modelos contínuos do solvente: Fundamentos.** Química Nova, 2006, Vol. 29, nº 3, p. 535 – 542.

PLIEGO JR, J. RIVEROS, J.M. **Parametrization of the PCM model for calculating solvation free energy of anions in dimethyl sulfoxide solutions.** Chemical Physics Letters, 2002, vol. 355, p. 543 – 546.

PRACHT, P. e colaboradores. **CREST - A program for the exploration of low-energy molecular chemical space.** The Journal of Chemical Physics, 2024,vol. 160.

RACIONAIS MC 's. **Sou + você**. Nada como um dia após o outro dia. São Paulo: Cosa Nostra, 2002. 1 CD.

RAFIEEZADE, M.; FAZELI, A. **Prediction amino group *pKa* of amino acids using machine learning-QSPR methods.** Journal of Molecular Liquids, 2024, vol. 408.

RANGEL-PENÃ, U.J. e colaboradores. **Conceptual DFT, machine learning and molecular docking as tools for prediction of LD_{50} toxicity of organothiophosphates.** Journal of Molecular Modeling, 2023, vol. 29.

RAPPÉ, A.K. e colaboradores. **UFF, a Full Periodic Table Force Field for Molecular Mechanics and Molecular Dynamics Simulations.** The Journal of American Chemistry Society, 1992, vol. 114, p. 10024 – 10035.

RENBERG, L.; SUNDSTRÖM, G.; SUNDH-NYGARD, K. **Partition Coefficients of Organic Chemicals Derived From Reserved Phase Thin Layer Chromatography: Evaluation of Methods and Application on Phosphate Esters, Polychlorinated Paraffins and some PCB-substitutes.** Chemosphere, vol. 9, 1980, p. 683 – 691.

ROBERTS, Terry (Ed.). **Metabolic pathways of agrochemicals.** Part 2: Insecticides and fungicides. Cambridge: Royal Society of Chemistry, 1999.

ROCHA JUNIOR, D. S. e colaboradores. **Síndromes Neurológicas Induzidas por Praguicidas Organofosforados e a Relação com o Suicídio.** Saúde em Revista, vol. 6, 2004, p. 53 - 60.

ROY, P. P. e colaboradores. **On Two Novel Parameters for Validation of Predictive QSAR Models.** MDPI: Molecules, vol. 14, 2009, p. 1660 - 1701.

SAEGER, V. W.; e colaboradores. **Environmental Fate of Selected Phosphate Esters.** Environmental Science & Technology, vol. 13, 1979, p. 840 – 844.

SANGSTER, J. M. **Octanol-Water Partition Coefficients: Fundamentals and Physical Chemistry.** Wiley, 1997.

SANTOS, V. M. R; DONNICI, C. L. **Compostos organofosforados pentavalentes: histórico, métodos sintéticos de preparação e aplicações como inseticidas e agentes antitumorais.** Química Nova, vol. 30, 2007, p. 159 - 170.

SCALMANI, G; FRISCH, M.J. **Continuous surface charge polarizable continuum models of salvation.** The Journal of Chemical Physics, vol. 132, 2010.

SEJVAR, J.J. **Neurochemical and Neurobiological Weapons.** Neurologic clinics, vol. 38, 2020, p. 881 - 896.

SHAYANFAR, S.; SHAYANFAR, A. **Comparison of various methods for evaluation of QSAR models.** BMC Chemistry, vol. 16, 2022. doi.org/10.1186/s13065-022-00856-4

SINDIVEG (Sindicato Nacional da Indústria de Produtos para a Defesa Vegetal)**. Área tratada por defensivos agrícolas no Brasil cresce 9,2% em 2024.** Disponível em: https://sindiveg.org.br/ultimas-noticias/area-tratada-por-defensivos-agricolas-no-brasil-cresce-92-em-2024/. Acesso em: 4 fev. 2026.

SKORUPA, L. A.; MANZATTO, C. V. **Sistemas de integração lavoura-pecuária-floresta no Brasil.** Brasília: EMBRAPA, 2019. 471 p.

SOGORB, M. A.; VILANOVA, E. **Enzymes involved in the detoxification of organophosphorus, cabamate and pyrethroid insecticides through hydrolysis.** Toxicology Letters, 2002, vol. 128, p. 215 – 228.

STOCKHOLM INTERNATIONAL PEACE RESEARCH INSTITUTE (SIPRI). **The Problem of Chemical and Biological Warfare**: the rise of CB weapons. Stockholm: Almqvist, 1971.

STREMPEL, S.; NENDZA, M.; SCHERINGER, M.; HUNGERBÜHLER, K. **Using conditional inference trees and random forests to predict the bioaccumulation potential**

of organic chemicals. Environmental Toxicology and Chemistry, 2013. v. 32, n. 5, p. 1187–1195.

SU, H.; e colaboradores. **Persistent, bioaccumulative, and toxic properties of liquid crystal monomers and their detection in indoor residential dust.** PNAS, vol. 116, 2019, p. 26450 - 26458.

TODESCHINI, R.; CONSONNI, V.; GRAMATICA, P. **Chemometrics in QSAR.** In: BROW, S. D.; TAULER, R.; WALCZAK, B.**Comprehensive Chemometrics: Chemical and Biochemical Data Analysis.** Amsterdam: Elsevier, 2009. vol. 4, cap. 4.05.

TYGEL A. e colaboradores. **Atlas dos Agrotóxicos:** fatos e dados do uso dessas substâncias na agricultura. Rio de Janeiro: Fundação Heinrich Böll, 2023.

US EPA (United States Environmental Protection Agency). **Estimation Programs Interface Suite™ for Microsoft® Windows, v 4.11**. 2012. United States Environmental Protection Agency, Washington, DC, USA. Disponível em: https://www.epa.gov/tsca-screening-tools/epi-suitetm-estimation-program-interface#download. Acesso em: 10 abr. 2025.

US EPA (United States Environmental Protection Agency). **Office of Chemical Safety and Pollution Prevention: Profenofos.** Disponível em: www3.epa.gov/pesticides/chem_search/cleared_reviews/csr_PC-111401_19-Oct-16.pdf. Acesso em: 16 de Out. 2023.

VAN DER VEEN, I; DE BOER, J. **Phosphorus flame retardants: properties, production, environmental occurrence, toxicity and analysis**. Chemosphere, v. 88, 2012, n. 10, p. 1119–1153.

VEERASAMY, R. e colaboradores. **Validation of QSAR Models - Strategies and Importance.** International Journal of Drug Design and Discovery, vol. 2, 2011, p. 511 - 519.

VIEIRA, M. F. D. B, e colaboradores. **Relação do desenvolvimento do Alzheimer com organofosforados: uma revisão. Brazilian journal of development**. nº 5, 16935-16947, 2023.

VLAHOVIC, F.; e colaboradores. **Density functional theory calculation of lipophilicity for organophosphate type pesticides.** Journal of the Serbian Chemical Society, vol. 82, 2017, p. 1369 – 1378.

WANG, J e colaboradores. **Development and Testing of a General Amber Force Field.** The Journal of Computational Chemistry, 2004, vol. 24, p. 1157 – 1174.

WANG, S. e colaboradores. **Organophosphate triesters and their diester degradation products in the atmosphere - A critical review.** Environmental Pollution, 2024, vol. 346.

WANG, X.; e colaboradores. **Partition and source identification of organophosphate esters in the water and sediment of Taihu Lake, China.** Journal of Hazardous Materials, vol. 360, 2018, p. 43 – 50.

WEI, G.; e colaboradores. **Organophosphorus flame retardants and plasticizers: Sources, occurrence, toxicity and human exposure.** Environmental Pollution, vol. 196, 2015, p. 29 – 46.

WINDER, C.; BALOUET, J.C. **The Toxicity of Commercial Jet Oils.** Environmental Research Section A, 2002, vol. 89, p. 146 – 164.

WITTMANN, L.; SELZER, C.E.; GRIMME, S. **A diverse and chemically relevant solvation model benchmark set with flexible molecules and conformer ensembles.** Chemical Science, 2025, vol. 16.

XU, J. e colaboradores. **Glyphosate contamination in grains and foods:** An overview. Food Control, 2019, vol. 106.

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

YAO, C.; YANG, H.; LI, Y. **A review on organophosphate flame retardants in the environmental:** Occurrence, accumulation, metabolism and toxicity. Science of the Total Environmental, 2021, vol. 795.

YI-MIN, D. e colaboradores. **Prediction of boiling points of organic compounds by QSPR tools.** Journal of Molecular Graphics and Modelling, 2013, vol. 44, p. 113 – 119.

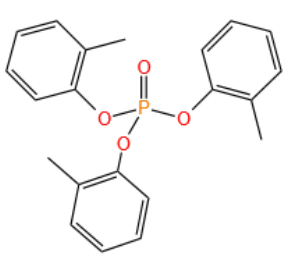
ZANG, Q.; e colaboradores. **In Silico Prediction of Physicochemical Properties of Environmental Chemicals Using Molecular Fingerprints and Machine Learning.** Journal of Chemical Information and Modeling, vol. 57, 2017, p. 36 - 49.

ZHAO, Y. H. e colaboradores. **Evaluation of Human Intestinal Absorption Data and Subsequent Derivation of a Quantitative Structure-Activity Relationship (QSAR) with the Abraham Descriptors.** Journal of Pharmaceutical Sciences, vol. 90, 2001, nº 6, p. 749 - 784.

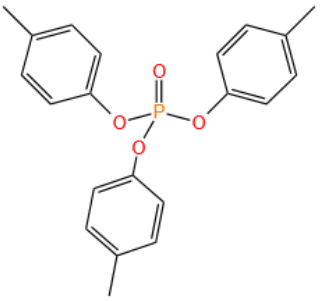
APÊNDICE – Material suplementar

‘A1 – Estruturas 2D dos triésteres de fosfato utilizados na elaboração do modelo preditivo de log *P*.

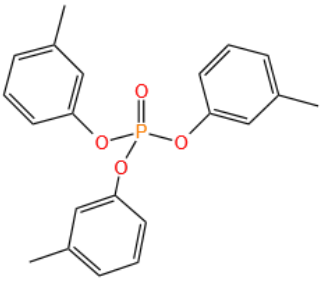
Fosfato de tri-*o*-cresila



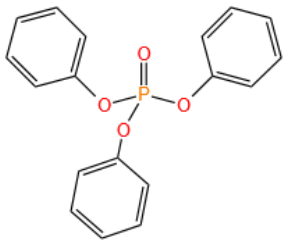
Fosfato de tri-*p*-cresila



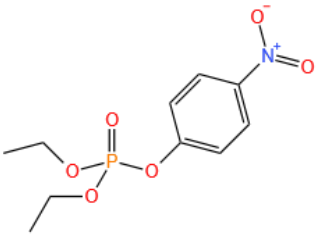
Fosfato de tri-*p*-cresila



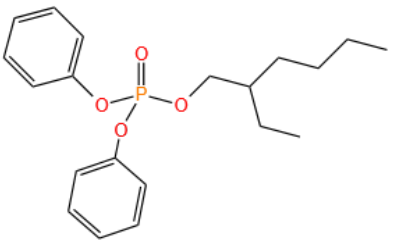
Fosfato de trifenila



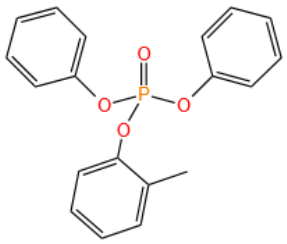
Paraoxon



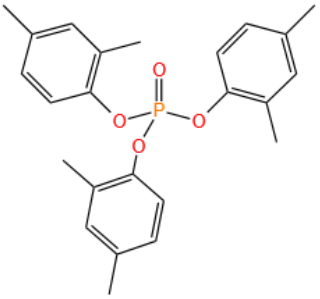
Fosfato de 2-etil-hexil difenila



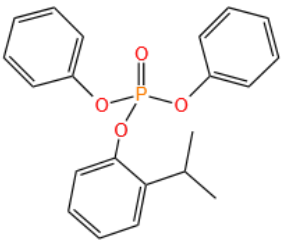
Fosfato de cresil difenila



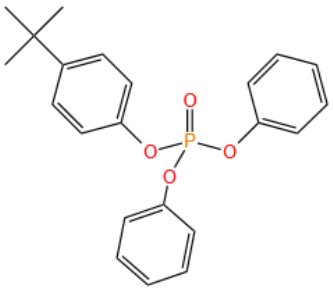
Fosfato de tris(2,4-xilenila)



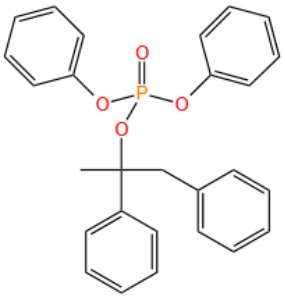
Fosfato de isopropilfenil difenila



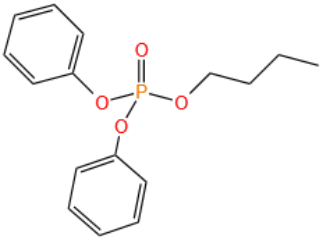
Fosfato de t-butilfenil difenila



Fosfato de 4-cumilfenil difenila

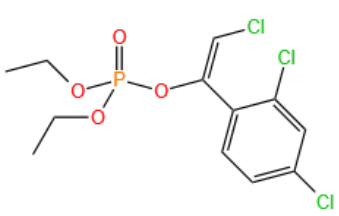


Fosfato de butil difenila

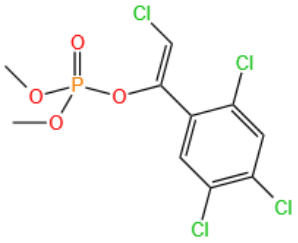


Continuação

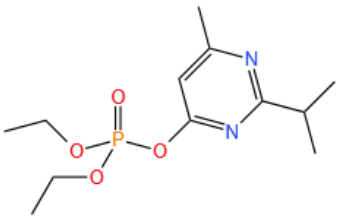
Clorfenvinfós



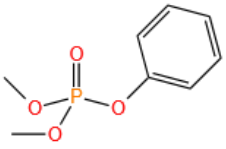
Tetraclorfenvinfós



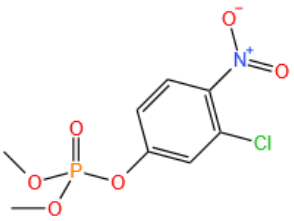
Diazoxon



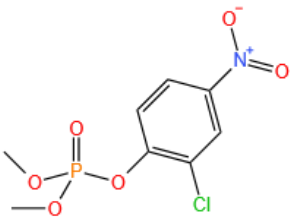
Fosfato de dimetil fenila



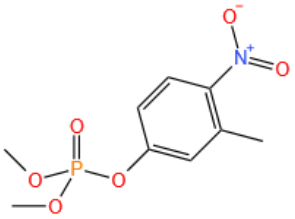
Cloroxon



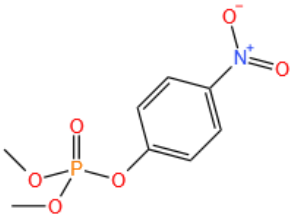
Dicaptooxon



Fenitrooxon

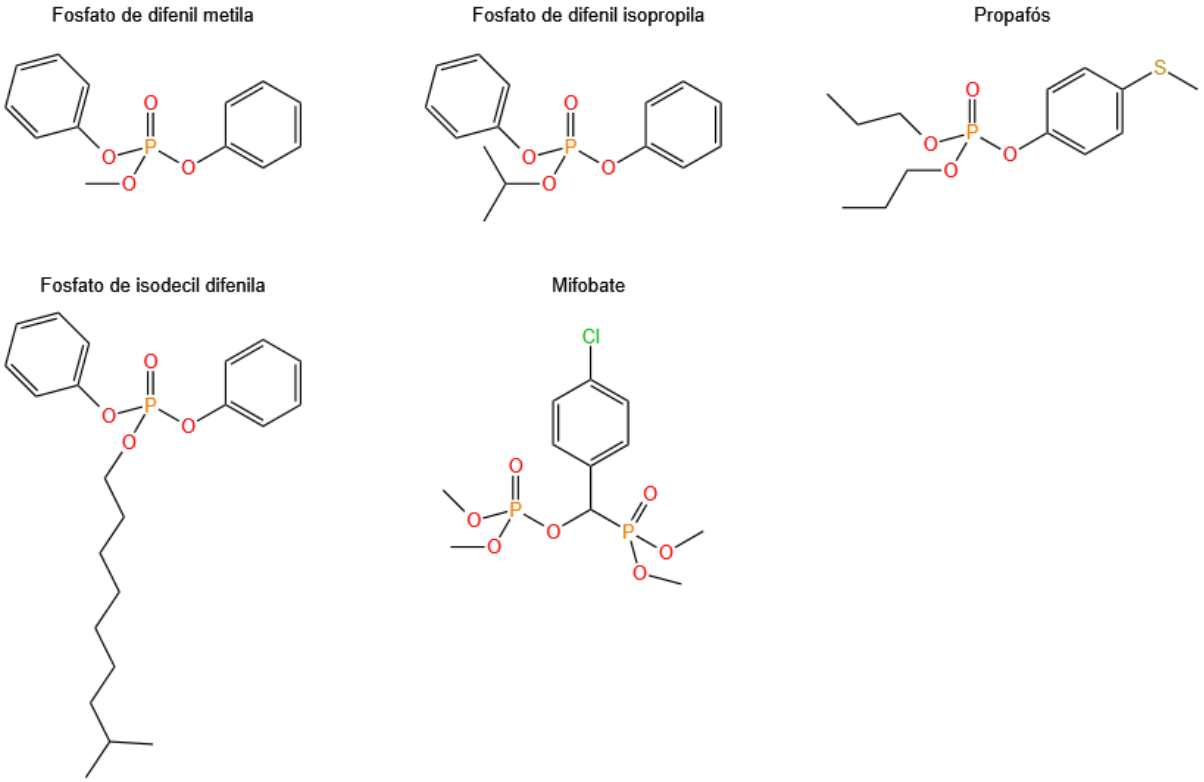


Paraoxon metílico



Fonte: autor.

Figura A2 – Estruturas 2D dos triésteres utilizados na validação externa do modelo preditivo de log *P*.



Fonte: autor.

Tabela A1 – Valores de log P_{exp} usados na construção do modelo e respectivas referências de onde foram retirados. Na última coluna se encontram os valores de log *P* determinados pelo EPI Suite™ para cada triéster de fosfato.

Número CAS	Nome	log P_{exp}	Referências	log $P_{EPI\ Suite}$
78-32-0	Fosfato de tri-*p*-cresila	5,11; 4,51	Saeger, 1979; Renberg, 1980	6,34
115-86-6	Fosfato de trifenila	4,59; 3,90; 4,63	ILO, 2021; Bengtsson, 1986; Renberg, 1980	4,70
311-45-5	Paraoxon	1,98; 1,59	Hansch, 1995; Noble, 1993	1,97
1241-94-7	Fosfato de 2-etil-hexil difenila	5,73; 5,37	Saeger, 1979; Wei, 2015	6,30
26444-49-5	Fosfato de cresil difenila	4,51; 4,40	Saeger, 1979; Bengtsson, 1986	5,25
981-40-8	Fosfato de t-butilfenil difenila	5,10; 5,12	Gunther,1985; Saeger, 1979	6,61
2752-95-6	Fosfato de butil difenila	4,30	Gunther, 1985	4,41
3862-12-2	Fosfato de tris(2,4-xilenila)	5,60; 5,63	Gunther, 1985; Saeger, 1979	7,98
34364-42-6	Fosfato de 4-cumilfenil difenila	6,10	Gunther, 1985	7,22
64532-94-1	Fosfato de isopropilfenil difenila	5,30	Gunther, 1985	6,16
950-35-6	Paraoxon metílico	1,25	Noble,1993	0,98
962-58-3	Diazoxon	2,07	Noble, 1993	2,10
2255-15-4	Cloroxon	1,83	Noble, 1993	1,63
2255-17-6	Fenitroxon	1,69	Noble, 1993	1,53
10113-28-7	Fosfato de dimetil fenila	1,22	Strempel, 2013	1,16
17650-76-9	Dicapthon-oxon	1,84	Noble, 1993	1,63
18708-86-6	(E) -Clorfenvinfós	4,20	Carlsen, 2005b.	4,15
22248-79-9	Tetraclorvinfós	3,36; 3,53	Finizio, 1997; Strempel, 2013	3,81
2274-67-1	Dimetilvinfós	3,12	Roberts, 1999	3,16
36519-00-3	Fosdifen	6,49	Carlsen, 2005b	6,00

Fonte: autor.

Tabela A2 – Valores de log P_{exp} das estruturas empregadas na validação e suas respectivas referências de onde foram retirados.

Número CAS	Nome	log P_{exp}	Referências
115-89-9	Fosfato de difenil metila	3,10	van der Veen, 2012
60763-39-5	Fosfato de difenil isopropila	3,98	van der Veen, 2012
7292-21-5	Propafós	3,67	Carlsen, 2005a; Roberts, 1999
76541-72-5	Mifobate	0,69	Zhao, 2001
29761-21-5	Fosfato de isodecil difenila	5,44	van der Veen, 2012; Renberg, 1980
55684-04-5	Fosfato de *p*-isopropilfenil difenila	5,70	Phillips, 2019
470-90-6	(Z) -Clorfenvinfós	3,56; 3,10; 3,95; 3,85	Finizio, 1997; Bowman, 1983; Amiri, 2020; Roberts, 1999.

Fonte: autor.

Tabela A3 – Variação da energia livre de solvatação dos 20 triésteres de fosfato determinadas com o Modelo de Solvatação Baseado na Densidade (SMD) em nível de teoria ωB97x/6-311+G(d,p), em água ($\Delta G_{solv(A)}$) e em octanol ($\Delta G_{solv(O)}$)

Número CAS	**Nome**	**$\Delta G_{solv(A)}$ (kcal mol^{-1})**	**$\Delta G_{solv(O)}$ (kcal mol^{-1})**
78-32-0	Fosfato de tri-*p*-cresila	-13,48	-20,71
115-86-6	Fosfato de trifenila	-13,76	-19,44
311-45-5	Paraoxon	-17,62	-17,21
1241-94-7	Fosfato de 2-etil-hexil difenila	-13,28	-19,95
26444-49-5	Fosfato de cresil difenila	-13,55	-19,92
981-40-8	Fosfato de t-butilfenil difenila	-12,96	-20,56
2752-95-6	Fosfato de butil difenila	-13,45	-19,23
3862-12-2	Fosfato de tris(2,4-xilenila)	-11,84	-19,40
34364-42-6	Fosfato de 4-cumilfenil difenila	-19,38	-26,88
64532-94-1	Fosfato de isopropilfenil difenila	-11,87	-19,36
950-35-6	Paraoxon metílico	-16,67	-15,14
962-58-3	Diazoxon	-20,08	-19,91
2255-15-4	Cloroxon	-15,59	-15,83
2255-17-6	Fenitroxon	-16,16	-16,73
10113-28-7	Fosfato de dimetil fenila	-15,07	-14,96
17650-76-9	Dicapton-oxon	-13,88	-14,68
18708-86-6	Clorfenvinfós	-13,23	-19,31
22248-79-9	Tetraclorvinfós	-14,27	-17,21
2274-67-1	Dimetilvinfós	-12,83	-17,54
36519-00-3	Fosdifen	-10,21	-20,40

Tabela A4 – valores de log P_{calc} referentes a validação interna LOO (*leave-one-out*).

Número CAS	Nome	*Médias log P_{exp}	log P_{calc} (q^2 LOO)
78-32-0	Fosfato de tri-*p*-cresila	4,81*	4,85 ± 0,04
115-86-6	Fosfato de trifenila	4,37*	4,14 ± 0,23
311-45-5	Paraoxon	1,79*	1,70 ± 0,09
1241-94-7	Fosfato de 2-etil-hexil difenila	5,55*	4,59 ± 0,96
26444-49-5	Fosfato de cresil difenila	4,46*	4,47 ± 0,01
981-40-8	Fosfato de t-butilfenil difenila	5,11*	5,13 ± 0,02
2752-95-6	Fosfato de butil difenila	4,30*	4,24 ± 0,06
3862-12-2	Fosfato de tris(2,4-xilenila)	5,62*	5,39 ± 0,23
34364-42-6	Fosfato de 4-cumilfenil difenila	6,10	4,90 ± 1,20
64532-94-1	Fosfato de isopropilfenil difenila	5,30	5,38 ± 0,08
950-35-6	Paraoxon metílico	1,25*	1,34 ± 0,09
962-58-3	Diazoxon	2,07	1,79 ± 0,28
2255-15-4	Cloroxon	1,83	1,94 ± 0,11
2255-17-6	Fenitroxon	1,69	2,08 ± 0,39
10113-28-7	Fosfato de dimetil fenila	1,22	1,66 ± 0,44
17650-76-9	Dicapthon-oxon	1,84	2,20 ± 0,36
18708-86-6	(E) -Clorfenvinfós	3,79*	4,43 ± 0,23
22248-79-9	Tetraclorvinfós	3,45*	2,96 ± 0,49
2274-67-1	Dimetilvinfós	3,12	3,94 ± 0,82
36519-00-3	Fosdifen	6,49	7,38 ± 1,34

Figura A3 – Gráfico da correlação linear entre o log P_{exp} em função da $\Delta G_{solv(O/A)}$.

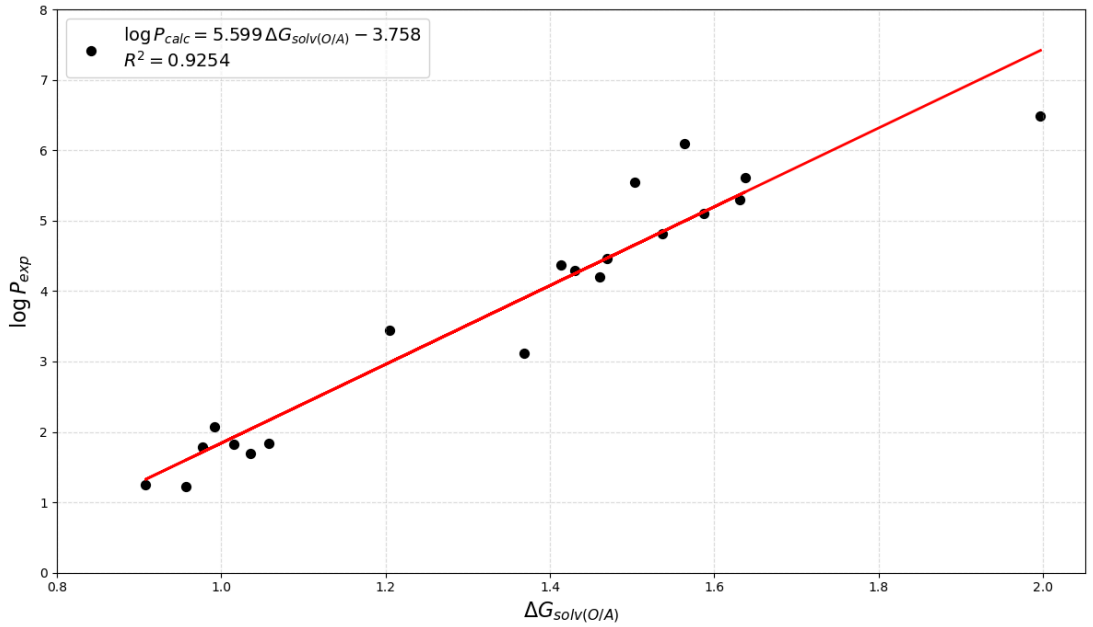
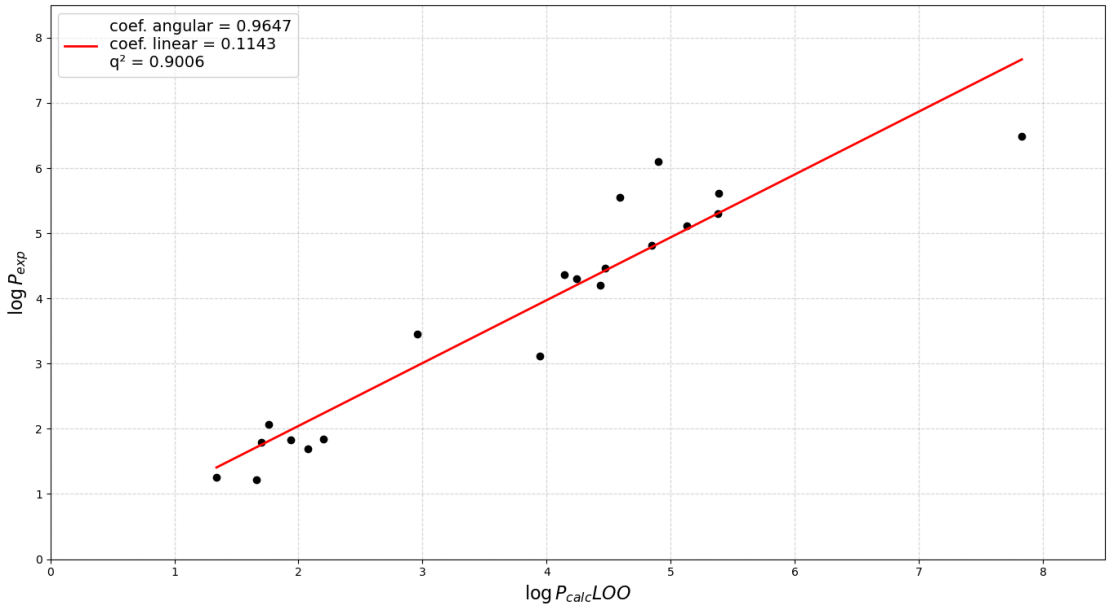


Figura A4 – gráfico do log P_{exp} em função do log P_{calc} referente a validação interna LOO (*Leave-one-out*).



Script 1 – Cabeçalho do arquivo de entrada (.inp) utilizado no pacote ORCA 6.0.1 para os cálculos das geometrias em nível de teoria X3LYP/3-21G.

```
TypeScript
!X3LYP 3-21G Opt Freq
#TightSCF
#TightOPT

%scf
       MaxIter 500
       Guess Hueckel
end

%geom
       MaxIter 500
       Calc_Hess true
end

%cpcm
       smd true
       SMDsolvent "water" #Para simular a solvatação implícita com octanol, trocar
                          #SMDSolvent "1-octanol"
end

*gzmt 0 1
  coordenadas
*
```

Script 2 – Cabeçalho do arquivo de entrada (.inp) utilizado no pacote ORCA 6.0.1 para os cálculos das geometrias em nível de teoria X3LYP/6-31G(d).

```
TypeScript
!X3LYP 6-31G(d) Opt Freq
#TightSCF
#TightOPT

%scf
       MaxIter 500
end

%geom
       MaxIter 500
       Calc_Hess true
end

%cpcm
       smd true
       SMDsolvent "water" #Para simular a solvatação implícita com octanol, trocar
                          #SMDSolvent "1-octanol"
end

*gzmt 0 1
  coordenadas
*
```

Script 3 – Cabeçalho do arquivo de entrada (.inp) utilizado no pacote ORCA 6.0.1 para os cálculos energia (single point) em nível de teoria ωB97x/6-311+G(d,p).

TypeScript

```
!wB97x 6-311+G(d,p) ENERGY

%cpcm
       smd true
       SMDsolvent "water" #Para simular a solvatação implícita com octanol, trocar
                          #SMDSolvent "1-octanol"
end

*gzmt 0 1
  coordenadas
*
```

DADOS CURRICULARES

IDENTIFICAÇÃO	
	GABRIEL FERNANDES BEZERRA 07/04/1999
Nacionalidade	Brasileira
Nome em citações bibliográficas:	BEZERRA, Gabriel BEZERRA, G. F.
Currículo Lattes	http://lattes.cnpq.br/6813214285983356
ORCID	https://orcid.org/0009-0006-2832-4594
FORMAÇÃO ACADÊMICA	
2017 - 2023	Graduação em Química Ambiental UNESP - IBILCE
2024 - 2026	Mestrado em Química UNESP - IBILCE
PARTICIPAÇÃO EM EVENTOS CIENTÍFICOS	
XII CONGRESSO BRASILEIRO DE TERMODINÂMICA, 2024, Curitiba. 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. VII ESCOLA DE TERMODINÂMICA, 2024, Curitiba. Mini-curso: Introdução à Mecânica Estatística e Simulação Molecular, 2024. VII ESCOLA DE TERMODINÂMICA, 2024, Curitiba. Mini-curso: Modelos Baseados em COSMO: fundamentos e ferramentas, 2024. XXXI CONGRESSO DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA DA UNESP, 2019, São José do Rio Preto. Determinação de Cádmio em Perfumes por ICP- MS, 2019.	