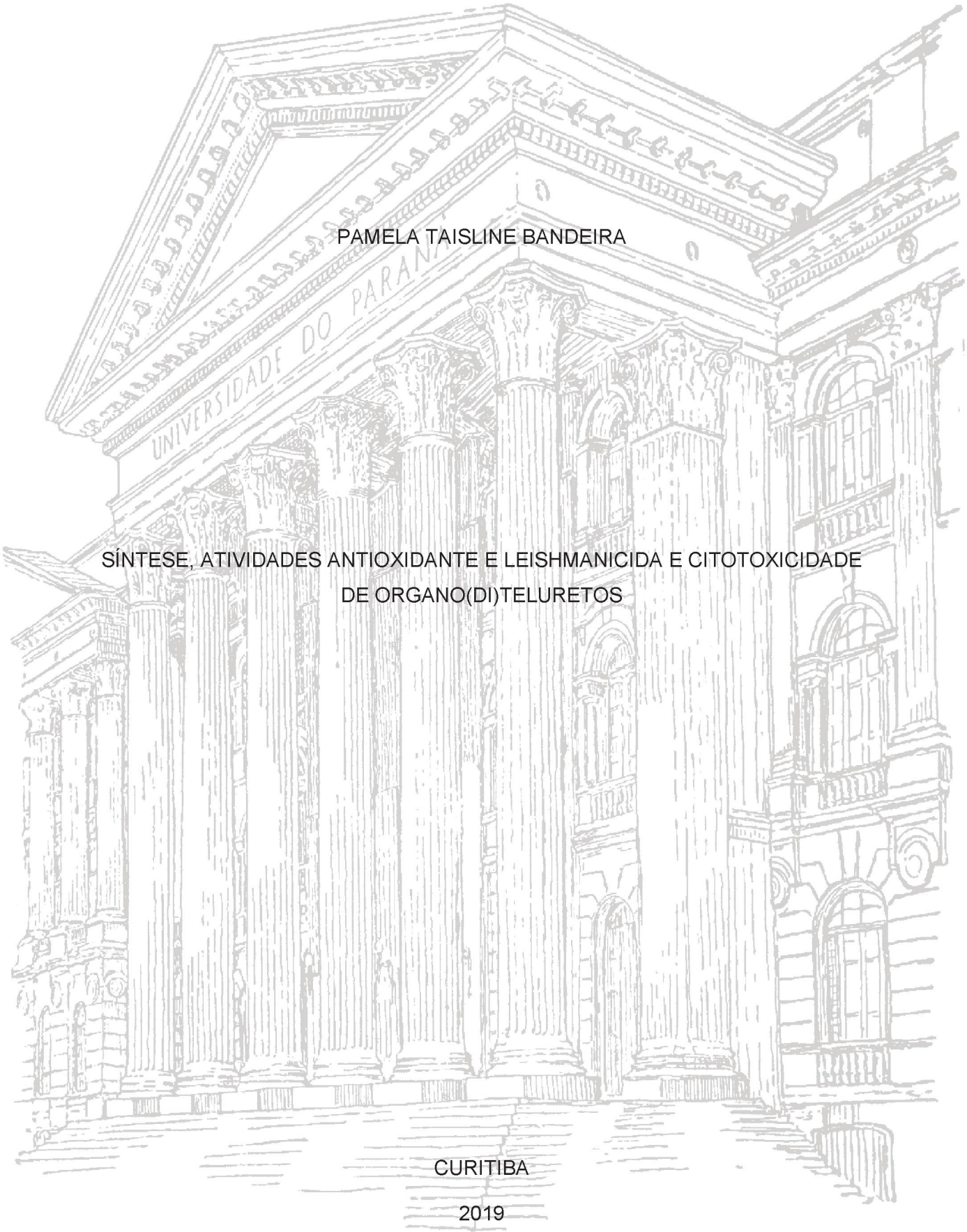
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ



PAMELA TAISLINE BANDEIRA

SÍNTESE, ATIVIDADES ANTIOXIDANTE E LEISHMANICIDA E CITOTOXICIDADE DE ORGANO(DI)TELURETOS

CURITIBA

2019

PAMELA TAISLINE BANDEIRA

SÍNTESE, ATIVIDADES ANTIOXIDANTE E LEISHMANICIDA E CITOTOXICIDADE DE ORGANO(DI)TELURETOS

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química, Setor de Ciências Exatas, Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial à obtenção do título de Doutora em Química, área de concentração: Química Orgânica.

Orientador: Prof. Dr. Leandro Piovan

CURITIBA

2019

Catalogação na Fonte: Sistema de Bibliotecas, UFPR
Biblioteca de Ciência e Tecnologia

B214s Bandeira, Pamela Taisline
Síntese, atividades antioxidante e leishmanicida e citotoxicidade de organo(di)teluretos [recurso eletrônico] / Pamela Taisline Bandeira. – Curitiba, 2019.

Tese - Universidade Federal do Paraná, Setor de Ciências Exatas, Programa de Pós-Graduação em Química, 2019.

Orientador: Leandro Piovan.

1. Compostos de telúrio. 2. Antioxidantes. 3. compostos orgânicos. I. Universidade Federal do Paraná. II. Piovan, Leandro. III. Título.

CDD: 547

Bibliotecária: Vanusa Maciel CRB- 9/1928

MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
SETOR DE CIENCIAS EXATAS
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO QUÍMICA - 40001016026P2

TERMO DE APROVAÇÃO

Os membros da Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em QUÍMICA da Universidade Federal do Paraná foram convocados para realizar a arguição da tese de Doutorado de **PAMELA TAISLINE BANDEIRA** intitulada: **SÍNTESE, ATIVIDADES ANTIOXIDANTE E LEISHMANICIDA E CITOTOXICIDADE DE ORGANO(DI)TELURETOS** , sob orientação do Prof. Dr. LEANDRO PIOVAN, que após após terem inquirido a aluna e realizado a avaliação do trabalho, são de parecer pela sua APROVAÇÃO no rito de defesa.

A outorga do título de doutor está sujeita à homologação pelo colegiado, ao atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca e ao pleno atendimento das demandas regimentais do Programa de Pós-Graduação.

CURITIBA, 26 de Julho de 2019.

LEANDRO PIOVAN
Presidente da Banca Examinadora (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

MARCELO GONÇALVES MONTES D OCA
Avaliador Externo (UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE)

CRISTIANE PILISSÃO
Avaliador Externo (UNIVERSIDADE TECNOLÓGICA FEDERAL DO PARANÁ)

CRISTIANO RAMINELLI
Avaliador Externo (UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO)

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Leandro Piovan pela oportunidade e orientação durante os anos de pós-graduação.

Ao Prof. Dr. Alfredo R. M. de Oliveira pelos bons conselhos sobre síntese e pela ajuda imprescindível com equipamentos.

Ao Prof. Dr. Celso V. Nakamura e à Dra. Francielle P. Garcia pela realização dos ensaios de atividade biológica.

Ao Prof. Dr. Vicente Gotor-Fernández por gentilmente compartilhar seus conhecimentos em biocatálise.

Aos Profs. Drs. Paulo H. G. Zarbin, Sônia F. Zawadzki e Márcio P. de Araújo pelas contribuições no exame de qualificação.

Aos Profs. Drs. Cristiano Raminelli, Marcelo D´Oca, Cristiane Pilissão e Rilton Alves de Freitas pelo pronto aceite como avaliadores desta tese de doutorado.

Aos pesquisadores do LaSQuE pela convivência e compartilhamento de experiências e descobertas durante toda esta jornada.

Aos funcionários do Departamento de Química da UFPR pelo pronto atendimento.

Ao Frank, por tudo...

Aos meus pais, demais familiares e amigos, pelo apoio e incentivo.

Aos órgãos de fomento, CAPES, CNPq e Fundação Araucária pela bolsa de doutorado e outras formas de financiamento.

RESUMO

Neste trabalho estão descritos a síntese, as avaliações das atividades antioxidante, leishmanicida e citotóxica *in vitro* de substâncias organoteluradas. Diteluretos de diarila e teluretos de alquil-arila foram preparados por meio de reações clássicas da química do telúrio, que envolveram o uso de reagentes de organo-magnésio ou organo-lítio e telúrio elementar. A partir dos precursores carbonilados, foi possível preparar uma série de aminas primárias e secundárias, oximas e hidrazona, contendo telúrio em posições *meta* e *para* do anel aromático, com rendimentos que variaram de 32 a 90%. A série foi planejada de maneira que possíveis relações entre estrutura química e atividade biológica pudessem ser estabelecidas, com base no padrão de substituição do anel aromático, no substituinte ligado ao átomo de telúrio e na função orgânica presente. A maioria das substâncias avaliadas foram consideradas agentes antioxidantes e leishmanicidas promissores, com atividade comparável aos fármacos de referência. Os ensaios biológicos evidenciaram que a natureza das funções orgânicas, bem como o substituinte ligado ao telúrio, influenciaram tanto a atividade quanto a citotoxicidade das substâncias estudadas. Além disso, a comparação com análogos selenilados demonstrou que a presença do átomo de telúrio foi fundamental para a atividade observada. Como a atividade biológica de uma determinada substância quiral normalmente está relacionada com sua estereoquímica, neste trabalho também foram avaliadas abordagens enzimáticas visando a preparação de compostos orgânicos de telúrio enantiomericamente enriquecidos. Para este propósito, a resolução cinética de hidróxi-teluretos mediada por lipase e a biotransformação de teluro-cetonas pró-quirais mediada por transaminases (TA) ou álcool desidrogenases (ADH) foram investigadas. Apesar das reações mediadas por TA apresentarem baixos valores de conversão, as reações catalisadas por ADH forneceram uma série de hidróxi-teluretos aromáticos opticamente ativos com conversões de 60 a 95% e excessos enantioméricos de 58 a >99%.

Palavras-chave: Substâncias orgânicas de telúrio. Organoteluretos. Atividade antioxidante. Atividade leishmanicida. Citotoxicidade. Biocatálise. Biotransformações.

ABSTRACT

The synthesis, antioxidant, leishmanicidal activities and cytotoxicity of organotellurium substances have been described in this thesis. Diaryl ditellurides and alkyl-aryl tellurides were prepared through classical tellurium chemistry reactions, which involved the use of organo-magnesium or organo-lithium and elemental tellurium reagents. From the carbonylated precursors, a series of telluro-containing amines (primary and secondary), oximes and hydrazone, with *meta* and *para* substitution pattern, was prepared in yields from 32 to 90%. The series was designed in order to possible structure-activity relationship could be established, based on the substitution pattern of the aromatic ring, the substituent linked to the tellurium atom and the organic function. Most of the evaluated substances exhibited promising antioxidant and leishmanicidal potential, with activities comparable to the reference drugs. Biological assays showed that the nature of the organic functions as well as the substituent bonded to tellurium influenced both the activity and the cytotoxicity of the substances studied. Furthermore, the comparison with selenylated analogues demonstrated that the presence of the tellurium atom has a pivotal role for the observed activity. Since the biological activity of a chiral substance is usually related to its stereochemistry, in this work we also evaluated enzymatic approaches for the preparation of enantioenriched organotellurium compounds. For this purpose, the kinetic resolution of hydroxy-telluride mediated by lipase and the biotransformation of pro-chiral teluro-ketones mediated by transaminases (TA) or alcohol dehydrogenases (ADH) were investigated. Despite the low conversion values observed for TA-mediated reactions, ADH-mediated biorreductions led to optically active hydroxy-tellurides, with conversion rates of 60-95% and enantiomeric excesses of 58 to >99%.

Keywords: Organotellurium compounds. Organotellurides. Antioxidant activity. Leishmanicidal activity. Cytotoxicity. Biocatalysis. Biotransformations.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Aspecto físico do telúrio em sua forma elementar (Te^0) 18
Figura 2. Classes mais representativas de compostos orgânicos de telúrio..... 20
Figura 3. Mudança de aspecto físico de frações orgânicas coletadas durante a purificação de uma substância orgânica de telúrio por coluna cromatográfica..... 21
Figura 4. Estrutura da telurana inorgânica sintética **AS101** 26
Figura 5: Estrutura da L-selenocisteína e Ebselen..... 27
Figura 6. Primeiras substâncias orgânicas de telúrio descritas como antioxidantes.... 29
Figura 7. Diversidade química de organo(di)teluretos com atividade antioxidante 30
Figura 8. Fármacos disponíveis para o tratamento da Leishmaniose: Pentostam (**41**), Glucantime (**42**), Anfoterecina B (**43**) e Mitelfosina (**44**)..... 33
Figura 9. Espécies hipervalentes de telúrio com atividade leishmanicida..... 34
Figura 10. Compostos de telúrio submetidos à avaliação da atividade biológica 44
Figura 11. Fatores estruturais para relações estrutura-atividade 46
Figura 12. Perfil antioxidante dos organoteluretos *N*-funcionalizados via método de $DPPH^{\bullet}$..... 47
Figura 13. Desempenho antioxidante via métodos $ABTS^{\bullet+}$ (azul) e FRAP (vermelho) 49
Figura 14. Viabilidade celular após tratamento com diferentes concentrações dos organoteluretos *N*-funcionalizados..... 50
Figura 15. Desempenho leishmanicida frente a promastigotas de *L. amazonensis* 53
Figura 16. Índice de seletividade (CC_{50}/IC_{50}) dos diteluretos de diorganoíla e miltefosina 54
Figura 17. Blindagem eletrônica no telúrio em **LQ08** comparado a **LQ06** e **LQ07**, evidenciado pelas análises de RMN de ^{125}Te (126,2 MHz, $CDCl_3$, PhTeTePh)..... 55
Figura 18. Enantiômeros da talidomida..... 59
Figura 19. Teluro-acetofenonas pró-quirais empregues como materiais de partida 61
Figura 20. Diagrama da variação de energia de uma resolução cinética enzimática. . 65
Figura 21. Principais rotas biocatalíticas para obtenção de aminas enantioenriquecidas 68
Figura 22. Principais rotas biocatalíticas para obtenção de álcoois enantioenriquecidos 73
Figura 23. Sistemas de regeneração do cofator acoplados em reações de biorredução 74
Figura 24. Hidróxi-teluretos opticamente ativos obtidos via biorredução mediada por álcool desidrogenases 77

Figura 25. Cromatograma em fase gasosa com coluna de fase estacionária aquiral para determinação da conversão de **2e** em **7a** usando Ras-ADH (c = 92%)..... 109
Figura 26. Cromatograma em fase gasosa com coluna de fase estacionária aquiral para determinação da conversão de **2g** em **7c** usando Sy-ADH (c = 62%)..... 109
Figura 27. Cromatograma em fase gasosa com coluna de fase estacionária aquiral para determinação da conversão de **2i** em **7e** usando LB-ADH (c = 79%) 110
Figura 28. Cromatograma em fase gasosa com coluna de fase estacionária aquiral para determinação da conversão de **2b** em **7g** usando ADH-A (c = 74%) 110
Figura 29. Cromatograma em fase gasosa com coluna de fase estacionária quiral do padrão racêmico de 1-feniletanol 111
Figura 30. Cromatograma em fase gasosa com coluna de fase estacionária quiral para determinação do excesso enantiomérico de (*S*)-**7a** usando Ras-ADH (ee > 99%).... 111
Figura 31. Cromatograma em fase gasosa com coluna de fase estacionária quiral para determinação do excesso enantiomérico de (*R*)-**7f** usando evo 1.1.200 (ee = 92%). 112
Figura 32. Cromatograma em fase líquida com coluna de fase estacionária quiral da teluro-cetona **2b**..... 112
Figura 33. Cromatograma em fase líquida com coluna de fase estacionária quiral do hidróxi-telureto (*RS*)-**7g** (sem derivatização)..... 113
Figura 34. Cromatograma em fase líquida com coluna de fase estacionária quiral de **2b** em (*R*)-**7g** usando Ras-ADH (ee > 99%) 113
Figura 35. Cromatograma em fase líquida com coluna de fase estacionária quiral de **2b** em (*S*)-**7g** usando LB-ADH (ee > 99%)..... 114
Figura 36. Cromatograma em fase líquida com coluna de fase estacionária quiral de **2b** m (S)-**7g** usando Sy-ADH (ee = 95%)..... 114

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1. Estratégias gerais para preparação de teluretos de diorganoíla não-simétricos (R ≠ R'). 22
Esquema 2. Síntese de teluretos de butil-arila a partir de iodetos. 23
Esquema 4. Síntese de β-aminoteluretos via abertura de aziridinas 25
Esquema 5. Ciclo catalítico proposto para organoteluretos com atividade mimética a GPx. 28
Esquema 6. Rotas sintéticas para os organoteluretos *N*-funcionalizados **3a-b**, **4a-d**, **5a-c** e **6a**.. 37
Esquema 7: Síntese dos diteluretos de diorganoíla **1a-c** a partir das bromoacetofenonas correspondentes. 38
Esquema 8. Síntese das teluro-acetofenonas (**2a-d**) a partir dos diteluretos de diarila (**1a-c**) 40
Esquema 9. Síntese das Te-aminas secundárias **4a-d** via aminação redutiva assistida por micro-ondas. 42
Esquema 10. Síntese das teluro-oximas (**5a-c**) e teluro-hidrazona (**6a**). 43
Esquema 11. Redução do DPPH$^{\bullet}$ mediada pelo antioxidante de referência quercetina. 45
Esquema 12. Avaliação da influência do calcogênio (Y = Se ou Te) na atividade antioxidante 50
Esquema 13. Reação de desproteção para obtenção do derivado acetilado. 57
Esquema 14. Síntese de substratos e padrões cromatográficos 61
Esquema 15. Síntese dos hidróxi-teluretos racêmicos **7a-g** 62
Esquema 16. Síntese das Te-aminas primárias **3a-f** 62
Esquema 17. Síntese dos estéres (**8a-d**) e amidas (**9a-f**) 63
Esquema 18. Derivatização para determinação dos valores de excesso enantiomérico 64
Esquema 19. Resolução cinética enzimática do (*RS*)-1-(4-(butiltelanil)fenil)etanol (**7g**) 66
Esquema 20. Representação do mecanismo da catálise enantiosseletiva mediada por lipases 67
Esquema 21. Reação genérica catalisada por transaminases 69
Esquema 22. Processo simplificado de uma biotransaminação 70
Esquema 23. Resolução cinética enzimática de Se-aminas mediada por transaminases. 72
Esquema 24. Reação genérica catalisada por álcool desidrogenases (ADH) 73

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Propriedades físico-químicas dos elementos carbono, enxofre, selênio e telúrio..... 19
Tabela 2. Comparativo entre aquecimento convencional e irradiação de micro-ondas na síntese das Te-aminas primárias 41
Tabela 3. Atividade antioxidante *in vitro* pelo método de DPPH$^{\bullet}$ 46
Tabela 4. Atividade antioxidante dos organoteluretos *N*-funcionalizados e quercetina via ensaios antioxidantes ABTS$^{\bullet+}$ e FRAP 48
Tabela 5. Atividade leishmanicida *in vitro*, citotoxicidade e índice de seletividade 52
Tabela 6. Atividade *in vitro* e citotoxicidade de **LQ07** e miltefosina frente a amastigotas intracelulares de *L. amazonensis*..... 56
Tabela 7. Aminação biocatalítica de **2c** mediada por transaminases 71
Tabela 8. Biorredução das teluro-acetofenonas **2b**, **c**, **e-i** mediada por álcool desidrogenases 76
Tabela 9. Tempos de retenção dos padrões cromatográficos para determinação da conversão..... 108
Tabela 10. Tempos de retenção para determinação dos excessos enantioméricos.. 108

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Å	Ångström
ABTS	Ácido 2,2-azinobis-3-etilbenzotiazolino-6-sulfônico
ADH	Álcool deshidrogenases
ADH-A	Álcool desidrogenases de *Rhodococcus ruber*
ADH-T	Álcool desidrogenases de *Thermoanaerobacter species*
c	Conversão
CAL-B	Lipase B de *Candida antarctica*
CC_{50}	Concentração citotóxica
CG-EM	Cromatografia em fase gasosa acoplada à espectrometria de massas
CV-TA	Transaminases de *Chromobacterium violaceum*
DMF	Dimetilformamida
DMSO	Sulfóxido de dimetila
DNA	Ácido desoxirribonucleico
2,4-DNP	2,4-dinitrofenilhidrazina
DP	Desvio padrão
DPPH	2,2-Difenil-1-picril-hidrazila
E	Coeficiente enantiomérico
EC	*"Enzyme Comission"*
ee	Excesso enantiomérico
ERO	Espécies reativas de oxigênio
FDA	*"Food and Drug Administration"*
FRAP	*"Ferric Reducing Antioxidant Power"*
GDH	Glucose deshidrogenases
GPx	Glutationa peroxidases
Hz	Hertz
IC_{50}	Concentração inibitória
IS	Índice de seletividade
IVTF	Infravermelho com transformada de Fourier
J	Constante de acoplamento
LB-ADH	Álcool desidrogenases de *Lactobacillus brevis*
MO	Micro-ondas
NADH	Dinucleotídeo de nicotinamida e adenina
NADPH	Fosfato de dinucleotídeo de nicotinamida e adenina
OMS	Organização mundial da saúde
p-TsOH	Ácido *p*-toluenossulfônico
PBS	Solução tampão fosfato salina
PLP	Piridoxal-5'-fosfato

PMP	Piridoxamina
Ras-ADH	Álcool desidrogenases de *Ralstonia* sp.
RCE	Resolução cinética enzimática
RMN	Ressonância magnética nuclear
SFB	Soro fetal bovino
Sy-ADH	Álcool desidrogenases de *Sphingobium yanoikuyae*
TA	Transaminases
t.a.	Temperatura ambiente
TEAC	*"Trolox equivalent antioxidant capacity"*
Tes-ADH	Álcool desidrogenases de *Thermoanaerobacter ethanolicus*
THF	Tetraidrofurano
T_R	Tempo de retenção
ΔG	Energia livre de Gibbs
$[\alpha]_D$	Rotação óptica

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO 17

1.1. Telúrio 17

1.2. Substâncias organoteluradas: estrutura, reatividade e preparação 19

1.3. Atividade biológica de compostos de telúrio 25

1.3.1. Substâncias organoteluradas como potenciais antioxidantes 27

1.3.2. Compostos de telúrio como agentes leishmanicidas 31

2. OBJETIVOS 35

2.1. Objetivo geral 35

2.2. Objetivos específicos 35

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO 36

3.1. Síntese dos compostos orgânicos de telúrio 36

3.1.1. Síntese dos diteluretos de diorganoíla **1a-c** 37

3.1.2. Síntese das teluro-acetofenonas (**2a-d**) 40

3.1.3. Síntese de teluro-aminas primárias e secundárias racêmicas (**3a-b** e **4a-d**). 40

3.1.4. Síntese das teluro-oximas (**5a-c**) e teluro-hidrazonas (**6a**) 42

3.2. Avaliação da atividade biológica *in vitro* 43

3.2.1. Atividade antioxidante 44

3.2.2. Atividade leishmanicida 51

3.3. Biotransformações de compostos orgânicos de telúrio para obtenção de derivados opticamente ativos 59

3.3.1. Síntese química dos materiais de partida e padrões cromatográficos 60

3.3.2. Reações enzimáticas 64

3.3.2.1. Resolução cinética enzimática de hidróxi-teluretos mediada por lipase .. 64

3.3.2.2. *Aminação biocatalítica de teluro-acetofenonas mediada por transaminases* 68

3.3.2.3. *Biorredução de teluro-acetofenonas mediada por álcool desidrogenases*.....72

4. CONCLUSÕES **79**

5. PARTE EXPERIMENTAL **81**

5.1. Materiais e equipamentos 81

5.2. Procedimentos para síntese dos compostos 82

5.2.1. Síntese dos dioxolanos (acetais) orto, meta e para-substituídos 82

5.2.2. Síntese do ditelureto de diorganoíla orto-substituído (**1a**) via troca bromo-lítio 83

5.2.3. Síntese dos diteluretos de diorganoíla meta e para-substituídos (**1b-c**) via reação de grignard 84

5.2.4. Síntese das teluro-acetofenonas (**2a-i**) 85

5.2.5. Síntese das teluro-aminas primárias (**3a-f**) e secundárias (**4a-d**)..... 89

5.2.6. Síntese das teluro-oximas (**5a-c**) 93

5.2.7. Síntese da teluro-hidrazona (**6a**)..... 95

5.2.8. Síntese dos hidróxi-teluretos racêmicos (**7a-g**) 95

5.2.9. Síntese dos ésteres (**8a-d**) e amidas (**9a-f**) 98

5.3. Protocolos dos ensaios de atividade biológica 102

5.3.1. Avaliação da atividade antioxidante..... 102

5.3.1.1. Método de sequestro do radical DPPH 102

5.3.1.2. Método ABTS$^{\bullet+}$..... 102

5.3.1.3. Método FRAP 103

5.3.1.4. Ensaio de citotoxicidade..... 103

5.3.2. Avaliação da atividade leishmanicida..... 104

5.3.2.1. Células e parasitas..... 104

5.3.2.2. Atividade in vitro frente a promastigotas extracelulares de L. amazonensis.....104

5.3.2.3. Ensaio de citotoxicidade em macrófagos não-infectados 104

5.3.2.4. Atividade in vitro frente a amastigotas intracelulares de L. amazonensis 105

5.4. Reações enzimáticas 105

5.4.1. Resolução cinética enzimática mediada por lipase 105

5.4.2. Aminação redutiva catalisada por transaminases 106

5.4.3. Biorredução catalisada por álcool desidrogenases 106

5.4.3.1. Biorredução mediada por Ras-ADH 106

5.4.3.2. Biorredução mediada por LB-ADH 106

5.4.3.3. Biorredução mediada por Sy-ADH, Tes-ADH e ADH-T 107

5.4.3.4. Biorredução mediada por ADH-A 107

5.4.3.5. Biorredução mediada por evo-1.1.200 107

5.4.4. Derivatização dos hidróxi-teluretos **7a-g** para determinação do excesso enantiomérico 107

5.4.5. Análises cromatográficas 108

5.4.5.1. Cromatogramas selecionados 109

REFERÊNCIAS 115

MATERIAL SUPLEMENTAR 128

1. INTRODUÇÃO

1.1. TELÚRIO

O telúrio foi descoberto pelo mineralogista Franz Joseph Müller von Reichenstein na Romênia em 1782. Após uma investigação minuciosa, que durou cerca de 3 anos e consistiu em mais de cinquenta testes, Müller concluiu que um minério de composição desconhecida, além de constituído por ouro, continha um novo elemento químico. Durante suas análises determinou a densidade relativa do minério, descreveu o odor exalado quando aquecido, o aspecto vermelho adquirido após tratamento com ácido sulfúrico e o precipitado negro formado quando diluído em água.[1] Além disso, observou uma chama de coloração azul intensa e a formação de amálgama quando reagia com mercúrio, eliminando hipóteses de que o novo elemento químico pudesse ser antimônio ou bismuto.[2] Doze anos depois, ainda diante de análises inconclusivas, Müller enviou uma amostra ao químico analítico Martin Heinrich Klaproth, que confirmou a descoberta, isolando e nomeando o novo elemento químico como telúrio, inspirado no latim *"tellus"* (do português, terra).[3] Em 25 de janeiro de 1798, Klaproth apresentou o telúrio à comunidade científica por meio de um relatório destinado a Academia de Ciências de Berlim, onde mencionou F. J. Müller von Reichenstein como o original descobridor.[1]

Com baixa abundância na crosta terrestre (0,01 – 0,05 mg tonelada^{-1}), o telúrio é considerado mais raro que elementos como o ouro (0,31 mg tonelada^{-1}) e a platina (0,37 mg tonelada^{-1}).[4] Na natureza pode ser encontrado na forma de dióxidos (TeO_2) ou em minérios, por meio da combinação com outros elementos químicos como Cu, Pb, Au, Hg, Ag e Bi.[5] Embora pouco abundante, o telúrio é um elemento prontamente disponível, uma vez que sua principal forma de obtenção ocorre durante o processo de refinamento eletrolítico de cobre.[6]

Localizado no grupo 16 da tabela periódica, o telúrio é classificado como um semi-metal ("metaloide"), exibindo propriedades metálicas e não-metálicas. À temperatura ambiente e em sua forma elementar (Te^0) é um sólido cinza-prateado com brilho metálico e é facilmente pulverizado (Figura 1), mas também pode ser comumente encontrado como um pó cinza escuro.

---

[1] Weeks, M. E. *J. Chem. Educ.* **1935**, *129*, 403-409.
[2] Engman, L. *Acc. Chem. Res.* **1985**, *18*, 274-279.
[3] Ba, L. A.; Doring, M.; Jamier, V.; Jacob, J. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 4203-4216.
[4] Makuei, F. M.; Senanayake, G.; *Miner. Eng.* **2018**, *115*, 79-87.
[5] Ibers, J. *Nat. Chem.* **2009**, *1*, 508-508.
[6] Martins, C.; Lima, P. C. R.; Teixeira, L. S.; Teixeira, M. P.; Filho, A. P. Q. *Minerais Estratégicos e Terras-Raras*, Edições Câ.; Centro de Estudos e Debates Estratégicos: Brasília, **2014**.



Figura 1. Aspecto físico do telúrio em sua forma elementar (Te^0). (FONTE: o autor, 2019)

Do ponto de vista prático, o uso de Te^0 é bastante conveniente, pois, além de produzido em larga escala, não apresenta riscos durante o transporte e pode ser armazenado por longos períodos sem sofrer alterações em suas propriedades químicas.[7] Por apresentar excelentes características semicondutoras, é amplamente utilizado na ciência de materiais,[8,9] com destaque para a produção de células solares de telureto de cádmio (CdTe), que apresenta alta eficiência na conversão de energia solar em elétrica. Outra utilização de destaque é na metalurgia, conferindo maleabilidade à ligas de cobre e aço.[4] Na área de síntese orgânica, fornece tanto reagentes nucleofílicos (RTe^-M^+, RTeH) quanto eletrofílicos (RTeX, TeX_4), que podem ser gerados *in situ* ou preparados apenas antes do uso.[10]

O uso de reagentes de telúrio vem sendo descrito como uma alternativa promissora e vantajosa para diversas abordagens sintéticas, incluindo reações de formação de ligações carbono-carbono e uma variedade de interconversões de grupos funcionais.[10] Além disso, substâncias organoteluradas têm demonstrado propriedades farmacológicas promissoras, despertando o interesse da comunidade científica para a química deste elemento.

---

[7] Potapov, V. A.; Amosova, S. V. *Russ. J. Org. Chem.* **2003**, *39 (10)*, 1373-1380.
[8] Gu, J.; Zhao, Z. Q.; Ding, Y.; Chen, H. L.; Zhang, Y. W.; Yan, C. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 8363– 8371.
[9] Patra, A.; Wijsboom, Y. H.; Leitus, G.; Bendikov, M. *Chem. Mater.* **2011**, *23*, 896–906.
[10] Petragnani, N.; Stefani, H. A. Tellurium in Organic Synthesis, 2nd ed.; Academic Press: London, **2007**.

1.2. SUBSTÂNCIAS ORGANOTELURADAS: ESTRUTURA, REATIVIDADE E PREPARAÇÃO

Substâncias orgânicas de telúrio, ou organoteluradas, apresentam pelo menos uma ligação telúrio-carbono (Te-C) em sua estrutura. A diferença de eletronegatividade de Pauling entre esses dois átomos (telúrio 2,1 e carbono 2,5), associada ao volume do átomo de telúrio (raio atômico de 1,37 Å), faz com que as ligações Te-C sejam facilmente polarizadas no sentido do carbono.[10] Em relação às propriedades e reatividade de compostos orgânicos de telúrio, é possível dizer que estes diferem significativamente dos demais calcogênios, como, por exemplo, enxofre (S) e selênio (Se). O telúrio é menos eletronegativo comparado aos demais elementos localizados acima no grupo 16. Como consequência, diferentes forças de ligação calcogênio-carbono são observadas, sendo a ligação sigma (σ) Te-C mais fraca que a ligação σ Se-C, que, por sua vez, é mais fraca do que a ligação σ S-C (Tabela 1).[11,12]

Tabela 1: Propriedades físico-químicas dos elementos carbono, enxofre, selênio e telúrio.[10,11]

Elemento (Y)	Massa atômica (U)	Raio atômico (Å)	Eletronegatividade (Pauling)	Entalpia de ligação (Y-C) ($kJ\ mol^{-1}$)
C	12,01	0,91	2,50	-
S	32,06	1,04	2,58	272
Se	78,96	1,17	2,55	234
Te	127,60	1,37	2,10	200

Essas diferenças nas energias de ligação e, consequentemente, a possível instabilidade já relatada para estas substâncias - especialmente para derivados alquílicos, os quais tendem a se decompor sob irradiação de luz e calor - poderiam explicar por que compostos contendo telúrio são relativamente raros na natureza. Ao contrário do enxofre e selênio, o telúrio não é um micronutriente essencial e não desempenha qualquer função biológica conhecida.[13] Além disso, sabe-se da ocorrência de aminoácidos contendo selênio no sítio catalítico de enzimas que atuam na eliminação de espécies reativas de oxigênio (ERO) em nosso organismo,[14] com destaque para a classe das glutationa peroxidases (GPx), enquanto que aminoácidos contendo telúrio ainda não foram encontrados, de forma natural, em organismos vivos.

---

[11] Chivers, T.; Laitinen, R. S. *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 1725 – 1739.
[12] Rooseboom, M.; Vermeulen, N. P.; Durgut, F.; Commandeur, J. N. *Chem. Res. Toxicol.* **2002**, *15*, 1610–1618.
[13] Tiekink, E. R. T. *Dalton Trans.* **2012**, *41*, 6390–6395.
[14] Hatfield, D. L.; Gladyshev, V. N. *Mol. Cell. Biol.* **2002**, *22*, 3565- 3576.

A síntese do primeiro composto orgânico de telúrio, o telureto de dietila (Et_2Te), foi realizada por Friedrich Wöhler em 1840.[15] Em seus relatos, Wöhler escreveu "*...devido ao seu odor altamente repulsivo e persistente que se relaciona com coisas desagradáveis, a pessoa não gostaria de se expor ao mesmo novamente.*"[15] Alguns anos depois, Heeren declarou: "*... o cheiro é tão persistente que o indivíduo deve evitar o contato social por vários meses, para não molestar outras pessoas.*"[16] Os comentários desencorajadores a respeito das propriedades organolépticas de compostos voláteis e de baixa massa molar, aliado a possível toxicidade associada a essas substâncias, fizeram com que a química do telúrio permanecesse em latência durante muitos anos. Posteriormente, acabou sendo abordada como extensão à do selênio, o que resultou em um atraso no seu desenvolvimento. Ainda hoje, muito menos é conhecido a respeito das aplicações sintéticas e biológicas de compostos de telúrio quando comparado aos derivados de enxofre ou selênio. No entanto, já é conhecido que esses elementos, apesar de classificados no mesmo grupo da tabela periódica, apresentam comportamentos químicos e bioquímicos distintos.[17]

Diversos compostos orgânicos de telúrio já são conhecidos, nos quais este elemento pode ser encontrado em uma gama de estados de oxidação, que variam de 2- a 6+. Algumas das classes mais representativas estão apresentadas na Figura 2, que podem ser classificadas em dois grandes grupos, de acordo com o estado de oxidação do telúrio. O primeiro grupo abrange os derivados de Te(II), constituído por telurol, telureto e ditelureto. O segundo grupo consiste nos derivados de Te(IV) e Te(VI), denominados espécies hipervalentes, no qual estão incluídos telurana, teluróxido, telurona e pertelurana.[18]

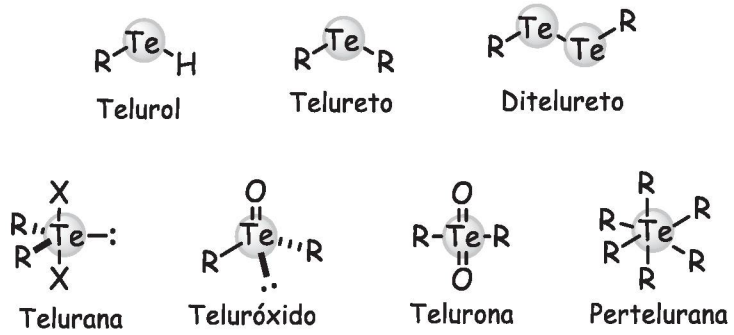


Figura 2. Classes mais representativas de compostos orgânicos de telúrio (R = arila, alquila; X = halogênio).[18]

[15] Wöhler, F. *Liebigs Ann. Chem.* **1852**, *84*, 69-81.
[16] Heeren, M.; *Chem. Zentralbl.* **1861**, 916.
[17] Marino, T.; Galano,A.; Mazzone, G.;Russo, N.; Alvarez-Idaboy, J. R. *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 8686 – 8691.
[18] Cunha, R. L.O.R.; Gouvea, I. E.; Juliano, L. *An. Acad. Bras. Cienc.* **2009**, *81*, 393-407.

Dentre as classes mais sistematicamente investigadas encontram-se os teluretos de diorganoíla não-simétricos (RTeR'), substâncias que possuem duas porções orgânicas distintas ligadas ao elemento telúrio. A estabilidade térmica e sensibilidade à luz destas substâncias estão intimamente relacionadas à porção orgânica da molécula.[10] Muitos teluretos alifáticos, cíclicos ou não, bem como vinílicos e acetilênicos se decompõem na presença de luz, e, portanto, alguns autores recomendam a síntese dessas substâncias no escuro.[19,20] Alguns teluretos também são sensíveis à exposição atmosférica, sendo facilmente oxidados aos teluróxidos correspondentes, além de outros subprodutos. Essa degradação é especialmente pronunciada em soluções orgânicas, em que os produtos de oxidação se separam como sólidos insolúveis amorfos (Figura 3). No entanto, este comportamento não é uma regra, e a inserção de, por exemplo, porções aromáticas, geralmente resulta em compostos orgânicos de telúrio com maior estabilidade térmica e menor sensibilidade à luz e ao ar, permitindo o manuseio dessas substâncias sob condição atmosférica aberta.

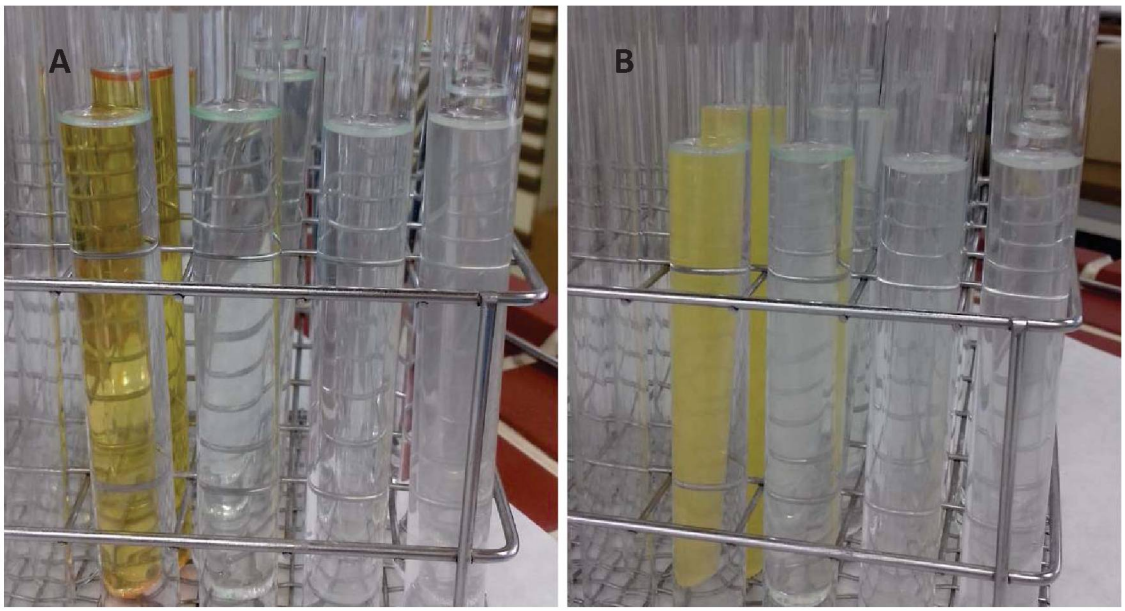
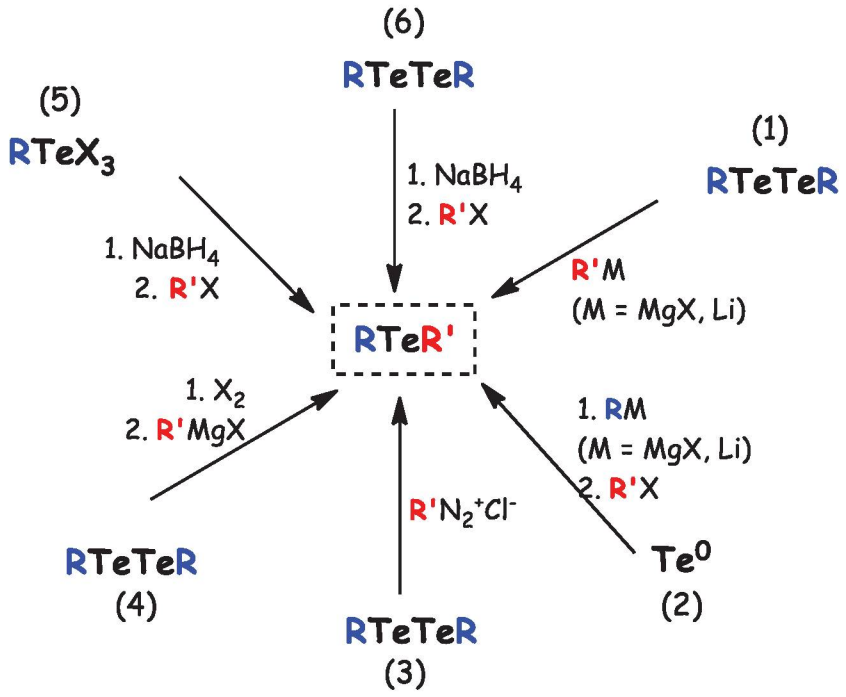


Figura 3. A) Frações orgânicas coletadas durante a purificação de uma substância organotelurada por coluna cromatográfica em sílica gel, empregando hexano e acetato de etila (9:1 v/v) como eluente. B) Mudança de aspecto físico após 15 min. (FONTE: o autor, 2019)

Teluretos de diarila e alquil-arila (RTeR') constituem a classe mais abundante de compostos orgânicos de telúrio, devido ao seu papel peculiar na preparação de novas

[19] Comasseto, J. V.; Ling, L. W.; Petragnani, N.; Stefani, H. A. *Synthesis.* **1997**, 373 - 403.
[20] Petragnani, N.; Stefani, H. A. *Tetrahedron.* **2005**, *61*, 1613 - 1679.

substâncias de interesse estrutural, biológico ou teórico.[10] Fatores como facilidade de preparação, relativa estabilidade dos produtos formados, baixa pressão de vapor (especialmente no caso de derivados aromáticos e/ou funcionalizados) e ampla solubilidade em solventes orgânicos comuns também contribuem para isso. As principais estratégias sintéticas para preparação de teluretos de diorganoíla não-simétricos (R ≠ R'), compostos alvo de estudo neste trabalho, estão apresentadas no Esquema 1.[10,21]



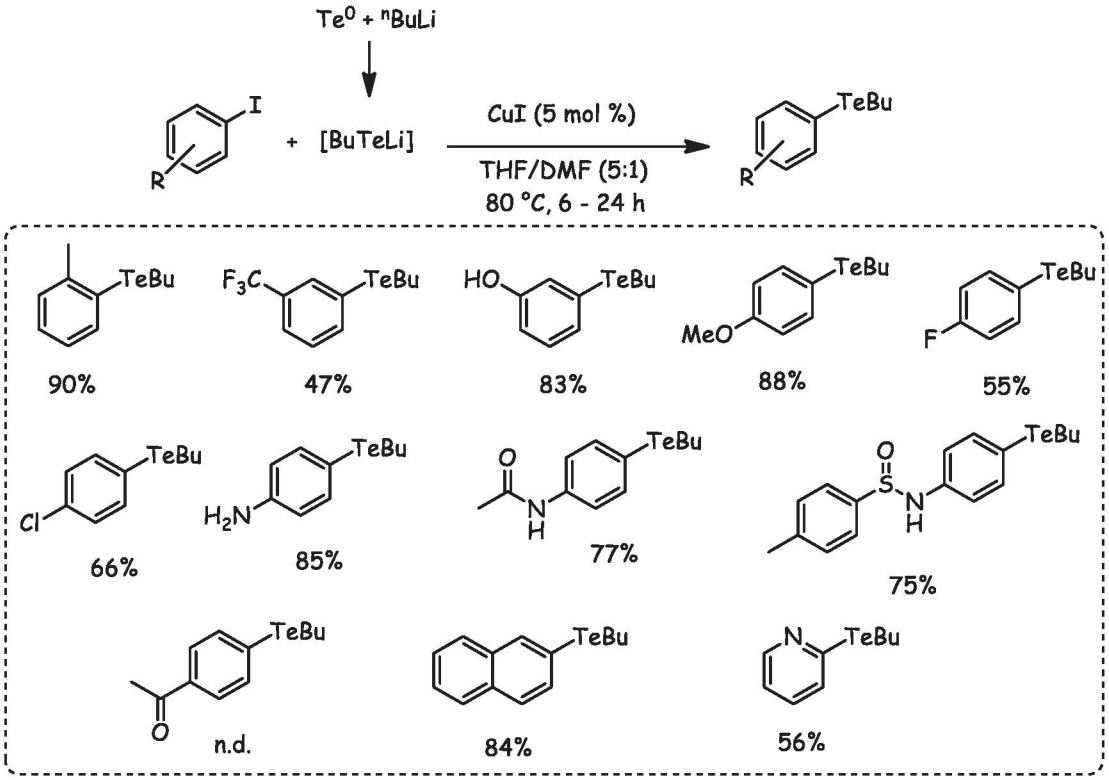
Esquema 1. Estratégias gerais para preparação de teluretos de diorganoíla não-simétricos (R ≠ R').

As metodologias mais utilizadas para a síntese de teluretos de diorganoíla envolvem o uso de espécies nucleofílicas de telúrio, conhecidas como organoiltelurolatos [RTe^-M^+], preparados *in situ* a partir de reagentes organometálicos[22,23] sobre telúrio elementar (Esquema 1, rota 2), ou por meio da clivagem de diteluretos de diorganoíla (Esquema 1, rota 6) ou trialetos de organotelúrio (Esquema 1, rota 5) por agentes redutores, comumente hidreto de boro e sódio ($NaBH_4$). Na sequência, os ânions gerados são capturados com reagentes de alquilação ou arilação, levando aos organoteluretos não-simétricos de interesse. Se expostos a atmosfera de oxigênio, telurolatos [RTe^-M^+] ou hidrogenoteluretos [RTeH] se oxidam

[21] Omori, A. T. Derivados aromáticos de selênio e telúrio: aplicação da biocatálise na preparação de selenetos e teluretos aromáticos enantiomericamente enriquecidos. Tese de doutorado, Universidade de São Paulo, **2005**.
[22] Haller, W. S.; Irgolic, K. J. *J. Organomet. Chem.* **1972**, *38*, 97 - 103.
[23] Engman, L.; Cava, M. P. A. *Synth. Commun.* **1982**, *12*, 163 – 165.

rapidamente aos diteluretos correspondentes. No entanto, o uso de diteluretos de diorganoíla como materiais de partida é extremamente versátil, uma vez que essas espécies podem agir tanto como nucleófilos, como, por exemplo, na presença de sais de diazônio (Esquema 1, rota 3), ou como eletrófilos, na presença de reagentes organometálicos (Esquema 1, rota 1). Outra rota sintética envolvendo espécies eletrofílicas de telúrio utiliza haletos de organotelurenila ([RTeX], com X = Br ou I), preparados a partir do ditelureto correspondente na presença de bromo ou iodo molecular (Esquema 1, rota 4).

Além das estratégias citadas anteriormente, outras metodologias foram desenvolvidas para síntese de teluretos de diorganoíla não-simétricos. Dentre elas, a adição de butiltelurolato de lítio a iodetos de arila *o*, *m* e *p*-substituídos, catalisada por iodeto de cobre (5 mol %), em sistema THF/DMF (5:1, v/v) a 80 °C, levou a série de teluretos de butil-arila com rendimentos que variaram de 47% a 90% (Esquema 2).[24]

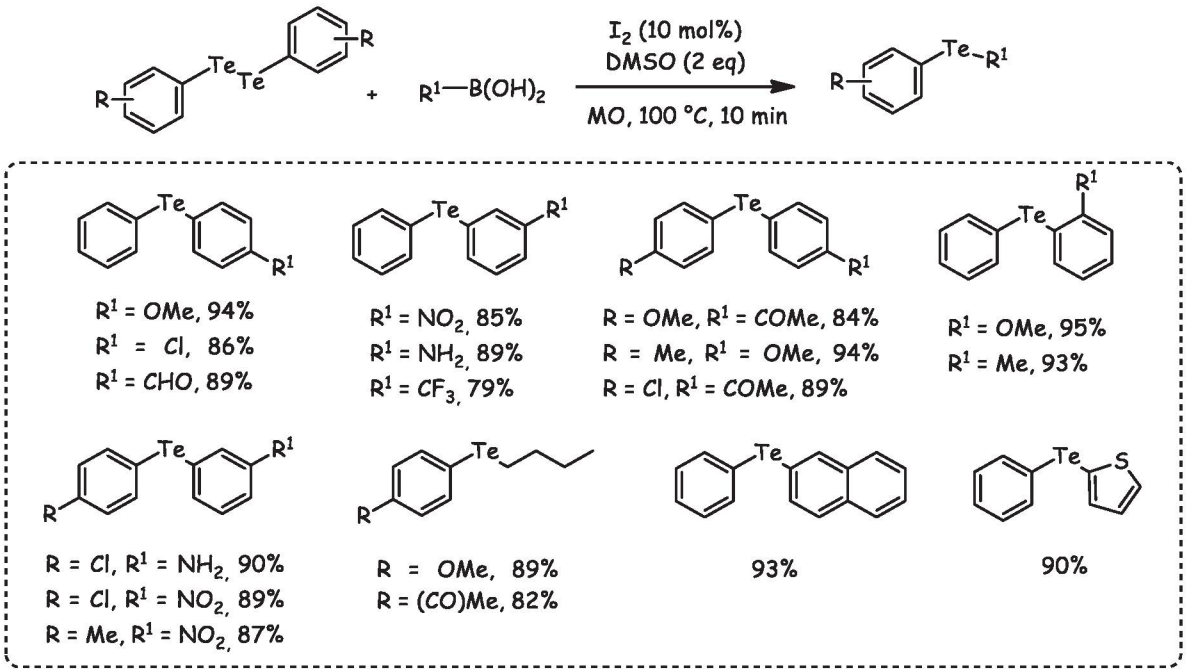


Esquema 2. Síntese de teluretos de butil-arila a partir de iodetos.[24] n.d.= não determinado

Outra metodologia descrita para a preparação de teluretos de diorganoíla não-simétricos envolve o acoplamento cruzado de ácidos arilborônicos com diteluretos de

[24] Silva, M. S.; Comasseto, J. V. *Tetrahedron*. **2011**, *67*, 8763-8768.

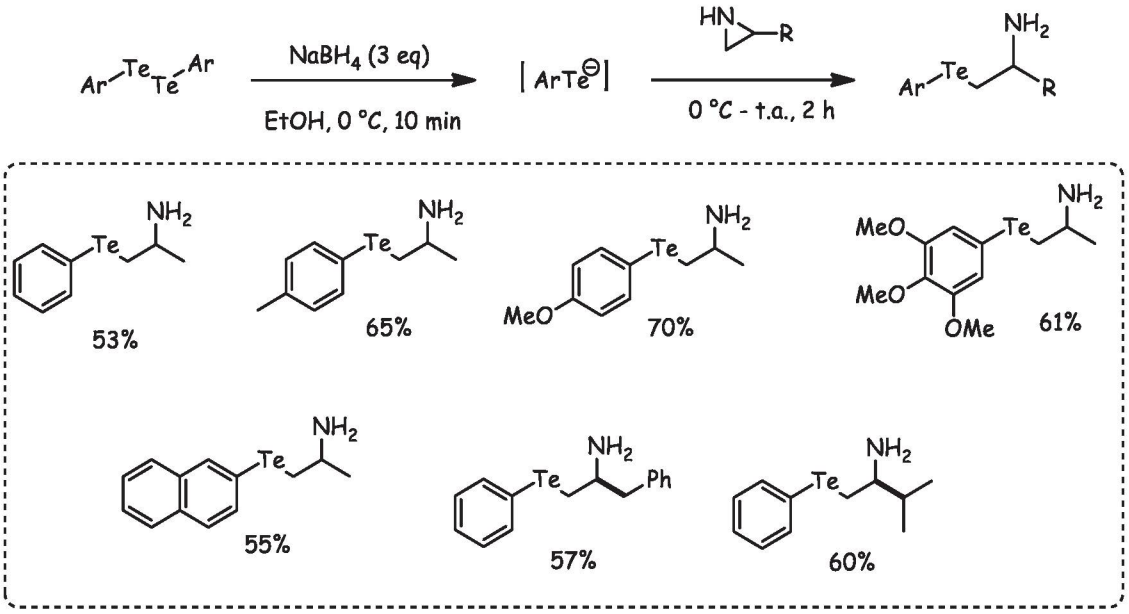
diarila, catalisado por iodo molecular (10 mol %).[25] As substâncias organoteluradas de interesse foram preparadas utilizando 2 equivalentes de DMSO em 10 min de reação sob irradiação micro-ondas (MO), com rendimentos que variaram de 79 a 95% (Esquema 3).



Esquema 3. Síntese de teluretos de diorganoíla sob irradiação de micro-ondas.[25]

Recentemente, uma série de β-aminoteluretos foi preparada por meio da abertura de aziridinas empregando ariltelurolatos (gerados *in situ*) como nucleófilos, com rendimentos que variaram de 53 a 70% (Esquema 4).[26] Os organoteluretos nitrogenados sintetizados, incluindo derivados opticamente ativos, foram avaliados quanto às suas atividades antioxidantes.

[25] Saba, S.; Rafique, J.; Braga, A. L. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 1446 – 1452.
[26] Tanini, D.; Capperucci, A.; Supuran, C. T.; Angeli, A. *Bioorg. Chem.* **2019**, *87*, 516 – 522.



Esquema 4. Síntese de β-aminoteluretos via abertura de aziridinas.[26]

A descoberta do potencial de compostos orgânicos de telúrio permitiu que a química deste elemento avançasse com merecido destaque nas últimas décadas, através da publicação de um número expressivo de estudos incluindo síntese,[27] elucidação mecanística,[28,29] investigação de propriedades físico-químicas[30,31] e avaliação do potencial biológico de novas substâncias,[32-34] sendo este último o objetivo principal deste trabalho.

1.3. ATIVIDADE BIOLÓGICA DE COMPOSTOS DE TELÚRIO

Durante muitos anos o telúrio esteve entre os poucos elementos da tabela periódica que tiveram seu papel praticamente ignorado nas áreas de biologia e química medicinal.[2] Esse aparente desinteresse pode ser justificado pelo fato de substâncias contendo telúrio não desempenharem qualquer papel biológico essencial conhecido em organismos vivos, em contraste com elementos da mesma família, como oxigênio,

---

[27] Singh, P.; Chauhan, A. K. S.; Butcher, R. J.; Duthie, A. *J. Organomet. Chem.* **2013**, *728*, 44 – 51.
[28] Carrera, E. I.; Lanterna, A. E.; Lough, A. J.; Scaiano, J. C.; Seferos, D. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 2678 – 2689.
[29] Yamamoto, Y.; Sato, F.; Kodama, S.; Nomoto, A.; Ogawa, A. *Heteroatom Chem.* **2018**, 29, e21471.
[30] Princival, C. R.; Archilha, M. V. L. R.; Dos Santos, A. A.; Franco, M. P.; Braga, A. A. C.; Rodrigues-Oliveira, A. F.; Correra, T. C.; Cunha, R. L. O. R.; Comasseto, J. V. *ACS Omega*. **2017**, *2*, 4431 - 4439.
[31] Teixeira, M. L.; Menezes, L. R. A.; Barison, A.; de Oliveira, A. R. M.; Piovan, L. *J. Org. Chem.* **2018**, *83* (14), 7341-7346.
[32] Shaaban, S.; Sasse, F.; Burkholz, T.; Jacob, C. *Bioorganic Med. Chem.* **2014**, *22*, 3610-3619.
[33] Fonseca, S. F.; Lima, D. B.; Alves, D.; Jacob, R. G.; Perin, G.; Lenardão, E. J.; Savegnago, L. *New J. Chem.* **2015**, *39*, 3043 – 3050.
[34] Al-Fregi, A. A.; Al-Salami, B. K.; Al-Khazragie, Z. K.; Al-Rubaie, A. Z. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2019**, *194*, 33–38.

enxofre e selênio, que estão envolvidos em processos biológicos fundamentais. A baixa abundância do telúrio na crosta terrestre é um ponto importante a ser considerado, o que poderia justificar a escassez de espécies de telúrio na natureza e, consequentemente, a ausência de funções biológicas naturais.

No entanto, apesar das propriedades farmacológicas e toxicológicas de substâncias contendo telúrio ainda permanecerem pouco esclarecidas, alguns estudos revelaram um grande potencial e o cenário mudou. Estudos pioneiros mostraram que a telurana inorgânica **AS101** (tricloro(dioxoetileno-*O*,*O*')telurato de amônio, Figura 4) apresenta elevada atividade de inibição de cisteíno-proteases.[35] Proteases são enzimas responsáveis pela manutenção da homeostase, no entanto, quando sua atividade proteolítica está desregulada diferentes processos patológicos podem ser desencadeados, tais como derrames, doença de Alzheimer e alguns tipos de câncer.[36] Além de potente inibidora enzimática, a substância **AS101** apresenta uma gama de atividades biológicas descritas na literatura, como anti-inflamatória,[37] antimicrobiana,[38] antitumoral,[39] leishmanicida,[40] antioxidante e fotoquimioprotetora, auxiliando nos mecanismos de reparo do DNA de células danificadas por irradiações solares.[41] Provavelmente, o **AS101** é o composto sintético de telúrio mais estudado do ponto de vista de suas propriedades biológicas, demonstrando ser um potente imunomodulador, com uma variedade de potenciais aplicações terapêuticas.

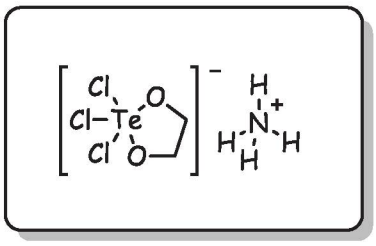


Figura 4. Estrutura da telurana inorgânica sintética **AS101**.

A relevância de compostos organocalcogenados em sistemas biológicos também foi evidenciada após a descoberta do selênio como parte da estrutura proteica das glutationa peroxidases (GPx), compondo o sítio catalítico na forma do 21º aminoácido,

---

[35] Albeck, A.; Weitman, H.; Sredni, B.; Albeck, M. *Inorg. Chem.* **1998**, *37*, 1704–1712.
[36] Turk, B. *Nat Rev Drug Discov*. **2006**, *5*, 785-799.
[37] Brodsky, M.; Halpert, G.; Albeck, M.; Sredni, B. *J. Inflamm.* **2010**, *7*, 1-8.
[38] Daniel-Hoffmann, M.; Albeck, M.; Sredni, B.; Nitzan, Y. *Arch. Microbiol*. **2009**, *191*, 631-638.
[39] Sredni, B.; Caspi, R. R.; Klein, A.; Kalechman, Y.; Danziger, Y.; Ben Yaakov, M.; Tamari, T.; Shalit, F.; Albeck, M. *Nature* **1987**, *330*, 173-176.
[40] Vishwakarma, P.; Parmar, N.; Chandrakar, P.; Sharma, T.; Kathuria, M.; Agnihotri, P. K.; Siddiqi, M. I.; Mitra, K.; Kar, S. *Cell. Mol. Life Sci.* **2018**, *75*, 563–588.
[41] Shohat, B.; Kozenitzki, L.; David, M.; Albeck, M.; Sredni, B. *Nat. Immun*. **1993**, *12*, 50-55.

a L-selenocisteína (Figura 5).[42] A importância das GPx já é bem conhecida, uma vez que essas enzimas atuam no sistema de defesa antioxidante do nosso organismo, eliminando espécies reativas de oxigênio (ERO) e protegendo componentes celulares contra danos oxidativos. Uma vez que a L-selenocisteína está diretamente envolvida no ciclo catalítico descrito para as GPx, é possível afirmar que o potencial antioxidante está intrinsecamente relacionado a capacidade de oxidação e redução do elemento selênio. Essa descoberta atraiu a atenção da comunidade científica e, em 1984, um composto orgânico sintético dotado de potente atividade antioxidante mimética a GPx foi descoberto, o Ebselen (2-fenil-1,2-benzoselenazol-3-ona, Figura 5).[43]

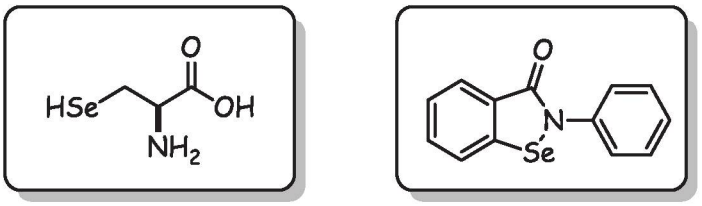


Figura 5: Estrutura da L-selenocisteína e Ebselen.

Os potenciais biológicos do **AS101** e do Ebselen motivaram, ao longo das últimas décadas, a síntese e avaliação da atividade biológica de diversas outras classes de substâncias organocalcogenadas, com destaque para aquelas contendo telúrio que, em alguns casos, apresentaram atividade comparável ou, até mesmo, superior aos análogos de selênio.[44]

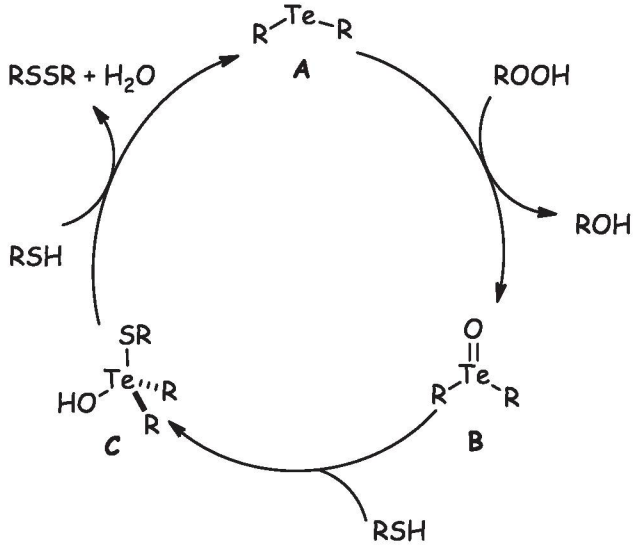
1.3.1. *Compostos de telúrio como potenciais antioxidantes*

Antioxidantes são substâncias utilizadas para proteger o organismo contra os danos celulares causados pelo estresse oxidativo, evitando ou retardando o progresso de muitas doenças crônicas, bem como a peroxidação lipídica. Dentre as propriedades biológicas descritas para compostos de telúrio, a atividade antioxidante é, certamente, a mais estudada. A investigação deste potencial é muito atrativa devido a capacidade do átomo de telúrio oxidar do estado divalente (Te(II)) para o estado tetravalente (Te(IV)), o que frequentemente torna organoteluretos excelentes sequestradores de espécies reativas de oxigênio (ERO), tais como peróxidos (ROOH). ERO são capazes

[42] Flohé, L.; Günzler, W. A.; Schock, H. H. *FEBS Letters*, **1973**, *32*, 132-134.
[43] Müller, A.; Cadenas, E.; Graf, P.; Sies, H. *Biochem. Pharmacol*. **1984**, *33*, 3235-3239.
[44] Engman, L.; Stem, D.; Cotgreave, I. A.; Anderssons, C. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 9737-9743.

de oxidar teluretos (RTeR) a teluróxidos (RTe(O)R) e hidrogenoteluretos (RTeH) a diteluretos (RTeTeR).

Embora o exato mecanismo da ação antioxidante de compostos de telúrio ainda não tenha sido totalmente elucidado, um ciclo catalítico que assemelha-se grosseiramente ao observado para as seleno-enzimas dependentes de tiol, as glutationa peroxidases (GPx), foi proposto com base em experimentos de espectrometria de fluxo interrompido e ressonância magnética nuclear (Esquema 5).[45] Inicialmente o telureto **A** seria oxidado ao teluróxido **B** correspondente, na presença de uma ERO, como, por exemplo, um peróxido (ROOH). Em seguida, o teluróxido **B** sofreria o ataque de uma molécula de tiol (RSH), levando ao intermediário **C**, que ao reagir com o segundo equivalente de RSH, levaria a formação de dissulfeto de diorganoíla (RSSR) e água, regenerando a espécie **A**.[46] De maneira geral, o ciclo catalítico reduz peróxidos a água (quando R = H) ou álcool (quando R = alquila) e consome dois equivalentes de organotiol (RSH) para formar um equivalente de dissulfeto de diorganoíla (RSSR) (Esquema 5). [47]

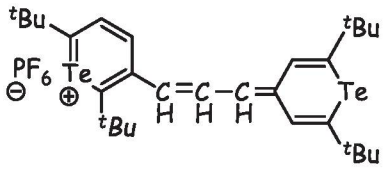


Esquema 5. Ciclo catalítico proposto para organoteluretos com atividade mimética a GPx.

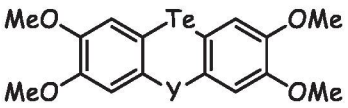
Esta proposta de ciclo catalítico é a principal razão pela qual muitos organoteluretos foram testados quanto às suas atividades antioxidantes miméticas a GPx.[45] Os primeiros exemplos de compostos orgânicos de telúrio descritos com atividade antioxidante foram relatados por Detty e Gibson em 1992 (substâncias **1**-**3**,

[45] Alberto, E. E.; do Nascimento, V.; Braga, A. L. *J. Braz. Chem. Soc.* **2010**, *21*, 2032-2041.
[46] Detty, M. R.; Friedman, A. E.; Oserof, A. R. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 8245-8250.
[47] You, Y.; Ahsan, K.; Detty, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 4918-4927.

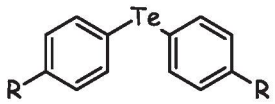
Figura 6).[48] Em 1994, Engman e colaboradores avaliaram uma série de organoteluretos diarílicos *para*-substituídos (**4**-**14**) como inibidores da peroxidação lipídica em sistemas químicos e biológicos.[49] O organotelureto **4** (R = NH_2) apresentou atividade antioxidante três vezes superior à observada para o heterociclo de selênio Ebselen. Estudos de relação estrutura-atividade mostraram que a mudança do substituinte para OH (**5**) resultou em diminuição da atividade catalítica, no entanto, ainda foi observada atividade duas vezes superior do que para o Ebselen. Quando substituídos com OMe (**6**), F (**7**), H (**8**), NMe_2 (**9**), Me (**10**) e CF_3 (**11**) os organoteluretos foram menos ativos do que o Ebselen, e com Br (**12**), Cl (**13**) e NO_2 (**14**) não apresentaram atividade significativa.[50]



1



2, Y = O
3, Y= S



4, R = NH_2; **5**, R = OH; **6**, R = OMe; **7**, R = F; **8** = H; **9**, R = NMe_2; **10**, R = Me, **11**, R = CF_3; **12**, R = Br, **13**, R = Cl; **14**, R = NO_2

Figura 6. Primeiras substâncias orgânicas de telúrio descritas como antioxidantes

A partir destes primeiros relatos, o potencial de compostos de telúrio ficou claramente evidenciado e diversos organo(di)teluretos foram sintetizados e avaliados como antioxidantes (Figura 7). O telureto **15** (R = NMe_2), que é solúvel em água, foi descrito com atividade antioxidante frente a espécies reativas de nitrogênio.[51] A modificação do substituinte para um grupo retirador de elétrons em **16** (R = CF_3) resultou na diminuição da atividade antioxidante comparado ao congênere não-substituído **17** (R = H).[52] A síntese e atividade antioxidante dos derivados de ciclodextrina contendo telúrio

[48] Detty, M. R.; Gibson, S. L.; *Organometallics* **1992**, *11*, 2147-2156.
[49] Andersson, C.M.; Brattsand, R.; Hallberg, A.; Engman, I.; Persson, J.; Moldéus, P.; Cotgreave, I. *Free Radic. Res.* **1994**, *20*, 401–410.
[50] Andersson, C.-M.; Hallberg, A.; Brattsand, R.; Cotgreave, I. A.; Engman, L.; Persson, J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1993**, *3*, 2553 - 2558.
[51] Kanda, T.; Engman, L.; Cotgreave, I. A.; Powis, G. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8161–8169.
[52] Jacob, C.; Arteel, G. E.; Kanda, T.; Engman, L.; Sies, H. *Chem. Res. Toxicol.* **2000**, *13*, 3-9.

18-22, solúveis em água, também foi descrita. Da série avaliada, o derivado **22**, que possui R = ^{n}Bu, apresentou a maior atividade antioxidante. O potencial dos derivados aromáticos **18-21** foi influenciado pela natureza dos substituintes, sendo que o aumento da densidade eletrônica no telúrio resultou em maior atividade antioxidante (**21** > **20** ≈ **19** > **18**).[53] O potencial antioxidante da substância **23** foi drasticamente aumentado quando comparada ao análogo de selênio.[54,55] O organotelureto **24**, que possui um substituinte alquílico (R = Et) ligado ao átomo de telúrio, apresentou desempenho superior a **25**, que possui como substituinte uma fenila (R = C_6H_5). Quando comparados com análogos de selênio, novamente as substâncias organoteluradas **24** e **25** apresentaram melhores desempenhos antioxidantes (Figura 7).[56]

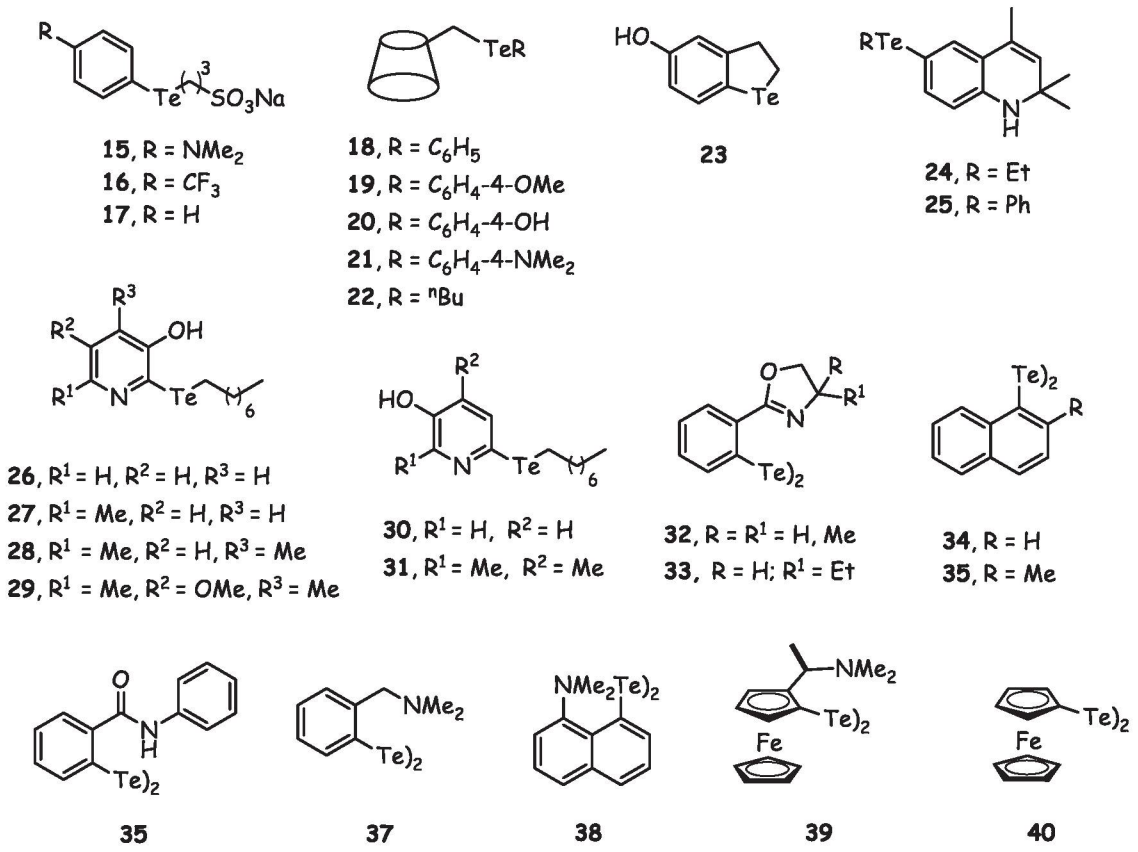


Figura 7. Diversidade química de organo(di)teluretos com atividade antioxidante.

Estudos de relações estrutura-atividade da série de organoteluretos **26-31** (Figura 7) indicaram que os efeitos eletrônicos influenciam fortemente o potencial antioxidante

[53] McNaughton, M.; Engman, L.; Birmingham, A.; Powis, G.; Cotgreave, I. A.; *J. Med. Chem.* **2004,** *47*, 233-239.
[54] Malmstrolm, J.; Jonsson, M.; Cotgreave, I. A.; Hammarstrolm, L.; Sjoldin, M.; Engman, L.; *J. Am. Chem. Soc.* **2001,** *123*, 3434-3440.
[55] Kumar, S.; Johansson, H.; Engman, L.; Valgimigli, L.; Amorati, R.; Fumo, M. G.; Pedulli, G. F.; *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 2583-2595.
[56] Kumar, S.; Engman, L.; Valgimigli, L.; Amorati, R.; Fumo, M. G.; Pedulli, G. F.; *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 6046-6055.

das substâncias avaliadas. O composto **26**, que possui uma hidroxila em posição *orto* ao telúrio, apresentou atividade antioxidante superior à do **30**, com a hidroxila em posição *meta*. A inserção de grupos doadores de densidade eletrônica ao anel piridínico também resultou em um efeito positivo na atividade dos compostos. O organotelureto **29**, com o grupo metóxi em posição *para*, foi a substância mais ativa da série avaliada. Outra classe de substâncias de telúrio descritas com atividade antioxidante foram os diteluretos de diorganoíla **32-40** (Figura 7). Novamente, os derivados de telúrio apresentaram atividade antioxidante superior aos análogos selenilados.

1.3.2. *Compostos de telúrio como agentes leishmanicidas*

Leishmaniose é uma infecção parasitária causada por mais de 20 espécies de protozoários do gênero *Leishmania*, os quais são transmitidos por meio da picada de insetos fêmeas infectados dos gêneros *Phlebotomus* ou *Lutzomyia*,[57] conhecidos popularmente como "mosquito-palha". De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), a leishmaniose é uma doença tropical negligenciada, fortemente associada à pobreza, e endêmica em pelo menos 98 países sub-desenvolvidos ou em desenvolvimento.[58] Cerca de 1,5 a 2 milhões de pessoas são afetadas anualmente, resultando em aproximadamente 70.000 mortes ao ano. Além disso, 90% dos casos ocorre em apenas 6 países: Índia, Bangladesh, Etiópia, Sudão, Sudão do Sul e Brasil.[59]

As manifestações clínicas da leishmaniose são divididas em visceral, cutânea e muco-cutânea. Os sintomas incluem um amplo espectro de manifestações, desde lesões destrutivas na pele e mucosas ao inchamento de órgãos internos (tais como fígado e baço), com diferentes graus de severidade, e que dependem, principalmente, da espécie *Leishmania* envolvida e da resposta imunológica do hospedeiro.[60] Vale ressaltar que, em todas as suas formas, a leishmaniose deixa cicatrizes profundas e permanentes ou destrói totalmente as membranas mucosas do nariz, da boca e da garganta. Em sua forma mais grave, afeta os órgãos internos e, se não for tratada de maneira eficiente, leva rapidamente à morte. Dentre as formas citadas, a leishmaniose cutânea, que ocasiona lesões na pele, continua sendo a forma mais comum da doença, e um dos agentes etiológicos na América do Sul é *Leishmania amazonensis*.[61]

---

[57] Torres-Guerrero, E.; Quintanilla-Cedillo, M. R.; Ruiz-Esmenjaud, J.; Arenas, R. Leishmaniasis: a review. *F1000Res.* **2017**, *6*, 1-15.
[58] World Health Organization: Weekly Epidemiological Record (WER). **2016**, *91*, 285–296..
[59] Alvar, J.; Velez, I. D.; Bern, C.; Herrero, M.; Desjeux, P.; Cano, J.; Jannin, J.; Den Boer, M. *PLoS ONE*, **2012**, *7*, 35671.
[60] Steverding, D. *Parasit Vectors.* **2017**, *10*, 82–92.
[61] Akhoundi, M.; Kuhls, K.; Cannet, A.; Votýpka, J.; Marty, P.; Delaunay, P.; Sereno, D. *PLoS Negl Trop Dis.* **2016**, *10*, e0004349.

Parasitas do gênero *Leishmania* têm demostrado um ciclo biológico bastante complexo, que alterna em dois estágios distintos: promastigotas, que são as formas extracelulares infecciosas encontradas nos mosquitos, que, ao perder seu flagelo, tornam-se amastigotas, as formas intracelulares encontradas em mamíferos infectados e, então, responsáveis pelos sintomas clínicos.[62] Ao se alimentar em mamíferos contaminados, os insetos ingerem as amastigotas e renovam o ciclo de replicação do protozoário. Esta complexa biologia do parasita *Leishmania* torna o desenvolvimento de novos agentes altamente desafiador. Além disso, a substância deve entrar no macrófago hospedeiro e eliminar o parasita, sem causar danos ao macrófago.

Atualmente, os fármacos utilizados no tratamento da leishmaniose incluem os antimoniatos pentavalentes Pentostam (**41**) e Glucantime (**42**), e a Anfoterecina B (**43**) (Figura 8). Todos estes fármacos necessitam ser administrados por rota parenteral, e geralmente apresentam baixa eficácia, alta toxicidade e o tratamento requer períodos relativamente longos de administração, o que leva ao abandono por parte do paciente.[63] Mitelfosina (**44**) (Figura 8), o primeiro fármaco oral disponível para o tratamento da leishmaniose, é geralmente o mais eficaz, mas alguns fatores como toxicidade renal e alto custo tem limitado seu acesso e popularização.[64,65] Além das limitações citadas acima, outros problemas encontrados para o controle da leishmaniose são a crescente emergência de parasitas resistentes aos fármacos disponíveis e a falta de vacinas para prevenção da doença.[66,67]

---

[62] Séguin, O.; Descoteaux, A. *Cell Immunol*. **2016**, *309*, 1-6.
[63] Monge-Maillo, B.; López-Vélez, R. *Clin. Infect. Dis.* **2015**, *60*, 1398-1404.
[64] Dorlo, T.P.; Balasegaram, M.; Beijnen, J.H.; de Vries, P.J. *J. Antimicrob. Chemother.* **2012**, *67*, 2576-2597.
[65] Sunyoto, T.; Potet, J.; Boelaert, M. *BMJ Glob Health.* **2018**, 3, e000709.
[66] Croft, S. L.; Sundar, S.; Fairlamb, A. H. *Clin Microbiol Rev*. **2006**, *19*, 111-126.
[67] Yasinzai, M.; Khan, M.; Nadhman, A.; Shahnaz, G. *Future Med Chem.* **2013**, *5*, 1877–1888.

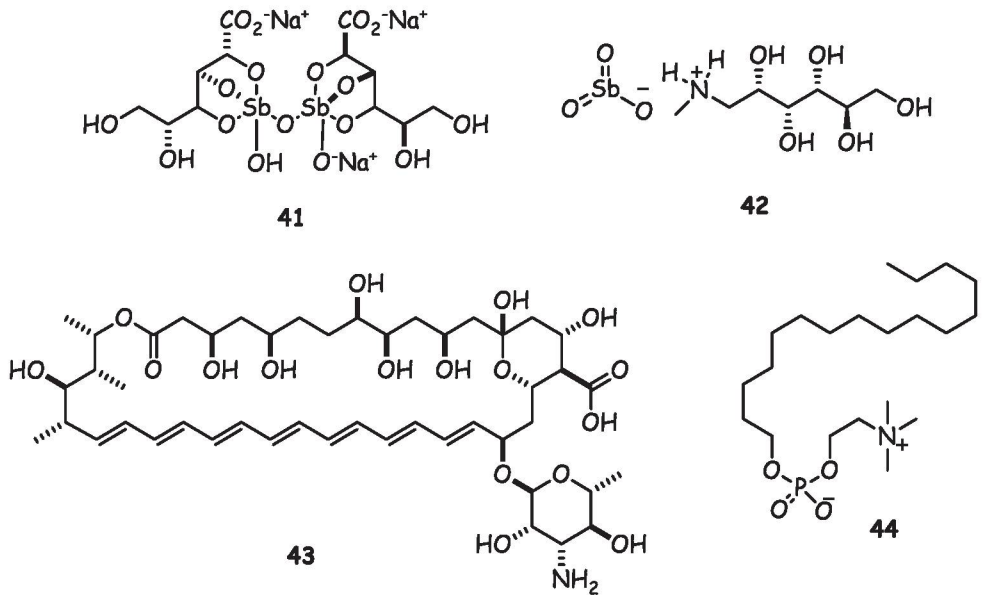


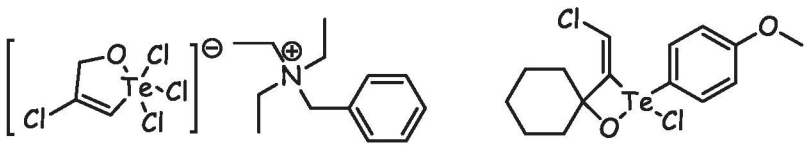
Figura 8. Fármacos disponíveis para o tratamento da leishmaniose: Pentostam (**41**), glucantime (**42**), anfoterecina B (**43**) e mitelfosina (**44**).[68]

Uma vez que a leishmaniose constitui ameaça principalmente em regiões geograficamente negligenciadas e/ou empobrecidas, a busca por novos tratamentos ocupa lugares secundários nas agendas nacionais e internacionais de saúde, resultando em pouca visibilidade pelas autoridades competentes e, consequentemente, na ausência de investimentos na área de investigação e desenvolvimento de novas substâncias para o tratamento ou cura.[69] Diante do exposto, a relevância pela busca de novas substâncias como potenciais agentes leishmanicidas está claramente justificada.

Protozoários do gênero *Leishmania* possuem níveis elevados de enzimas dependentes de tiol, por exemplo, catepsina B, uma cisteíno protease presente em todo o ciclo de vida do parasita.[70] A inibição desta protease é um alvo atrativo no desenvolvimento de novos agentes leishmanicidas, uma vez que a inibição enzimática é capaz de prejudicar o mecanismo de defesa do parasita levando à sua morte. Neste cenário, a atividade biológica de substâncias de telúrio vem sendo investigadas frente a diferentes espécies do parasita *Leishmania* (Figura 9) e, com base em estudos *in vivo*, foi comprovada a relação entre o efeito leishmanicida de organoteluranas e a inibição de catepsinas B.[71] A organotelurana **RT01** foi avaliada frente a promastigotas de

[68] Silva-Jardim, I.; Thiemann, O. H.; Anibal, F. F. *J. Braz. Chem. Soc.* **2014**, *25*, 1810-1823.
[69] World Health Organization. First WHO report on neglected tropical diseases: working to overcome the global impact of neglected tropical diseases. **2010**. ISBN 92 4 154675 1.
[70] Somanna, A.; Mundodi, V.; Gedamu, L. *J Biol Chem*. **2002**, *277*, 25305–25312
[71] Pimentel, I. A. S.; Paladi, C. S.; Katz, S.; Judice, W. A. S.; Cunha, R. L. O. R.; Barbiéri, C. *PLoS One*. **2012**, *7*, e48780-7.

Leishmania amazonensis, apresentando concentração inibitória (IC_{50}) de aproximadamente 3,8 μmol L^{-1} (equivalente a 2 μg mL^{-1}).[72] A atividade *in vitro* e *in vivo* de **RF07** foi determinada frente a amastigotas de *Leishmania chagasi*, espécie causadora de leishmaniose visceral, demostrando efeito inibitório em concentrações sub-micromolares (IC_{50} = 0,529 ± 26,5 μmol L^{-1}) e citotoxicidade dez vezes menor frente a macrófagos (CC_{50} = 5.426,0 ± 272,8 nmol L^{-1}).[71] A eficácia *in vitro* da telurana inorgânica **AS101** (Figura 4, pág. 26), substância pioneira em estudos de inibição de proteases, contra promastigotas de *Leishmania donovani* foi recentemente descrita com um valor de IC_{50} de 26,9 μmol L^{-1}.[40]



RT01 **RF07**

Figura 9. Espécies hipervalentes de telúrio com atividade leishmanicida.

Vale destacar, que, apesar do desempenho promissor, a atividade leishmanicida de compostos orgânicos de telúrio ainda foi pouco explorada, corroborado pelo pequeno número de publicações envolvendo o tema, em que somente substâncias hipervalentes de telúrio foram avaliadas.

Dessa maneira, cientes da necessidade de estudos relacionados ao desenvolvimento de novos agentes leishmanicidas, e motivados pelo potencial biológico de compostos de telúrio em geral, vislumbrou-se a oportunidade de investigar possíveis relações entre estrutura química e atividade biológica de uma série de organo(di)teluretos contendo as funções orgânicas amina, oxima, hidrazona e acetal, uma vez que estes grupos funcionais também estão presentes em uma gama de substâncias biologicamente ativas.[73,74]

---

[72] Lima, C. B. C.; Arrais-Silva, W. W.; Cunha, R. L. O. R.; Giorgio, S. *Korean J. Parasitol.*, **2009**, *47*, 213-218.
[73] Verma, G.; Marella, A.; Shaquiquzzaman, M.; Akhtar, M.; Ali, M. R.; Alam, M. *J Pharm Bioallied Sci.* **2014**, *6*, 69–80.
[74] Rollas, S.; Küçükgüzel, S. G. *Molecules.* **2007**, *12*, 1910-1939.

2. OBJETIVOS

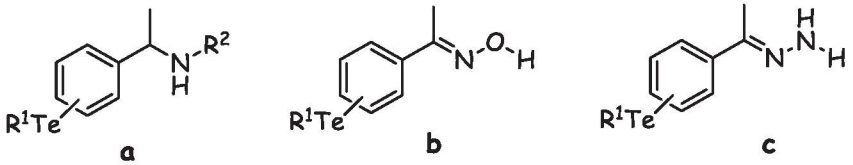
2.1. OBJETIVO GERAL

Síntese e avaliação das atividades antioxidante e leishmanicida, bem como citotoxicidade, de (di)teluretos de diorganoíla, buscando identificar novas substâncias que apresentem pronunciadas atividades biológicas e baixas citotoxicidades.

2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

i. Síntese de diteluretos de diorganoíla *orto*, *meta* e *para*-substituídos, por meio de reações clássicas da química do telúrio;

ii. Síntese de teluretos de alquil-arila contendo funções orgânicas nitrogenadas: aminas (**a**), oximas (**b**) e hidrazonas (**c**);



iii. Avaliação da atividade antioxidante *in vitro* e citotoxicidade por meio de ensaios de viabilidade celular;

iv. Avaliação da atividade leishmanicida frente a protozoários de *Leishmania amazonensis* e citotoxicidade frente à macrófagos não-infectados.

v. Investigação de estratégias biocatalíticas visando a obtenção das substâncias organoteluradas em sua forma enantiomericamente enriquecida, sendo elas: a) resolução cinética enzimática de hidróxi-teluretos aromáticos mediada por lipases; b) bioaminação de teluro-acetofenonas mediada por transaminases; c) biorredução de teluro-acetofenonas mediada por álcool desidrogenases.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

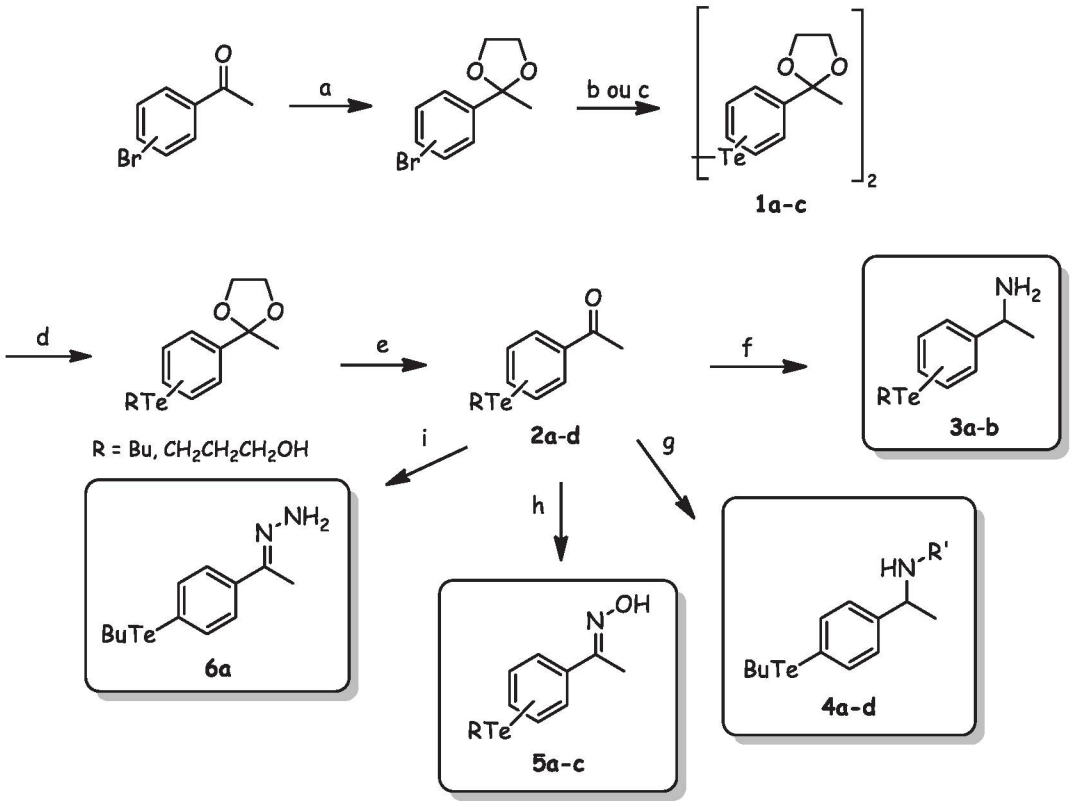
3.1. SÍNTESE DOS COMPOSTOS ORGÂNICOS DE TELÚRIO

A primeira etapa deste trabalho consistiu na síntese dos compostos organotelurados, para posterior investigação das atividades biológicas. Dentre as classes de compostos de interesse, encontravam-se as aminas, que são amplamente empregadas como precursores na síntese de diversas substâncias biologicamente ativas.[75,76] Além disso, estima-se que 40% dos fármacos comerciais contêm pelo menos uma função amina em sua estrutura.[77] Outras classes de substâncias nitrogenadas de interesse foram as oximas e hidrazonas, funções químicas análogas às iminas, no entanto, quimicamente mais estáveis e de fácil preparação.[78] Substâncias contendo as funções oxima e hidrazona estão descritas na literatura com atividade antimicrobiana, anti-inflamatória, analgésica, antifúngica, antituberculose, antiviral, antitumoral, antimalárica, anticonvulsivante e antiprotozoária.[73,74]

Dessa maneira, buscando identificar novas classes de compostos de telúrio bioativos, uma série de teluretos de alquil-arila contendo as funções amina (**3a-b**, **4a-d**), oxima (**5a-c**) e hidrazona (**6a**) foi sintetizada de acordo com o Esquema 6. Todas as substâncias tiveram suas estruturas confirmadas por análises de ressonância magnética nuclear (RMN) de ^{1}H, ^{13}C e ^{125}Te, espectroscopia na região do infravermelho com transformada de Fourier (IVTF) e cromatografia em fase gasosa acoplada à espectrometria de massas (CG-EM).

---

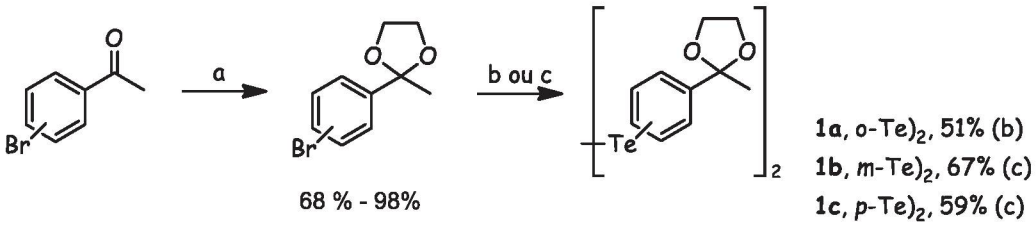
[75] Nugent, T. C. Chiral Amine Synthesis, 1 ed, Wiley-VCH: Weinheim, **2010**.
[76] Koszelewski, D.; Lavandera, I.; Clay, D.; Rozzell, D.; Kroutil, W. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 2761 – 2766.
[77] Hohne, M.; Bornscheuer, U. T. *ChemCatChem.* **2009**, *1*, 42–51.
[78] Araújo, C. R. M.; Gonsalves, A. A. *Rev. Virtual Quim.* **2015**, *7*, 1469-1495.



Esquema 6. Rotas sintéticas para os organoteluretos *N*-funcionalizados **3a-b**, **4a-d**, **5a-c** e **6a**. Condições reacionais: a) Etileno glicol, ácido *p*-toluenossulfônico (*p*-TsOH), tolueno, refluxo, Dean-Stark, 24 h; b) 1. *t*-BuLi (3 eq.), THF, - 78 °C, 1,5 h; 2. Te^0, t.a., *overnight*; 3. H_2O, [O], 1 h; c) 1. Mg^0, I_2, THF, refluxo, 3 h; 2. Te^0, t.a., *overnight*; 3. H_2O, [O], 1 h; d) $NaBH_4/H_2O$, bromobutano ou 3-bromopropan-1-ol, THF, 0 °C - t.a., N_2, 10 – 30 min; e) *p*-TsOH·$(H_2O)_X$, acetona, refluxo, 1,5 h; f) $AcONH_4$, $NaBH_3CN$, EtOH, micro-ondas, 80 °C, 5 min. g) $R'NH_2$, $NaBH_3CN$, AcOH, EtOH, MO, 50 °C ou 80 °C, 5 min. h) $NH_2OH{\cdot}HCl$, $NaOH/H_2O$, EtOH, refluxo, 1 h - 3 h; i) $NH_2NH_2{\cdot}2HCl$, $AcONa/H_2O$, EtOH, 4 h.

3.1.1. Síntese dos diteluretos de diorganoíla **1a-c**

Com o objetivo de preparar uma série de teluretos de alquil-arila com diferentes padrões de substituição do anel aromático, inicialmente foram realizadas as sínteses dos materiais de partida, os diteluretos de diorganoíla *orto*, *meta* e *para*-substituídos (**1a-c**), de acordo com o Esquema 7.



Esquema 7: Síntese dos diteluretos de diorganoíla **1a-c** a partir das bromoacetofenonas correspondentes. Condições reacionais: a) *p*-TsOH, tolueno, refluxo, Dean-Stark, 24 h; b) 1. *t*-BuLi (3 eq.), THF, -78 °C, 1,5 h; 2. Te^0, t.a., *overnight*; 3. H_2O, [O], 1 h; c) 1. Mg^0, I_2, THF, refluxo, 3 h; 2. Te^0, t.a., *overnight*; iii. H_2O, [O], 1 h.

A primeira etapa envolveu reações de proteção das *orto*, *meta* e *para*-bromoacetofenonas comerciais na forma dos acetais correspondentes,[79] os quais foram obtidos com rendimentos de 78%, 98% e 69%, respectivamente (etapa a). Em seguida, para introdução do telúrio duas abordagens sintéticas foram utilizadas (etapa b ou c). Para obtenção dos derivados *meta* e *para* substituídos, a inserção do telúrio foi realizada via reagente de Grignard, ou seja, após a formação do brometo de arilmagnésio correspondente seguida da adição de telúrio elementar e oxidação. Por meio desta metodologia, ambos 1,3-bis(2-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)fenil)ditelano (**1b**) e 1,4-bis(2-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)fenil)ditelano (**1c**) foram obtidos como sólidos vermelhos, com rendimentos de 67% e 59%, respectivamente.[80] Esta estratégia não foi eficiente para preparação do derivado com padrão de substituição *orto*, sendo empregada a reação de troca bromo-lítio seguida da inserção de telúrio elementar e oxidação, levando ao 1,2-bis(2-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)fenil)ditelano (**1a**) como um sólido amarelo, com rendimento de 51%.[81] Os diteluretos de diorganoíla **1a-c** tiveram suas estruturas caracterizadas por RMN de ^1H e ^{13}C (Espectros 1 – 9, Material Suplementar) e a inserção de telúrio foi confirmada através de análises de RMN de ^{125}Te (Figura 10).

[79] Zeng, C.-M.; Manion, B. D.; Benz, A.; Evers, A. S.; Zorumski, C. F.; Mennerick, S.; Covey, D. F. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 3051 - 3059.
[80] Haller, W. S.; Irgolic, K. J. *J. Organometal. Chem.* **1972**, *38*, 97 - 103.
[81] Wirth, T.; Fragale, G. *Chem. Eur. J.* **1997**, *3*, 1894 - 1902.

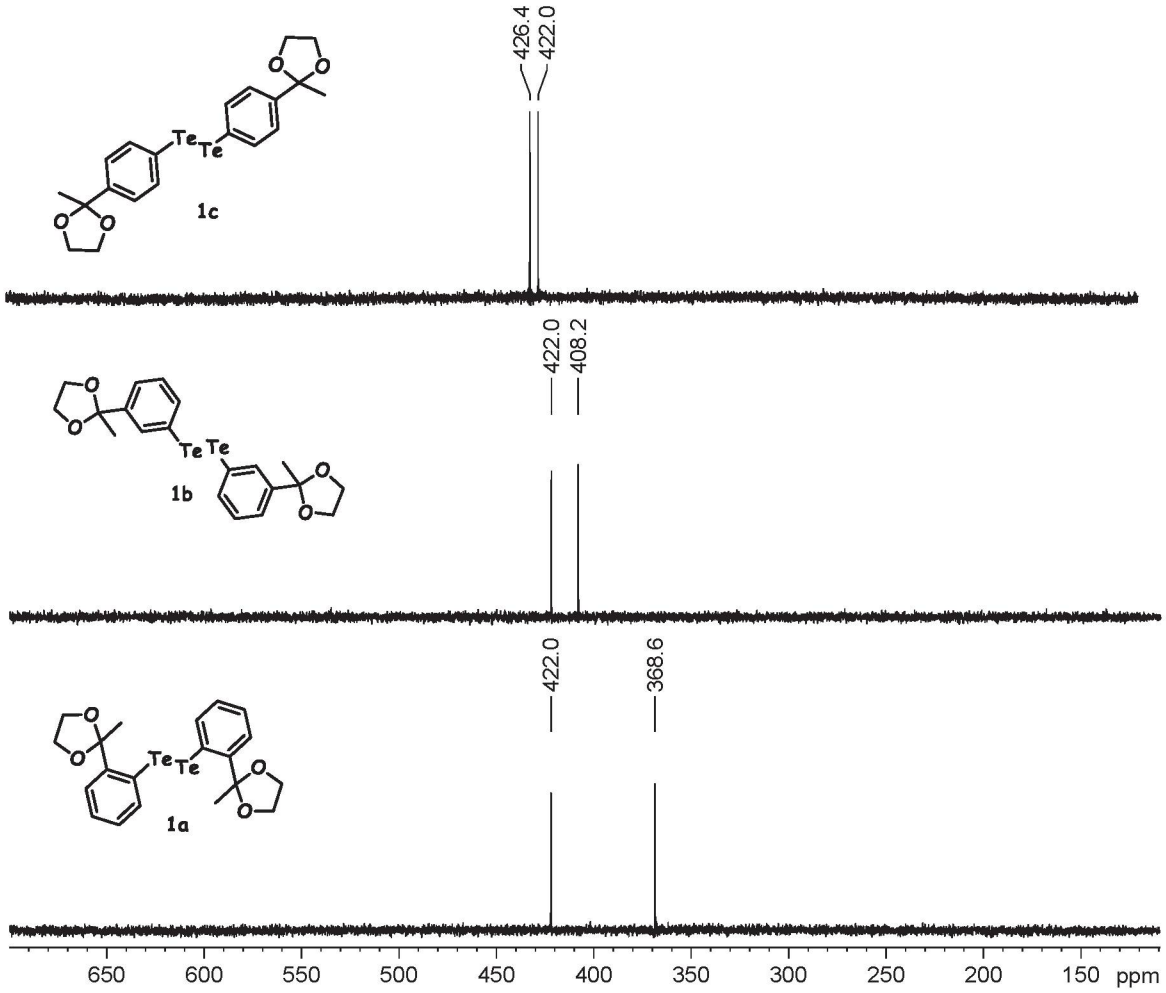


Figura 10: Espectros de RMN de ^{125}Te (126,2 MHz, $CDCl_3$, PhTeTePh) dos diteluretos *m*, *p* e *o*-substituídos (**1b**, **1c** e **1a**), respectivamente

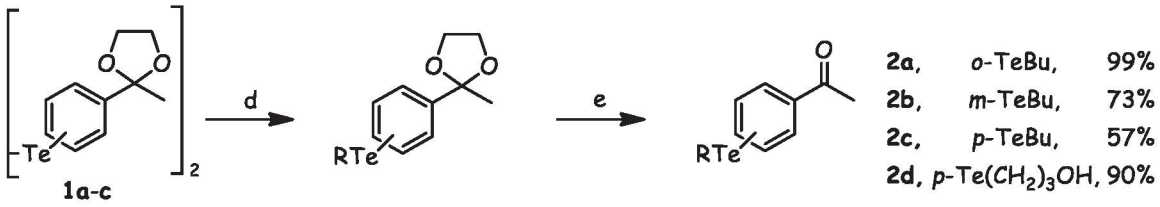
Analisando os espectros de RMN de ^{125}Te (Figura 10) é possível observar que o ditelureto de diorganoíla **1a**, com substituinte em posição *orto*, apresentou o menor deslocamento químico (368 ppm) quando comparado ao derivado **1c** (408 ppm) e 1b (426 ppm), *para* e *meta*-substituídos, respectivamente. Esta evidência experimental reforça a existência da interação intramolecular não-covalente O→Te, formando um sistema *quasi*-cíclico de cinco membros,[82,83] o que ocasiona um aumento de densidade eletrônica no telúrio em **1a**, justificando a maior blindagem eletrônica, e, portanto, o menor deslocamento químico quando comparado aos derivados **1b** e **1c**, que não possuem este tipo de interação.

[82] Sudha, N.; Singh, H. B. *Coord. Chem. Rev.* **1994**, *135*, 469 - 515.

[83] Mukherjee, A. J.; Zade, S. S.; Singh, H. B.; Sunoj, R. B. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 4357 - 4416.

3.1.2. Síntese das teluro-acetofenonas (**2a-d**)

A etapa seguinte consistiu na preparação das teluro-acetofenonas **2a-d** (Esquema 8), que foram utilizadas como blocos de construção para as substâncias nitrogenadas de interesse. Para isso, os diteluretos de diorganoíla **1a-c** foram submetidos a reações de redução aos ânions telurolatos correspondentes, os quais foram capturados *in situ* com agentes alquilantes (etapa d). Na sequência, foi realizada a hidrólise dos grupos acetais em meio ácido, resultando nas Te-acetofenonas com R = Bu em posições *orto* (**2a**), *meta* (**2b**) e *para* (**2c**) com rendimentos isolados de 99, 73 e 57%, respectivamente e R = $CH_2CH_2CH_2OH$ em posição *para* (**2d**), com rendimento de 90% (Esquema 8).



Esquema 8. Síntese das teluro-acetofenonas (**2a-d**) a partir dos diteluretos de diarila (**1a-c**). Condições reacionais: d) $NaBH_4/H_2O$, bromobutano ou 3-bromopropan-1-ol, THF, 0 °C - t.a., $N_{2(g)}$, 10 - 30 min; e) *p*-TsOH, acetona, refluxo, 1,5 h.

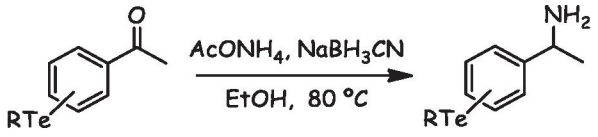
3.1.3. Síntese de teluro-aminas primárias e secundárias racêmicas

Após a obtenção dos precursores carbonilados, as sínteses das teluro-aminas primárias (**3a-b**) e secundárias (**4a-d**) foram realizadas. Para tanto, a estratégia experimental escolhida foi a de aminação redutiva, que consiste na preparação de diferentes aminas por meio da combinação de aldeídos ou cetonas com uma fonte de nitrogênio apropriada (amônia ou outras aminas, primárias ou secundárias).[84,85] No entanto, sabe-se que, em geral, reações de aminação redutiva requerem longos tempos de reação e apresentam baixos rendimentos. Nesse contexto, o uso de aquecimento por irradiação de micro-ondas em síntese orgânica vem sendo descrito com inúmeras

[84] J. Clayden, N. Greeves, S. G. Warren. Organic Chemistry. Oxford University Press, New York, **2012**.
[85] Abdel-Magid, A. F.; Carson, K. G.; Harris, B. D.; Maryanoff, C. A.; Shah, R. D. Reductive. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3849–3862.

vantagens,[86,87] incluindo redução significativa dos tempos de reação e minimização de reações secundárias, portanto esta estratégia foi adotada.[88] Buscando investigar a eficiência da síntese assistida por micro-ondas, reações paralelas sob aquecimento convencional também foram realizadas. Os resultados obtidos estão apresentados na Tabela 2.

Tabela 2. Comparativo entre aquecimento convencional e irradiação de micro-ondas na síntese das Te-aminas primárias.



2a-c **3a, *m*-TeBu** **3b, *p*-TeBu**

Entrada	Cetona	Amina	Aquecimento convencional		Micro-ondas	
			t (min)	Rend. (%)	t (min)	Rend. (%)
1	**2a**	-	180	-	5	-
2	**2b**	**3a**	180	9	5	89
3	**2c**	**3b**	180	30	5	73

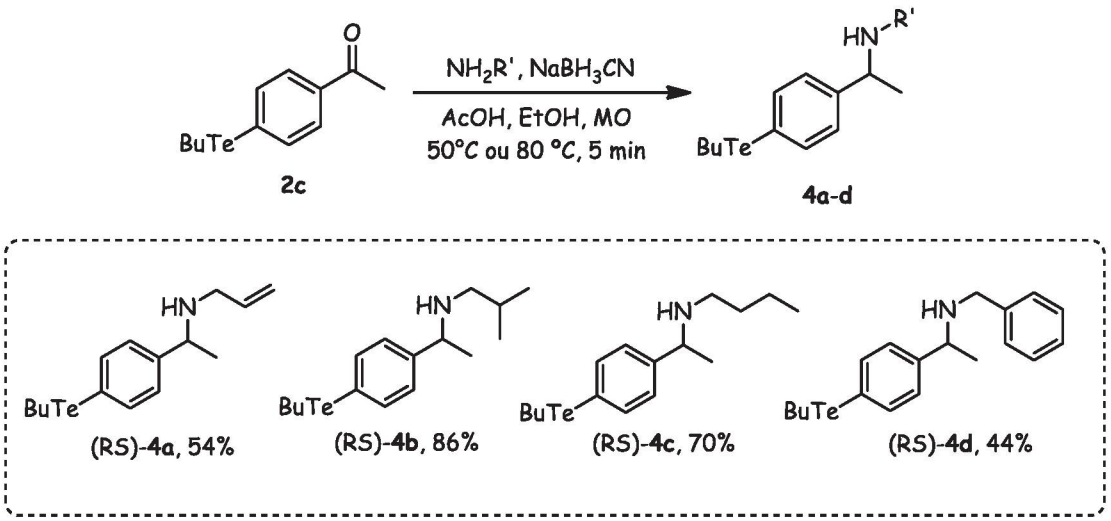
Condições reacionais: $AcONH_4$ (15 equiv.), $NaBH_3CN$ (1,2 equiv.), EtOH (2 mL), 80°C.

Conforme esperado, o uso de irradiação micro-ondas na síntese das Te-aminas **3a-b** resultou em rendimentos significativamente maiores mesmo quando tempos de reação muito menores foram adotados do que aqueles das reações empregando aquecimento convencional (Tabela 2). A aminação redutiva sob aquecimento convencional da cetona **2b** resultou em **3a** com apenas 9% de rendimento após 3 h (Tabela 2, entrada 2), enquanto que sob irradiação de micro-ondas o rendimento foi generosamente aumentado para 89% (Tabela 2, entrada 2), em apenas 5 min de reação. Desempenho similar foi observado para a síntese da Te-amina **3b**, com padrão de substituição *para* (Tabela 2, entrada 3), obtida com rendimentos de 30% e 73% sob aquecimento convencional e por irradiação micro-ondas, respectivamente (Tabela 2, entrada 3). Quando a 1-(2-(butiltelanil)fenil)etanona (**2a**), com o grupo butiltelurenila em posição *orto*, foi utilizada como material de partida, sob as mesmas condições reacionais empregadas com sucesso para as demais substâncias, não foi observado a formação do produto de interesse (Tabela 2, entrada 1). Tentativas de otimização das condições reacionais (tais como aumento do tempo, temperatura e equivalentes dos reagentes)

[86] La Hoz, A.; Díaz-Ortiz, A.; Moreno, A. *Chem. Soc. Rev.* **2005**, *34*, 164–178.
[87] Lew, A.; Krutzik, P. O.; Hart, M. E.; Chamberlin, A. R. *J. Comb. Chem.* **2002**, *4*, 95 – 105.
[88] Dong, L.; S. C. A. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 5210–5212.

também não resultaram na formação do produto desejado, levando a recuperação da teluro-acetofenona **2a** utilizada como material de partida.

Encorajados pelos resultados obtidos na síntese das Te-aminas primárias em reator de micro-ondas, algumas aminas secundárias, com padrão de substituição *para*, também foram convenientemente preparadas em 44 a 86% de rendimento (Esquema 9).[89] Para a síntese das aminas **4a-c** (R = alila, *i*-Bu e *n*-Bu), as reações foram realizadas a 50 °C devido à temperatura de ebulição dos materiais de partida. Um estudo detalhado abrangendo a síntese das aminas organoteluradas via aminação redutiva assistida por irradiação de micro-ondas, incluindo os congêneres de selênio, foi recentemente publicado.[89]



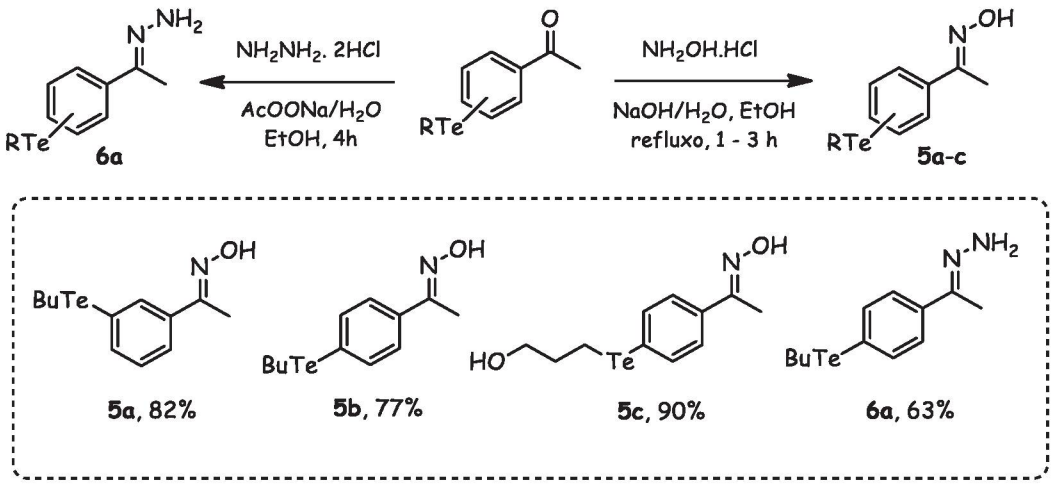
Esquema 9. Síntese das Te-aminas secundárias **4a-d** via aminação redutiva assistida por micro-ondas.

3.1.4. Síntese das teluro-oximas (**5a-c**) e teluro-hidrazonas (**6a**)

Em seguida, foi realizada a síntese dos demais derivados nitrogenados. Para tanto, as teluro-acetofenonas foram submetidas à condensação com hidroxilamina sob refluxo em etanol,[90] resultando nas teluro-oximas *meta* (**5a**) e *para*-substituídas (**5b** e **5c**), com rendimentos de 77% a 90% (Esquema 10). A condensação da teluro-acetofenona **2c** com hidrazina, forneceu a teluro-hidrazona *para*-substituída **6a**, como um sólido amarelo inodoro, e com 63% de rendimento (Esquema 10).

---

[89] Dalmolin, M. C.; Bandeira, P. T.; Ferri, M. S.; de Oliveira, A. R. M.; Piovan, L. *J. Organomet. Chem.* **2018**, *874*, 32-39.
[90] Beauchemin, A. M.; Moran, J.; Lebrun, M-E.; Séguin, C.; Dimitrijevic, E.; Zhang, L.; Gorelsk, S. I. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 1410 –1413.



Esquema 10. Síntese das teluro-oximas (**5a-c**) e teluro-hidrazona (**6a**).

3.2. AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE BIOLÓGICA *IN VITRO*

Após a etapa de síntese dos compostos organotelurados de interesse, estes foram submetidos à avaliação do potencial biológico. Por se tratar de uma etapa exploratória, as seguintes atividades foram selecionadas para investigação:

i) *Atividade antioxidante*: Como dito anteriormente, o potencial antioxidante é o mais explorado para compostos de telúrio. Essa investigação é bem atrativa devido à capacidade do átomo de telúrio oxidar do estado divalente para o estado tetravalente, o que possibilita estas substâncias de atuarem como sequestradores de espécies reativas de oxigênio (ou nitrogênio).[91]

ii) *Atividade antileishmania*: Compostos de telúrio vêm sendo descritos como potenciais agentes frente a diferentes espécies *Leishmania*, atuando como inibidores de enzimas-chave para todo o ciclo de vida do protozoário.[71,72,40] Uma vez que as estratégias atuais de controle da leishmaniose têm mostrado baixos índices de eficácia, a busca por novos candidatos é de extrema relevância.

Os ensaios de atividade biológica foram realizados no Laboratório de Inovação Tecnológica no Desenvolvimento de Fármacos e Cosméticos, no Centro de Ciências da Saúde da Universidade Estadual de Maringá (UEM), sob supervisão do Prof. Dr. Celso

[91] Nogueira, C. W.; Zeni, G.; Rocha, J. B. T. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 6255–6285.

V. Nakamura. A partir deste momento, as substâncias que tiveram sua atividade biológica avaliada foram recodificadas com o prefixo "**LQ**" seguido da numeração apropriada, conforme indicado na Figura 11. As substâncias quirais foram avaliadas na forma de racematos.

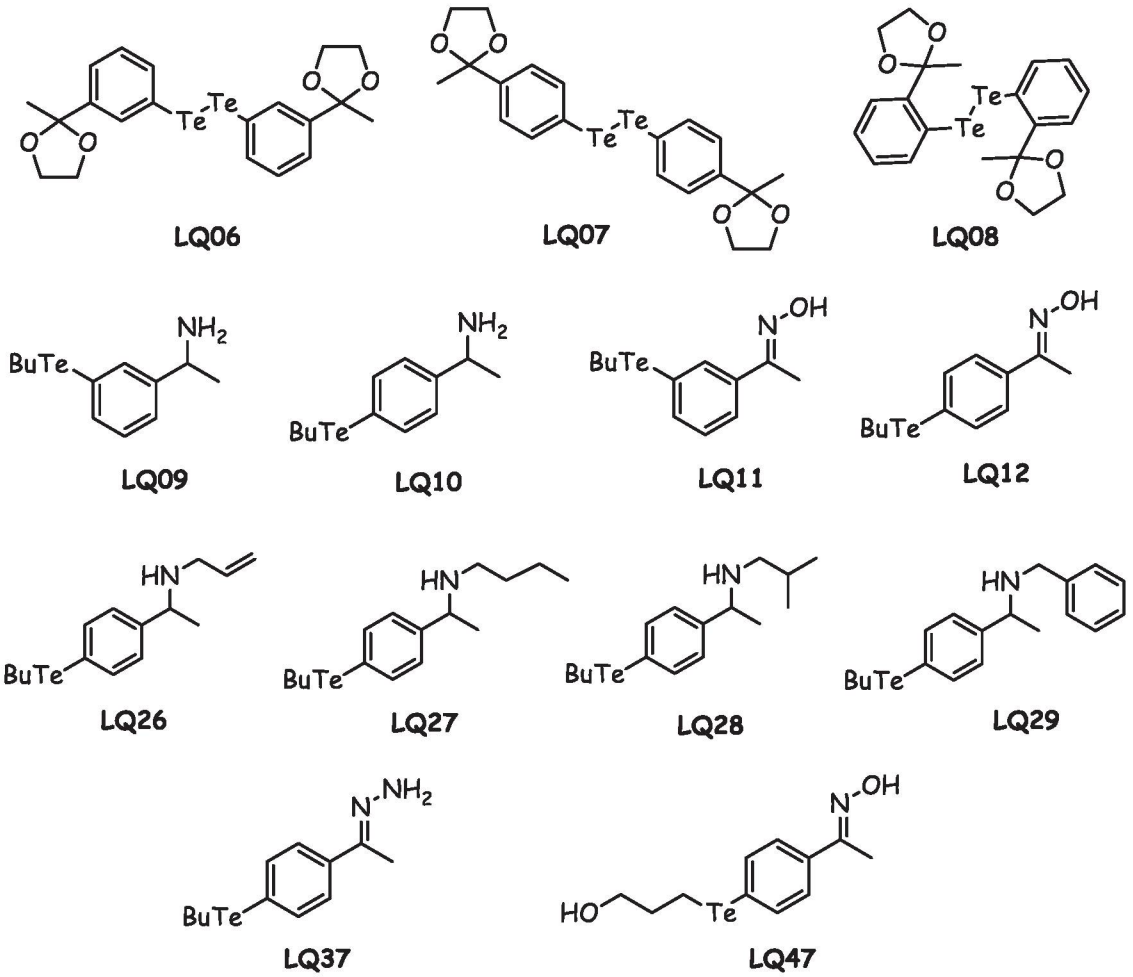


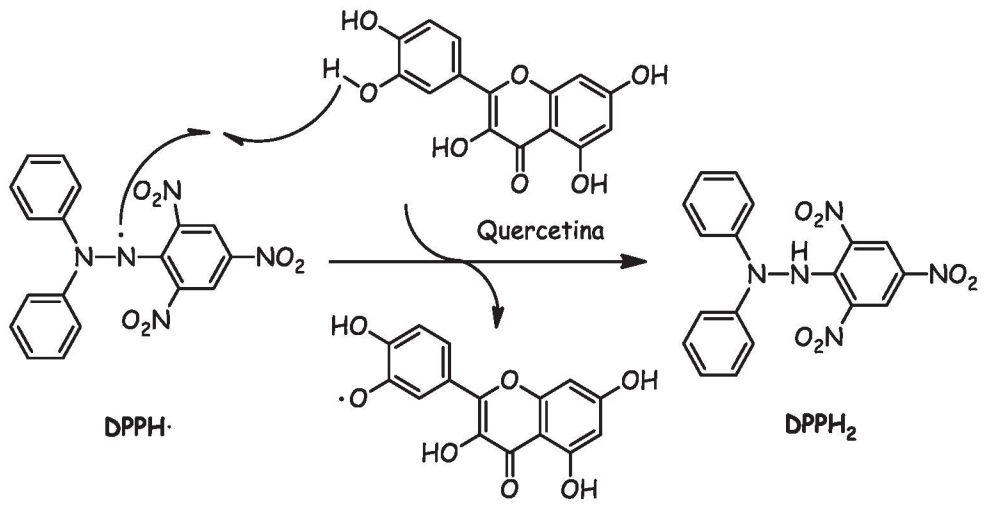
Figura 11. Compostos de telúrio submetidos à avaliação da atividade biológica.

3.2.1. Atividade antioxidante

A atividade antioxidante *in vitro* das substâncias organoteluradas **LQ06-12**, **LQ26-29**, **LQ37** e **LQ47** (Figura 11) foi inicialmente investigada pelo método de sequestro do radical DPPH$^{\bullet}$ (2,2-difenil-1-picril-hidrazila).[92] Esse método consiste em mensurar a atividade antioxidante de uma determinada substância através de sua capacidade em reduzir o radical DPPH$^{\bullet}$ à hidrazina correspondente ($DPPH_2$) na presença de um redutor,

[92] Alves, C. Q.; David, J. M.; David, J. P.; Bahia, M. V. *Quim. Nova*. **2010**, *33*, 2202 - 2210.

como por exemplo a quercetina (Esquema 11). Dessa maneira, as substâncias avaliadas podem agir, principalmente, como doadores de elétrons em reações com o DPPH•.



Esquema 11. Redução do DPPH• mediada pelo antioxidante de referência quercetina.

Os resultados obtidos na avaliação da atividade antioxidante *in vitro* das substâncias **LQ06-12**, **LQ26-29**, **LQ37** e **LQ47** (Figura 11) pelo método de DPPH• foram expressos em concentração necessária para capturar 50% de DPPH• (IC_{50}, Tabela 3). Para interpretação dos resultados, as substâncias com valores de IC_{50} maiores que 100 μg mL^{-1} foram assumidas como tendo baixa atividade antioxidante, com IC_{50} entre 100 e 50 μg mL^{-1} com atividade moderada e aquelas que apresentam IC_{50} menor que 50 μg mL^{-1} foram consideradas com elevada atividade. A quercetina foi utilizada como antioxidante de referência. [93]

Analisando os dados da Tabela 3, observa-se que os diteluretos de diorganoíla **LQ06-08** e a Te-amina **LQ26** apresentaram valores de IC_{50} maiores que 100 μg mL^{-1} (Tabela 3, entradas 1 a 3), e portanto foram considerados com baixa atividade antioxidante. Já os organoteluretos nitrogenados **LQ09-12**, **LQ27-29**, **LQ37** e **LQ47** apresentaram elevada atividade, com valores de IC_{50} abaixo de 20 μg mL^{-1} (Tabela 3, entradas 4 a 13).

[93] Shahidi, F.; Zhong, Y. *J. Func. Foods.* **2015**, *18*, 757 - 781.

Tabela 3. Atividade antioxidante *in vitro* pelo método de DPPH•.

Entrada	Substância	IC_{50} ± DP (μg mL^{-1})[a]
1	**LQ06**	> 100
2	**LQ07**	> 100
3	**LQ08**	> 100
4	**LQ09**	19,22 ± 2,17
5	**LQ10**	12,07 ± 1,68
6	**LQ11**	**5,12 ± 0,71**
7	**LQ12**	**7,79 ± 0,33**
8	**LQ26**	> 100
9	**LQ27**	8,63 ± 0,06
10	**LQ28**	12,49 ± 0,17
11	**LQ29**	11,41 ± 0,09
12	**LQ37**	**5,08 ± 0,87**
13	**LQ47**	13,06 ± 1,84
14	Quercetina	**2,54 ± 0,05**

[a] IC_{50} estimado por regressão linear. DP = desvio padrão. Todos os ensaios foram realizados em triplicata.

Para que as possíveis relações entre estrutura química e atividade biológica pudessem ser determinadas, os seguintes fatores foram considerados: a) padrão de substituição do anel aromático (*meta* ou *para*); b) função orgânica nitrogenada (aminas primárias e secundárias, oximas e hidrazona); c) a natureza dos *N*-substituintes (R^1); d) a natureza dos substituintes ligados diretamente ao átomo de Te (R^2) (Figura 12).

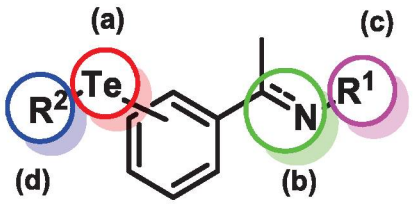


Figura 12. Fatores estruturais para relações estrutura-atividade.

As substâncias de telúrio com maior potencial antioxidante foram as Te-oximas **LQ11** e **LQ12** (IC_{50} = 5,12 ± 0,71 e 7,79 ± 0,33 μg mL^{-1}, Tabela 3, entradas 6 e 7, respectivamente) e a Te-hidrazona **LQ37** (IC_{50} = 5,08 ± 0,87 μg mL^{-1}, Tabela 3, entrada 12), com desempenho relativamente próximo ao controle positivo, a quercetina (Tabela 3, entrada 14) (Figura 13).

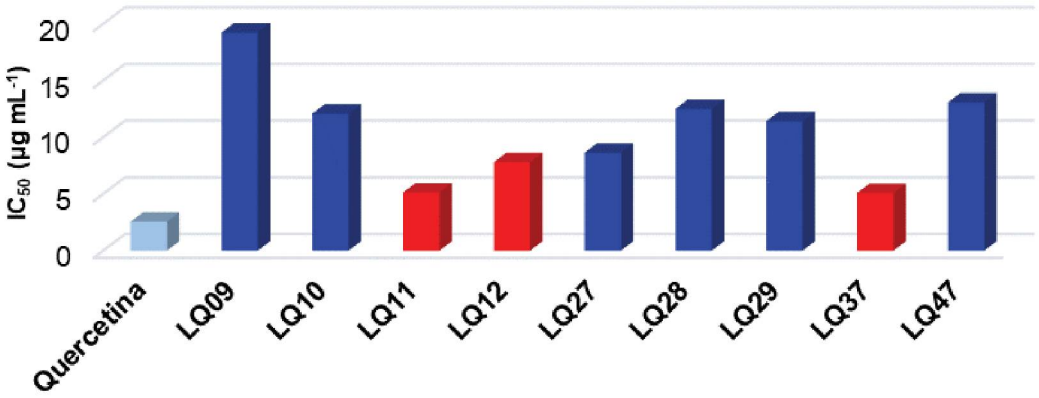


Figura 13. Perfil antioxidante dos organoteluretos *N*-funcionalizados via método de DPPH$^{\bullet}$.

As Te-aminas primárias **LQ09** e **LQ10**, avaliadas na forma de racematos, embora menos ativas do que as oximas, também exibiram desempenhos antioxidantes promissores (IC_{50} = 19,22 ± 2,17 e 12,07 ± 1,68 µg mL^{-1}, Tabela 3, entradas 4 e 5, respectivamente). Não foi possível estabelecer uma correlação direta entre a posição do átomo de telúrio no anel aromático - *meta* ou *para* - e a função orgânica nitrogenada - amina primária ou oxima - uma vez que a amina *p*-substituída (**LQ10**) e a oxima *m*-substituída (**LQ11**) foram as substâncias mais ativas em cada classe.

Uma vez que a amina primária **LQ10**, com padrão de substituição *para*, apresentou elevada atividade, a influência da inserção de *N*-substituintes com diferentes tamanhos também foi investigada. Para este propósito, as teluro-aminas secundárias *p*-substituídas **LQ26-29** (R = alila, *n*-butila, *i*-butila e benzila) foram avaliadas quanto ao seu potencial antioxidante. A inserção da cadeia alifática ramificada *i*-butila ou benzila (**LQ28** e **LQ29**, Tabela 1, entradas 10 e 11, respectivamente) não resultou em melhorias na atividade quando comparada a amina primária **LQ10** (Tabela 1, entrada 5). Surpreendentemente, a inserção do grupo alila (**LQ26**) levou à perda total de atividade (IC_{50} > 100 µg mL^{-1}, Tabela 1, entrada 8). Por outro lado, a inserção de uma cadeia alifática linear (*n*-butila) forneceu a **LQ27**, uma Te-amina dotada de elevada atividade (IC_{50} = 8,63 ± 0,06 µg mL^{-1}, Tabela 1, entrada 9). Com base nesses resultados, é possível afirmar que o perfil antioxidante dos organoteluretos estudados foi notavelmente influenciado pela natureza dos *N*-substituintes (Figura 13).

Diante dos resultados promissores obtidos pelo método de DPPH, a atividade antioxidante dos organoteluretos *N*-funcionalizados **LQ09-12**, **LQ26-29**, **LQ37** e **LQ47** também foi avaliada pelos métodos de ABTS$^{\bullet+}$ (ácido 2,2-azinobis-3-etilbenzotiazolino-

6-sulfônico[94]) e FRAP (do inglês "*ferric reducing antioxidant power*"[95]) (Tabela 4). Para interpretação dos resultados, expressos em mmol de Trolox por grama de substância avaliada, quanto maior o valor obtido, melhor a atividade antioxidante. A quercetina novamente foi utilizada como antioxidante de referência.

Tabela 4. Atividade antioxidante dos organoteluretos *N*-funcionalizados e quercetina via ensaios antioxidantes $ABTS^{\bullet+}$ e FRAP.

Substância	$ABTS^{\bullet+}$ (mmol TE g^{-1} ± DP)[a]	FRAP (mmol TE g^{-1} ± DP)[a]
LQ09	**7,01 ± 0,005**	**12,68 ± 0,47**
LQ10	**7,43 ± 0,15**	9,04 ± 0,11
LQ11	**7,60 ± 0,48**	**11,0 ± 1,32**
LQ12	6,46 ± 0,49	**13,88 ± 0,82**
LQ27	1,37 ± 0,09	1,46 ± 0,11
LQ28	1,20 ± 0,04	2,87 ± 0,29
LQ29	1,07 ± 0,10	1,39 ± 0,04
LQ37	0,95 ± 0,10	0,28 ± 0,02
LQ47	3,95 ± 0,30	3,38 ± 0,48
Quercetina	**12,84 ± 0,29**	**11,47 ± 0,48**

[a] Valores expressos em mmol de ácido 6-hidróxi-2,5,7,8-tetrametilcroman-2-carboxílico (Trolox, ET) por grama de substância.

Analisando os dados da Tabela 4, observa-se que as substâncias mais ativas foram as Te-aminas primárias **LQ09-10** e Te-oximas **LQ11-12**, com as atividades mais próximas a quercetina. Uma representação gráfica para melhor análise do perfil antioxidante das substâncias organoteluradas **LQ09-12**, **LQ27-29**, **LQ37** e **LQ47** via métodos $ABTS^{\bullet+}$ e FRAP está apresentado na Figura 14.

[94] O radical $ABTS^{\bullet+}$ é produzido a partir do ácido 2,2-azino-bis(3-etilbenzotiazolin)-6-sulfônico por meio de reações químicas ou enzimáticas. Este método baseia-se na capacidade das substâncias avaliadas em capturar o cátion radical $ABTS^{\bullet+}$, provocando um decréscimo na absorbância. Apresenta como principais vantagens rapidez e reprodutibilidade, além de boa solubilidade, permitindo análises de compostos tanto de natureza lipofílica como hidrofílica.

[95] O método FRAP (do inglês, "*Ferric Reducing Antioxidant Power*") baseia-se na capacidade de uma substância em reduzir o complexo férrico da 2,4,6-Tris(2-piridil)-s-triazina (TPTZ) ao complexo ferroso correspondente. Este processo é caracterizado por uma mudança de coloração, de violeta para azul intenso, com banda de absorção em cerca de 590 nm. O método FRAP está entre os métodos antioxidantes mais utilizados e apresenta como principais vantagens destacada reprodutibilidade e rapidez.

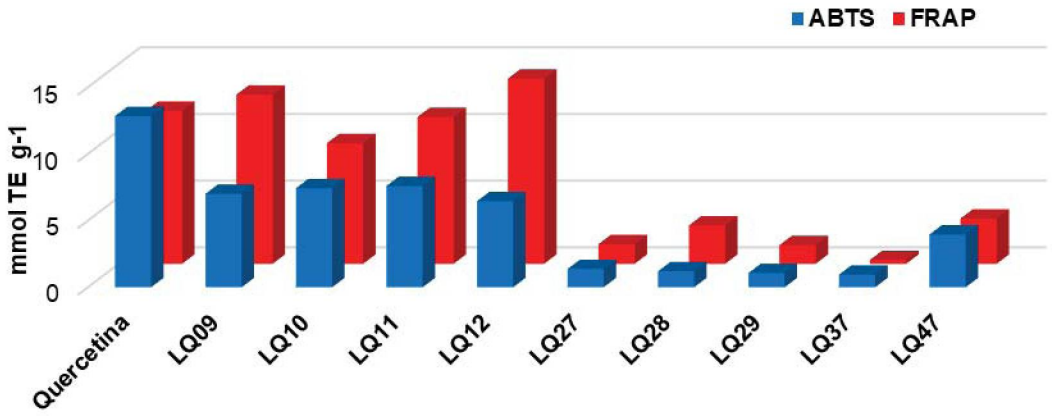
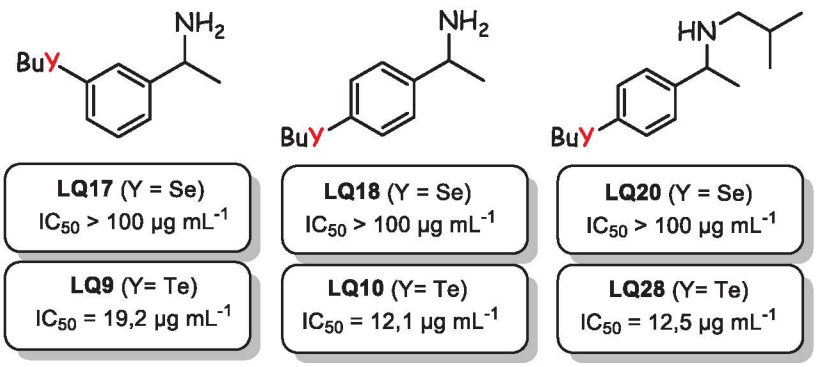


Figura 14. Desempenho antioxidante via métodos $ABTS^{\bullet+}$ (azul) e FRAP (vermelho).

Como visto na Figura 14, a inserção de *N*-substituintes levou a uma diminuição acentuada do potencial antioxidante, como observado para as Te-aminas secundárias **LQ27-29** em ambos os ensaios (Figura 14). A Te-oxima **LQ12** apresentou elevada atividade antioxidante no ensaio FRAP (vermelho), apresentando melhor desempenho que o padrão quercetina (Figura 14). Quando o substituinte ligado ao átomo de Te foi alterado de R = Bu (**LQ12**) para R = $CH_2CH_2CH_2OH$ (**LQ47**), observou-se uma diminuição drástica da atividade. Apesar do alto desempenho no ensaio de $DPPH^{\bullet}$, a Te-hidrazona **LQ37** apresentou poder antioxidante menos acentuado nos ensaios $ABTS^{\bullet+}$ e FRAP.

Com o objetivo de verificar a influência do átomo de calcogênio na atividade biológica, análogos contendo selênio (**LQ17**, **LQ18** e **LQ20**) também tiveram seu potencial antioxidante avaliado pelo ensaio de $DPPH^{\bullet}$ (Esquema 12). Curiosamente, enquanto os compostos contendo telúrio apresentaram potencial altamente promissor, os análogos de selênio não apresentaram atividade antioxidante significativa com valores de IC_{50} acima de 100 μg mL^{-1}.[96] Como já relatado para outras classes de compostos organocalcogenados, a substituição de telúrio por selênio resultou em uma drástica diminuição do potencial antioxidante.[97,98] Esses resultados indicam que a atividade antioxidante observada foi influenciada pela presença do átomo de telúrio na estrutura química.

[96] Dalmolin, M. C. Síntese e avaliação das atividades antiprotozoária, antimicrobiana e antitumoral de compostos orgânicos de selênio. Tese de Doutorado, Universidade Federal do Paraná, **2018**.
[97] Savegnago, L.; Borges, V. C.; Alves, D.; Jesse, C. R.; Rocha, J. B. T.; Nogueira, C. W. *Life Sci.* **2006**, *79*, 1546 – 1552.
[98] Engman, L.; Kanda, T.; Gallegos, A.; Williams, R.; Powis, G. *Anticancer Drug Des.* **2000**, *15*, 323 – 330.



Esquema 12. Avaliação da influência do calcogênio (Y = Se ou Te) na atividade antioxidante.

Assim, tendo confirmado o potencial antioxidante dos organoteluretos nitrogenados **LQ09-12**, **LQ27-29**, **LQ37** e **LQ47** pelos três métodos avaliados (DPPH, ABTS e FRAP), ensaios de citotoxicidade frente às células saudáveis foram realizados, buscando avaliar a seletividade destes novos candidatos. Os resultados obtidos estão apresentados no Gráfico da Figura 15, que correlaciona a porcentagem de células viáveis quando tratadas com diferentes concentrações (1,95 µg mL^{-1}, 3,9 µg mL^{-1}, 7,8 µg mL^{-1} e 15,6 µg mL^{-1}) das substâncias **LQ09-12**, **LQ27-29**, **LQ37** e **LQ47**.

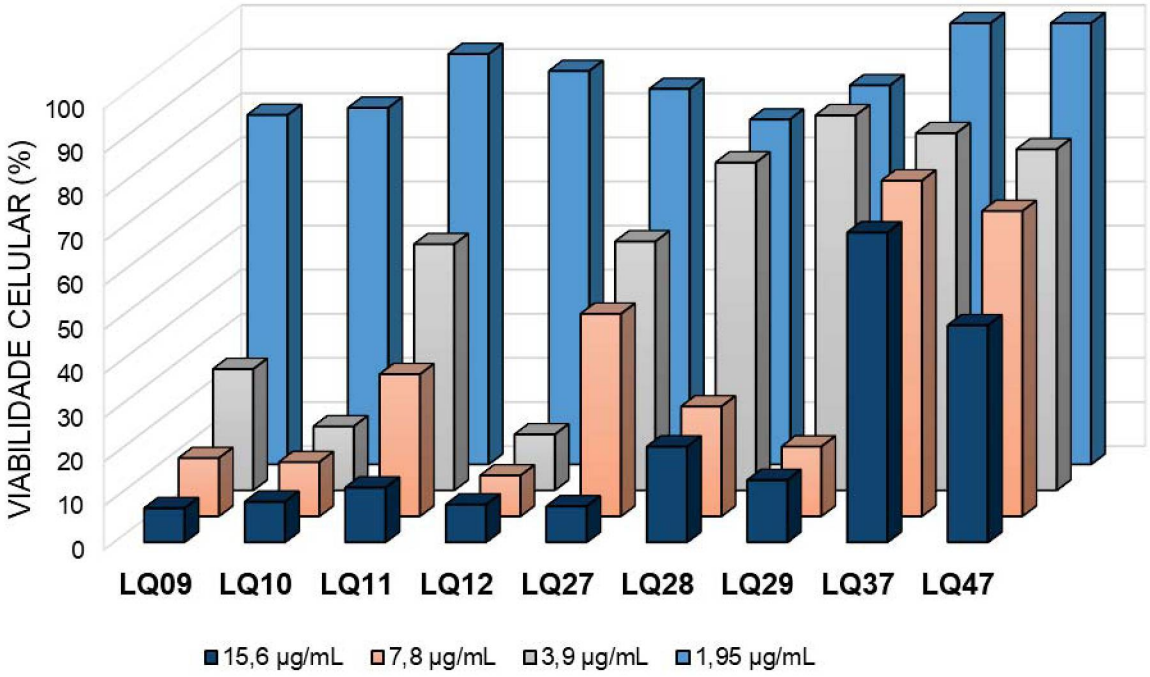


Figura 15. Viabilidade celular após tratamento com diferentes concentrações dos organoteluretos *N*-funcionalizados.

A natureza do substituinte ligado ao átomo de Te (R_2) também influenciou a citotoxicidade das substâncias estudadas. Ao contrário da Te-oxima **LQ12** (R = *p*-TeBu) que apresentou toxicidade acentuada, o derivado **LQ47** (R = *p*-$TeCH_2CH_2CH_2OH$) mostrou efeitos citotóxicos fracos em todas as concentrações testadas (Figura 15).

A substância menos tóxica foi a Te-hidrazona **LQ37**, com alta viabilidade celular em todas as concentrações testadas (Figura 15). Como **LQ37** apresentou elevada atividade antioxidante no ensaio $DPPH^{\bullet}$ (IC_{50} = 5,08 ± 0,87 μg mL^{-1}) e baixa citotoxicidade, esses resultados indicam que essa substância é um candidato antioxidante promissor para futuros estudos biológicos adicionais. As demais substâncias organoteluradas avaliadas, apesar do potencial antioxidante promissor, apresentam elevada citotoxicidade podendo causar danos celulares.

Por fim, a combinação de funções orgânicas nitrogenadas (aminas, oximas e hidrazonas) com porções de teluretos de alquil-arila proporcionou uma nova classe de antioxidantes proeminentes, cujos desempenhos foram fortemente influenciados pela natureza do *N*-substituinte. Além disso, a comparação com análogos selenilados demonstrou que a presença do átomo de telúrio tem um papel essencial na atividade antioxidante dos compostos avaliados. Este estudo envolvendo a avaliação da atividade antioxidante e citotoxicidade de organoteluretos *N*-funcionalizados foi recentemente publicado.[99]

3.2.2. Atividade leishmanicida

Motivados pelo potencial leishmanicida de compostos de telúrio[40,71,72] e cientes da necessidade de estudos relacionados ao desenvolvimento de novos medicamentos eficazes, os compostos sintetizados nesse trabalho também tiveram suas atividades avaliadas frente a parasitas de *Leishmania amazonensis*, um dos agentes etiológicos causadores da leishmaniose encontrados na América do Sul.[100]

Primeiramente os diteluretos de diorganoíla **LQ06-08** e organoteluretos nitrogenados **LQ09-12** e **LQ27-29** foram avaliados frente a promastigotas de *L. amazonensis* (formas extracelulares). A atividade leishmanicida foi expressa em valores IC_{50}, definido pela concentração inibitória para 50% dos parasitas em relação ao controle negativo (Tabela 5). A concentração citotóxica, representada pelo índice CC_{50} (concentração citotóxica para 50% das células em relação ao controle negativo), também foi determinada com o objetivo de estabelecer a seletividade dos compostos

[99] Bandeira, P. T.; Dalmolin, M. C.; de Oliveira, M. M.; Nunes, K. C.; Garcia, F. P.; Nakamura, C. V.; de Oliveira, A. R. M.; Piovan, L. *Bioorg. Med. Chem.* **2019**, *2*, 410 - 415.
[100] Grimaldi, J. G., David, J. R., Mahon-Pratt, D. *Am J Trop Med Hy.* **1987**, *36*, 270 - 287.

testados. Além disso, o índice de seletividade (IS) foi determinado como a razão entre CC_{50} e IC_{50} (Tabela 5). Miltefosina foi utilizada como fármaco de referência. A fim de investigar a influência ou necessidade de substituintes no anel aromático, ditelureto de difenila (**LQ1**) foi utilizado como controle positivo secundário.

Tabela 5. Atividade leishmanicida *in vitro*, citotoxicidade e índice de seletividade.

Entrada	Substância	Promastigota[a] IC_{50} ($\mu mol\ L^{-1}$)	Macrófago[b] CC_{50} ($\mu mol\ L^{-1}$)	Índice de seletividade[c] (IS)
1	**LQ01**	**1,4 ± 0,3**	59 ± 9	42
2	**LQ06**	**0,9 ± 0,2**	22 ± 4	25
3	**LQ07**	**0,9 ± 0,1**	**177 ± 5**	**194**
4	**LQ08**	8,0 ± 1,4	19 ± 1	2
5	**LQ09**	34 ± 8	14,3 ± 2,2	<1
6	**LQ10**	35,6 ± 2,2	9,7 ± 1,6	<1
7	**LQ11**	36,1 ± 5,6	21,0 ± 1,3	<1
8	**LQ12**	7,1 ± 2,7	18,9 ± 0,4	3
9	**LQ26**	>100	11,1 ± 3,5	<1
10	**LQ27**	7,4 ± 0,3	18,7 ± 6,4	2
11	**LQ28**	7,2 ± 0,3	6,1 ± 1,3	<1
12	**LQ29**	8,0 ± 1,3	7,9 ± 1,9	1
13	Miltefosina	20,7 ± 0,2	55 ± 2	3

[a] IC_{50}: concentração necessária para 50% de inibição após 72 h. [b] CC_{50}: Contra macrófagos após 72 h. [c] Índice de seletividade: CC_{50} / IC_{50}. Todos os ensaios foram realizados em triplicata.

Analisando os dados da Tabela 5, observa-se que a maioria dos compostos avaliados apresentou valores de IC_{50} menores ao observado para o fármaco de referência miltefosina, indicando que essas substâncias apresentam elevada atividade leishmanicida frente a promastigotas de *L. amazonensis* (Figura 16).

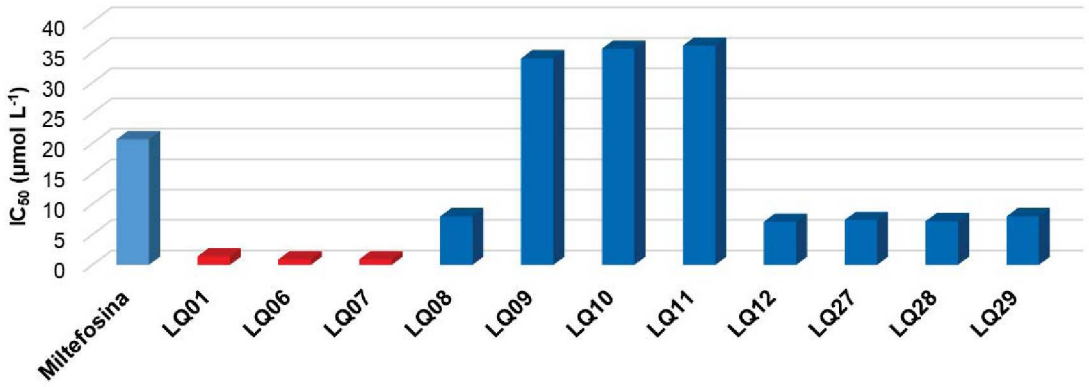


Figura 16. Desempenho leishmanicida frente a promastigotas de *L. amazonensis.*

As substâncias mais potentes foram os diteluretos de diorganoíla *meta* (**LQ06**) e *para*-substituídos (**LQ07**), com valores de IC_{50} em concentrações sub-micromolares (0,9 ± 0,2 e 0,9 ± 0,1 µmol L^{-1}, correspondendo a cerca de 0,53 µg mL^{-1}, Tabela 5, entradas 2 e 3, respectivamente), cerca de 20 vezes mais ativo que a miltefosina (IC_{50} = 20,7 ± 0,2 µmol L^{-1}, correspondendo a 8,15 µg mL^{-1}, Tabela 5, entrada 5) (Figura 16). O ditelureto de difenila (**LQ01**) foi ligeiramente menos ativo (IC_{50} = 1,4 ± 0,3 µmol L^{-1}, Tabela 5, entrada 1) do que os análogos substituídos **LQ06** e **LQ07**. Este resultado pode indicar que a presença de substituintes no anel aromático não teve um papel fundamental no efeito leishmanicida. No entanto, quando o derivado *orto*-substituído **LQ08** foi avaliado contra promastigotas de *L. amazonesis*, o valor de IC_{50} observado foi de 8 ± 1 µmol L^{-1} (Tabela 5, entrada 4), sendo cerca de 8 vezes menos ativo que **LQ01**, **LQ06** e **LQ07**. Estes resultados indicaram que o padrão de substituição *orto* levou a uma diminuição na atividade leishmanicida. Apesar do menor potencial, vale ressaltar que **LQ08** apresentou atividade cerca de 3 vezes superior à observada para a miltefosina (Figura 16).

Dentre a série dos organoteluretos nitrogenados, a teluro-oxima *para*-substituída **LQ12** foi a substância mais ativa da série, com IC_{50} = 7,1 ± 2,7 µmol L^{-1} (Tabela 5, entrada 8), atividade cerca de duas vezes superior ao fármaco de referência (Tabela 5, entrada 13). Curiosamente, a mudança do substituinte para a posição *meta* (**LQ11**) resultou em uma diminuição drástica da atividade leishmanicida (IC_{50} = 36,1 ± 5,6 µmol L^{-1}, Tabela 5, entrada 7). As teluro-aminas primárias **LQ09** e **LQ10** apresentaram valores de IC_{50} muito similares (Tabela 5, entradas 5 e 6), independentemente da posição do telúrio no anel aromático. As aminas secundárias **LQ27-29** foram cerca de 4 vezes mais ativas que as primárias, com exceção a teluro-amina **LQ26** (R = alila), que não apresentou atividade significativa (IC_{50} > 100 µmol L^{-1}, Tabela 5, entrada 9).

Uma vez que a avaliação preliminar *in vitro* demonstrou que os diteluretos **LQ06-08** possuem efeito inibitório significativo sobre promastigotas de *L. amazonensis*, a citotoxicidade em macrófagos hospedeiros também foi determinada (CC_{50}, Tabela 5), bem como o índice de seletividade das substâncias testadas. A substância que apresentou menor citotoxicidade foi o ditelureto com padrão de substituição *para* **LQ07**, que apresentou CC_{50} de 177 ± 5 µmol L^{-1} (Tabela 5, entrada 3) e índice de seletividade (IS) de 194 (Figura 17). Em outras palavras, **LQ07** foi cerca de 194 vezes mais seletivo frente aos protozoários de *L. amazonensis* do que para as células saudáveis de referência. Além disso, **LQ07** apresentou menor toxicidade frente as células saudáveis do que o fármaco de referência, excedendo o IS da miltefosina em 74 vezes (Figura 17).

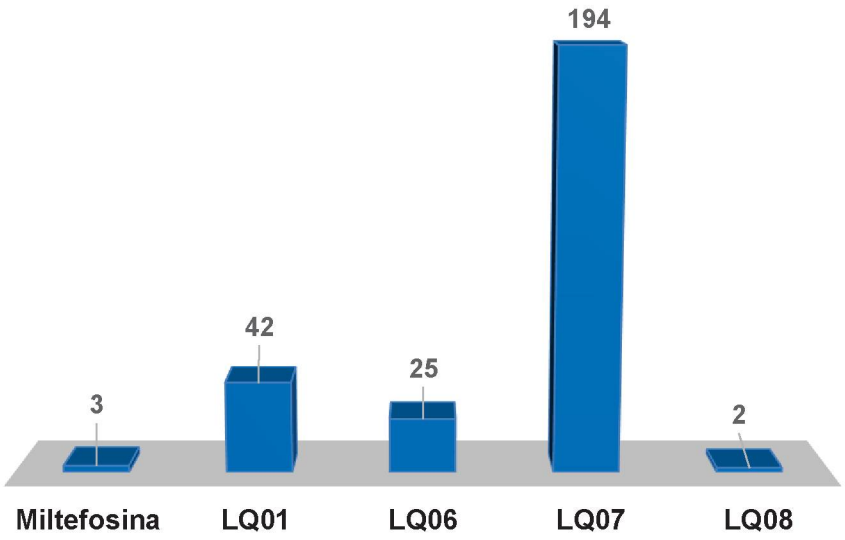


Figura 17. Índice de seletividade (CC_{50}/IC_{50}) dos diteluretos de diorganoíla e miltefosina.

A segunda substância mais seletiva foi o ditelureto de difenila (**LQ01**), com CC_{50} = 59 ± 9 µmol L^{-1} e IS = 42 (Tabela 5, entrada 1), apresentando também menor toxicidade para as células saudáveis do que a miltefosina. **LQ01** apresentou um índice de seletividade mais baixo que o **LQ07** (IS = 42 e 194, respectivamente) e esse resultado sugeriu que o padrão de substituição *para* tem um papel fundamental no potencial citotóxico dos diteluretos de diarila estudados. Essa hipótese pôde ser confirmada quando os valores de CC_{50} dos análogos *meta* (**LQ06**) e *orto*-substituídos (**LQ08**) foram determinados. **LQ06** e **LQ08** apresentaram maior citotoxicidade (CC_{50} = 22 ± 5 e 19 ± 1 µmol L^{-1}, Tabela 5, entradas 2 e 4, respectivamente) comparado ao diteluretos *para* (**LQ07**) e não-substituídos (**LQ01**), o que implicou em índices de seletividade mais baixos (IS = 25 e 2, respectivamente). Apesar da menor seletividade,

LQ06 foi cerca de 10 vezes mais seletivo que a referência miltefosina. **LQ08** foi a substância menos seletiva (IS = 2), sugerindo que o padrão de substituição *orto* tem uma influência negativa na citotoxicidade dos diteluretos de diarila investigados.

Os efeitos dos substituintes na posição *orto* em compostos aromáticos de telúrio têm sido estudados extensivamente desde 1970.[82] É conhecido que o telúrio freqüentemente interage com um heteroátomo (O, N, S, P) vizinho, produzindo sistemas *quasi*-cíclicos.[83] Esse fenômeno pode ser explicado pela interação não-covalente entre o telúrio e um par de elétrons do heteroátomo doador, que interage com o orbital anti-ligante do átomo de telúrio (σ* Te-R). Como dito anteriormente, o grupo acetal é capaz de interagir com o telúrio na posição *orto*, provocando um enriquecimento da densidade eletrônica no telúrio em **LQ08**, como claramente evidenciado nas análises de RMN de ^{125}Te (Figura 18), onde **LQ08** apresentou menor deslocamento químico (δ_{Te} = 369 ppm) do que os observados para **LQ07** (δ_{Te} = 408 ppm) e **LQ06** (δ_{Te} = 426 ppm), *para* e *meta*-substituídos, que não possuem este tipo de interação.

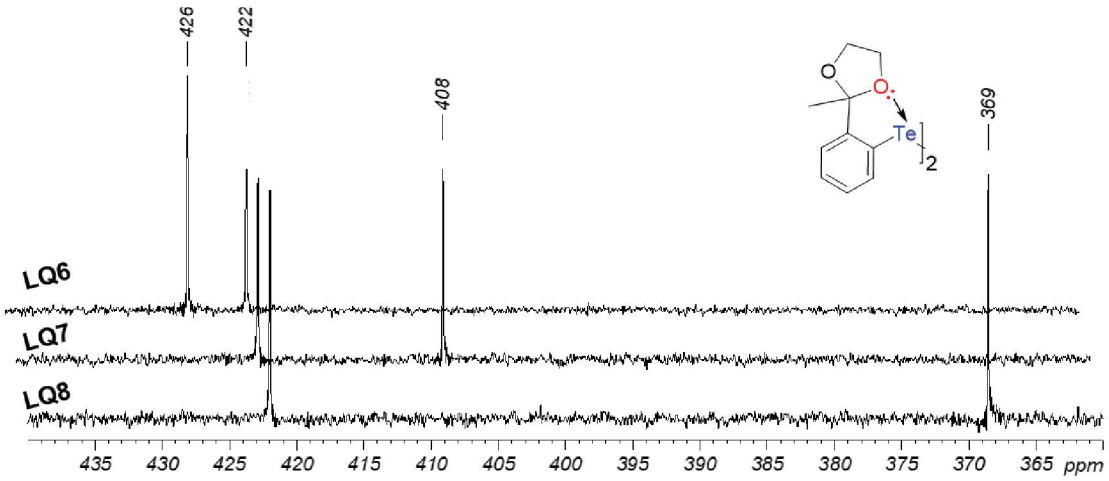


Figura 18. Blindagem eletrônica no telúrio em **LQ08** comparado a **LQ06** e **LQ07**, evidenciado pelas análises de RMN de ^{125}Te (126,2 MHz, $CDCl_3$, PhTeTePh).

Como dito anteriormente, parasitas do gênero *Leishmania* têm sido descritos com altos níveis de enzimas dependentes de tiol, por exemplo, a catepsina B, uma cisteíno protease envolvida em todos os estágios do ciclo de vida dos parasitas.[101] Compostos hipervalentes de telúrio foram relatados como potentes inibidores de cisteíno proteases

[101] Somanna, A.; Mundodi, V.; Gedamu, L. *J Biol Chem*. **2002**, *277*, 25305–25312.

dependentes de tiol, incluindo as catepsinas.[102] Além disso, uma possível relação entre o efeito leishmanicida de organoteluranas e a inibição de catepsinas B, com base em estudos *in vivo*, foi recentemente publicada.[103]

Nesse sentido, é conhecido que diteluretos apresentam comportamentos duais, podendo atuar tanto como nucleófilos ou eletrófilos, o que nos permite propor que os ditelutetos estudados neste trabalho podem atuar como eletrófilos na inibição de enzimas dependentes de tiol presentes em parasitas de *L. amazonensis*. Esta hipótese também poderia explicar a diminuição da atividade observada para o **LQ08**, uma vez que os átomos de Te nessa substância estão mais ricos em elétrons do que em **LQ06** e **LQ07**.

Em seguida, a atividade inibitória da substância mais ativa **LQ07** frente as formas intracelulares dos parasitas de *L. amazonensis* (amastigotas) foi avaliada (Tabela 6).

Tabela 6. Atividade *in vitro* e citotoxicidade de **LQ07** e miltefosina frente a amastigotas intracelulares de *L. amazonensis.*

Entrada	Substância	Amastigota[a] IC_{50} ($\mu mol\ L^{-1}$)	Macrófago[b] CC_{50} ($\mu mol\ L^{-1}$)	Índice de seletividade[c] (IS)
1	**LQ07**	0,5 ± 0,1	8,3 ± 0,2	18
2	Miltefosina	1,7 ± 0,1	20, 3 ± 0,5	12

[a] IC_{50}: concentração necessária para 50% de inibição. [b] CC_{50}: Contra macrófagos após 72 h. [c] CC_{50} / IC_{50}. Todos os ensaios foram realizados em triplicata.

A avaliação *in vitro* demonstrou que a substância **LQ07** possui efeito inibitório significativo em concentração sub-micromolar frente a amastigotas intracelulares de *L. amazonensis* (IC_{50} = 0,5 ± 0,1 $\mu mol\ L^{-1}$, entrada 1, Tabela 6). Embora **LQ07** tenha apresentado maior citotoxicidade que o fármaco de referência miltefosina (CC_{50} = 8,3 ± 0,2 e 20,3 ± 0,5 $\mu mol\ L^{-1}$, entradas 1 e 2, Tabela 6, respectivamente), o índice de seletividade (IS = 18, entrada 1, Tabela 2) evidenciou que **LQ07** é um candidato promissor a agente leishmanicida.

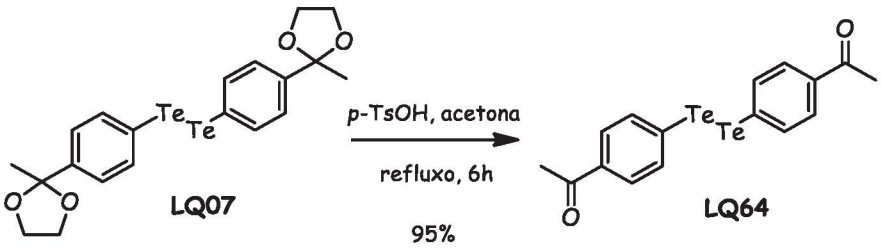
Além disso, o desempenho da substância **LQ07** foi comparável ao descrito na literatura para a substância **RF07** (Figura 9, pág. 34), uma organotelurana dotada de atividade *in vitro* e *in vivo* frente a amastigotas de *Leishmania chagasi*, agente causador da leishmaniose visceral, com IC_{50} = 0,5 $\mu mol\ L^{-1}$ e IS = 10.[71] Vale ressaltar que, apesar

[102] Piovan, L.; Alves, M. F. M.; Juliano, L.; Bromme, D.; Cunha, R. L. O. R.; Andrade, L. H. *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, *19*, 2009-2014

[103] Pimentel, I. A. S.; Paladi, C. S.; Katz, S.; Judice, W. A. S.; Cunha, R. L. O. R.; Barbiéri, C. *PLoS One*, **2012**, 7, e48780-7.

da comparação de resultados, **RF07** e **LQ07** foram avaliados frente a diferentes espécies do parasita.

Uma vez que há possibilidade de ocorrer a hidrólise do grupo acetal sob as condições dos ensaios, a desproteção de **LQ07** ao correspondente acetilado foi realizada (Esquema 13) e a citotoxicidade de **LQ64** determinada. **LQ64** apresentou valor de CC_{50} de 53 ± 2 µmol L^{-1}, indicando maior toxicidade frente a células saudáveis quando comparado a **LQ07** (CC_{50} = 177 ± 5 µmol L^{-1}). Este resultado sustenta a hipótese de que **LQ07** não sofre alterações nas condições dos ensaios e, portanto, é responsável pelos efeitos inibitórios e citotóxicos observados.



Esquema 13. Reação de desproteção para obtenção do derivado acetilado.

Este estudo envolvendo a atividade leishmanicida de diteluretos de diorganoíla foi recentemente publicado,[104] e sugere que essas substâncias são candidatos promissores no desenvolvimento de novos agentes para o tratamento da leishmaniose. Em busca de uma melhor compreensão sobre a atividade observada, se faz necessário a investigação de diteluretos com outros padrões de substituição no anel aromático, bem como o mecanismo de ação dessas substâncias.

De maneira geral, os ensaios biológicos *in vitro* evidenciaram o potencial das substâncias orgânicas de telúrio estudadas neste trabalho. Vale ressaltar que as teluro-aminas primárias **LQ09-10** e secundárias **LQ26-29**, que possuem centro de quiralidade, foram avaliadas na forma de seus racematos e, apesar de não terem sido as substâncias mais potentes, apresentaram desempenhos promissores em ambos os ensaios de atividade antioxidante e leishmanicida. No entanto, é conhecido que a atividade biológica de uma determinada substância quiral normalmente está relacionada com sua estereoquímica. Isso porque enantiômeros podem apresentar comportamentos distintos na presença de macromoléculas quirais, como, por exemplo, os receptores biológicos nos organismos vivos.

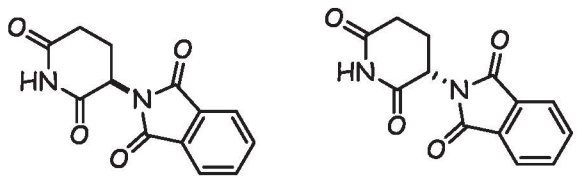
---

[104] Bandeira, P. T.; Souza, J. P. A.; Scariot, D. B.; Garcia, F. P.; Nakamura, C. V.; de Oliveira, A. R. M.; Piovan, L. *ACS Med. Chem. Lett.* **2019**, *10* (5), 806-810.

Nesse sentido, considerando que uma das linhas de pesquisa do LaSQuE envolve a síntese química e enzimática de substâncias opticamente ativas de interesse biológico, a próxima etapa desta tese consistiu no emprego de reações biocatalisadas visando a obtenção de compostos de telúrio enantioenriquecidos. As reações enzimáticas foram realizadas no Laboratório de Química Bioorgânica da Universidade de Oviedo (Espanha), durante o *Programa de Doutorado Sanduíche no Exterior* (PDSE-CAPES), de novembro de 2018 a abril de 2019, sob supervisão do Prof. Dr. Vicente Gotor-Fernández.

3.3. BIOTRANSFORMAÇÕES DE COMPOSTOS ORGÂNICOS DE TELÚRIO PARA OBTENÇÃO DE DERIVADOS OPTICAMENTE ATIVOS

Como dito anteriormente, é conhecido que a atividade biológica de uma determinada substância quiral normalmente está relacionada com sua estereoquímica. Enquanto um enantiômero pode apresentar a atividade biológica desejada, o outro pode ser inativo, menos ativo, ou até causar efeitos colaterais graves. Isso ocorre devido à formação de complexos diastereoisoméricos entre o enantiômero e o receptor quiral, e como resultado, enantiômeros podem diferir significativamente em suas propriedades farmacológicas, toxicológicas e farmacocinéticas.[105] O exemplo mais conhecido da ação diferenciada de enantiômeros é o trágico episódio do fármaco talidomida (Figura 19), prescrito à gestantes para prevenção de enjoos. Enquanto o enantiômero *R* proporcionava o efeito sedativo desejado, o enantiômero *S* ocasionava graves efeitos teratogênicos aos fetos. Esse incidente lamentável evidenciou a importância da investigação das propriedades de cada enantiômero isoladamente, passando a ser uma exigência do órgão de regulamentação norte-americano FDA (do inglês, "*Food and Drug Administration*").[106] Com isso, a obtenção de substâncias opticamente ativas é primordial para o desenvolvimento, bem como a aprovação, de novos produtos farmacêuticos, agroquímicos ou alimentícios.



Sedativo **Teratogênico**

Figura 19. Enantiômeros da talidomida.

Diversas estratégias vêm sendo desenvolvidas para a produção destas valiosas substâncias quirais. Dentre elas, uma ferramenta biotecnológica potente que pode ser utilizada é a biocatálise, uma área da ciência que emprega enzimas visando a biotransformação de compostos orgânicos e que, associada à síntese orgânica, pode

[105] Nguyen, L. A.; He, H.; Pham-Huy, C. *Int J Biomed Sci.* **2006**, *2* (2), 85 - 100.
[106] FDA's policy statement for the development of new stereoisomeric drugs. *Chiralitty.* **1992**, *4*, 338 - 340.

contribuir para o desenvolvimento de metodologias mais ambientalmente amigáveis.[107] Do ponto de vista prático, a biocatálise apresenta algumas vantagens em relação a catálise química, como o uso de condições reacionais brandas, e, até mesmo, meios aquosos. Além disso, reações biocatalisadas geralmente ocorrem com alto grau de quimio-, regio- e/ou estereoseletividade, levando aos produtos de interesse com elevada pureza óptica.

Cabe ressaltar aqui que, até a presente data, o escopo de reações biocatalisadas envolvendo substâncias orgânicas de telúrio como substratos se limitava a resolução cinética enzimática (RCE) de β-hidróxi-teluretos,[108] hidróxi-teluretos alifáticos[109-111] e vinílicos,[112] em que os produtos de interesse foram obtidos com elevada pureza enantiomérica (ee até >99%) e aplicados como valiosos intermediários em síntese orgânica.[113]

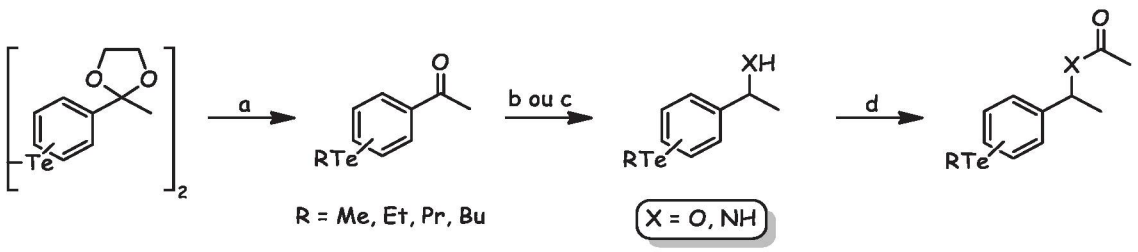
Nesse contexto, buscando obter derivados enantiomericamente enriquecidos contendo telúrio em sua estrutura, as seguintes estratégias enzimáticas foram avaliadas: i) resolução cinética enzimática de hidróxi-teluretos aromáticos mediada por lipases (EC 3.1.1.3); ii) biotransaminação de teluro-acetofenonas mediada por transaminases (EC 2.6.1.x). iii) biorredução de teluro-acetofenonas mediada por álcool desidrogenases (E. C. 1.1.1.1);

3.3.1. Síntese química dos materiais de partida e padrões cromatográficos

A primeira etapa consistiu na síntese dos materiais de partida e produtos esperados nas reações enzimáticas (Esquema 14). Quando necessário, as substâncias sintetizadas foram utilizadas como padrões cromatográficos, permitindo o acompanhamento das reações enzimáticas, bem como a determinação dos parâmetros de estereosseletividade. A série foi planejada de maneira que a influência da cadeia alquílica (R = Me, Et, Pr e Bu) ligada diretamente ao telúrio, bem como a padrão de substituição do anel aromático (*meta* ou *para*), pudessem ser avaliados.

---

[107] Meyer, H. P.; Eichchorn, E.; Hanlon, S.; Lütz, S.; Schürman, M.; Wohlgemuth, R.; Coppolecchia, R.; *Catal. Sci. Technol.* **2013**, *3*, 29 - 40.
[108] Dos Santos, A. A.; Princival, J. L.; Comasseto, J. V.; Barros, S. M. G.; Neto, J. E. B. *Tetrahedron*, **2007,** *63*, 5167 5172.
[109] Dos Santos, A. A.; Da Costa, C. E.; Princival, J. L.; Comasseto, J. V. *Tetrahedron: Asymmetry*. **2006**, *7*, 2252–2259.
[110] Ferrarini, R.; Comasseto, J. V.; Dos Santos, A. A. *Tetrahedron: Asymmetry*. **2009,** *20*, 2043–2047.
[111] Gariani, R. A.; Luengo, F. A. G.; Vale, L. A. S.; Bazito, R. C.; Comasseto, J. V. *Tetrahedron Lett*. **2011,** *52*, 3336–3338.
[112] Bassora, B. K.; Da Costa, C. E.; Gariani, R. A.; Comasseto, J. V.; Dos Santos, A. A. *Tetrahedron Lett*. **2007**, *48*, 1485–1487.
[113] Comasseto, J. V.; Gariani, R. *Tetrahedron*. **2009**, *65*, 8447–8459.



Esquema 14. Síntese de substratos e padrões cromatográficos. Reagentes e condições: a) i. $NaBH_4/H_2O$, haleto de alquila (iodeto de metila, brometo de etila, brometo de propila, brometo de butila), THF, 0°C – t.a., 2h; ii. *p*-$TsOH{\cdot}H_2O$, acetona, refluxo, 1,5h; b) (X = O) $NaBH_4$, MeOH, 0°C – t.a., 1h; c) (X = NH) $AcONH_4$, $NaBH_3CN$, MeOH, 0°C – t.a., 24 h; d) Ac_2O, DMAP, Et_3N, CH_2Cl_2, 30 °C, 2h.

Para tanto, foi realizada a redução dos diteluretos de diorganoíla *meta* e *para*-substituídos (**1b-c**) aos organoiltelurolatos correspondentes, seguido da captura *in situ* com o haleto de alquila apropriado (MeI, EtBr, PrBr e BuBr, Esquema 14) e posterior desproteção do grupo acetal, levando às teluro-acetofenonas de interesse com rendimentos que variaram de 35 a 84% (Figura 20). As sínteses dos Te-cetonas **2b** e **2c**, com R = Bu, também foram relatadas no tópico 3.1.2 deste documento.

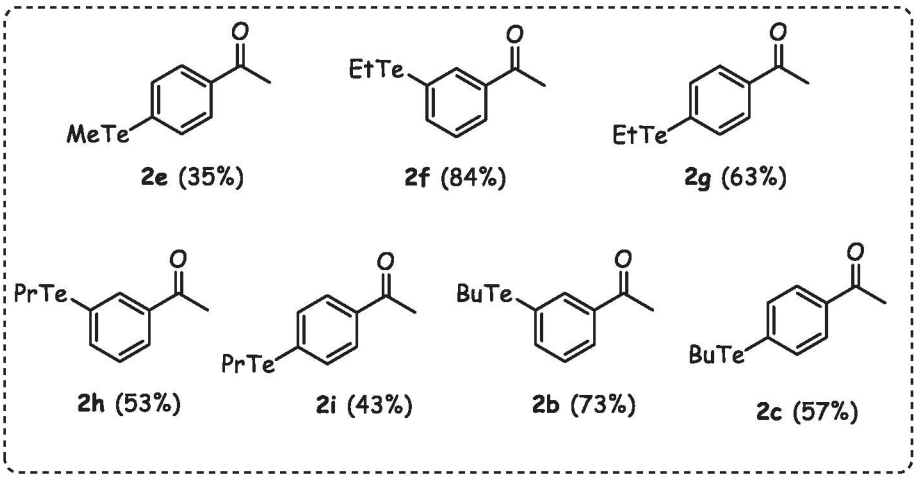
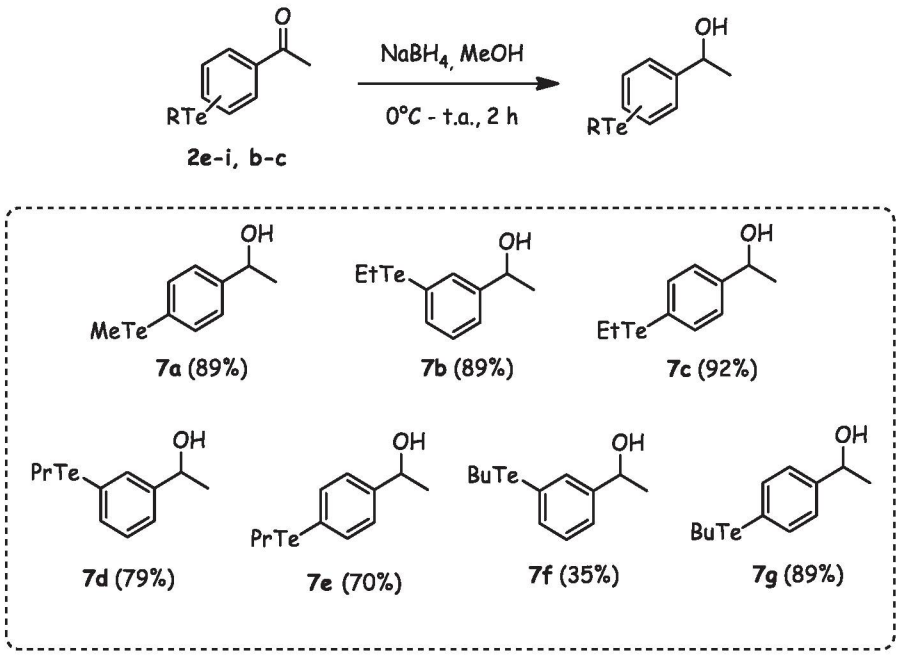


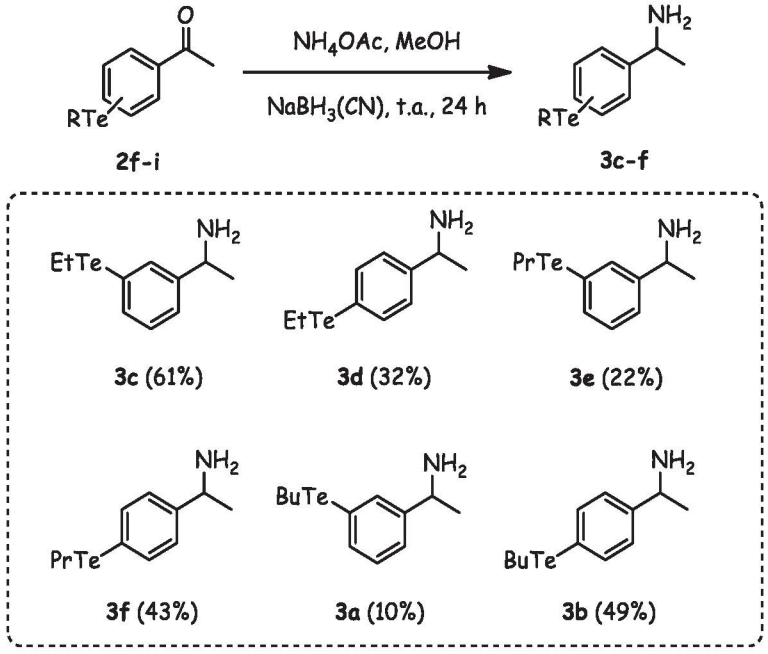
Figura 20. Teluro-acetofenonas pró-quirais empregues como materiais de partida.

Em seguida, as teluro-acetofenonas foram submetidas a reações de redução com $NaBH_4$, levando aos hidróxi-teluretos racêmicos **7a-g** (Esquema 15), com rendimentos que variaram de 35 a 92%. Essas substâncias foram utilizadas como materiais de partida em reações de RCE ou como padrões cromatográficos (produtos esperados) para as reações de biorredução mediada por álcool desidrogenases.



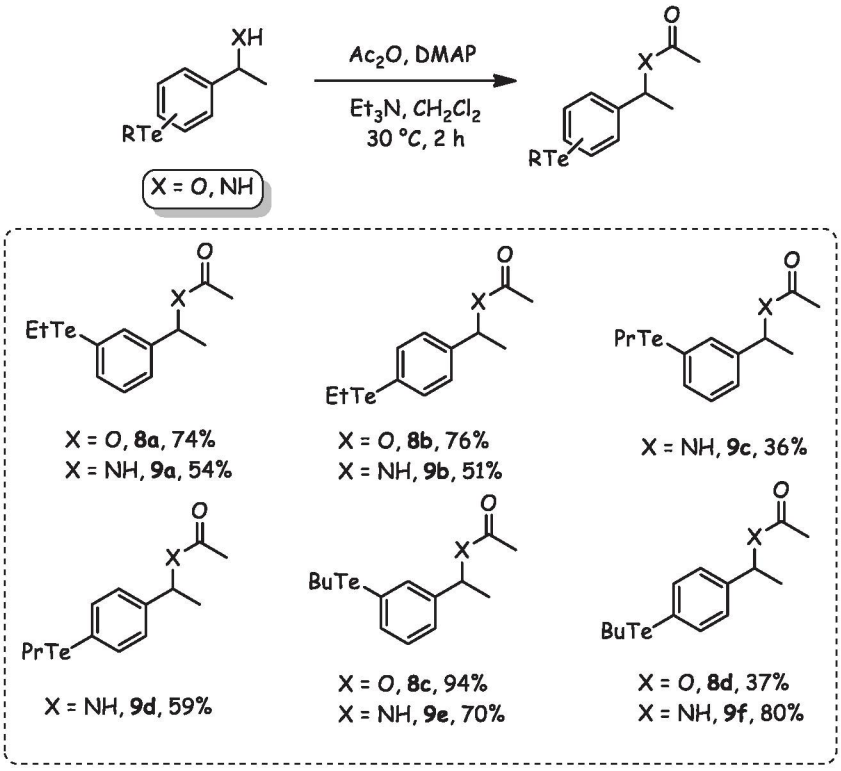
Esquema 15. Síntese dos hidróxi-teluretos racêmicos **7a-g**.

Para obtenção dos padrões cromatográficos das reações de biotransaminação, as teluro-aminas (*RS*)-**3a-f** contendo grupos etila, propila e butila ligados ao átomo de telúrio, em posições *meta* e *para*, foram obtidas por meio de reações de aminação redutiva (Esquema 16) a temperatura ambiente durante 24 h, levando aos produtos com rendimentos que variaram de 22 a 61%. As sínteses dos Te-aminas **3a** e **3b**, com R = Bu, também foram relatadas no tópico 3.1.2 deste documento. Nestes casos não foi utilizada irradiação de micro-ondas nas sínteses.



Esquema 16. Síntese das Te-aminas primárias **3a-f**.

Na sequência, os hidróxi- e amino-teluretos foram submetidos a reações de acetilação, levando aos ésteres (*RS*)-**8a-d** e amidas (*RS*)-**9a-f** com rendimentos de 36 a 94% (Esquema 17). Estas substâncias foram sintetizadas para serem utilizadas como possíveis padrões cromatográficos das reações de RCE e biotransaminação (após derivatização da amina a amida correspondente).



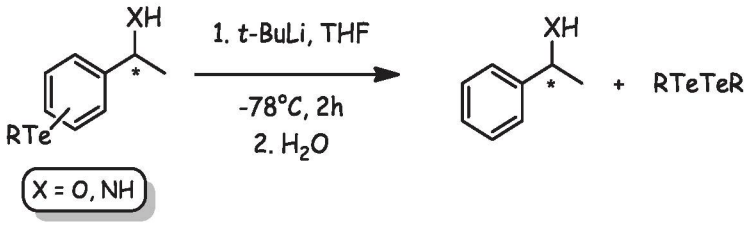
Esquema 17. Síntese dos estéres (**8a-d**) e amidas (**9a-f**).

Após as sínteses dos materiais de partida e produtos esperados nas reações enzimáticas, análises via cromatografia a gás com fase estacionária aquiral foram otimizadas com sucesso, possibilitando o acompanhamento do progresso das reações por meio da determinação das taxas de conversão (ver sessão experimental para condições de análise e tempos de retenção).

No entanto, provavelmente devido à natureza das substâncias estudadas, não foi possível encontrar método ideal para a resolução cromatográfica da maioria dos racematos em análises empregando colunas com fases estacionárias quirais. Nesse contexto, outros pesquisadores já haviam relatados suas dificuldades para este tipo de análise envolvendo derivados aromáticos de telúrio.[114,21] Como alternativa, a determinação dos valores de excesso enantiomérico foi realizada após a derivatização

[114] Piovan, L. Síntese e avaliação de compostos de selênio(IV) e telúrio(IV) como inibidores de cisteíno e treonino proteases. Tese de Doutorado, Universidade de São Paulo, **2011**.

dos compostos organotelurados ao derivado não substituído (1-feniletanol ou 1-feniletilamina), por meio da remoção da porção "TeR" via reação de troca Te/Li (Esquema 18), de acordo com procedimentos já relatados para substâncias organosseleniladas.[115,116]



Esquema 18. Derivatização para determinação dos valores de excesso enantiomérico.

Com o objetivo de verificar a possibilidade de racemização das substâncias sob as condições utilizadas para a derivatização, o mesmo procedimento foi realizado com uma amostra de (*S*)-1-feniletanol (ee > 99%) e um excesso enantiomérico idêntico foi observado ao final do processo, indicando que a reação de troca Te/Li não afeta a pureza enantiomérica.

Dessa maneira, após a síntese e otimização das condições analíticas, a investigação de diferentes estratégias enzimáticas visando a obtenção de compostos de telúrio opticamente ativos foi iniciada.

3.3.2. Reações enzimáticas

3.3.2.1. Resolução cinética enzimática de hidróxi-teluretos mediada por lipase

A primeira abordagem avaliada foi a RCE mediada por lipase. Essa estratégia consiste na separação parcial ou completa dos enantiômeros de um racemato, com base nas taxas desiguais de reação dos enantiômeros com um agente quiral. Em uma reação de RCE, os enantiômeros A e B de um racemato interagem de maneira distinta com a estrutura quiral da enzima (Enz). Dessa forma, complexos diastereisoméricos enzima-substrato, formados a partir da interação de cada enantiômero com a enzima,

[115] Andrade, L. H.; Silva, A. V. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2008**, *19*, 1175–1181.
[116] Omori, A. T.; Assis, L. F.; Andrade, L. H.; Comasseto, J. V.; Porto. A. L. M. *Tetrahedron:* Asymmetry. **2007**, *18*, 1048–1053.

possuem diferentes valores de energia livre de Gibbs (ΔG) para seus respectivos estados de transição [EnzA]‡ e [EnzB]‡ (Figura 21).[117] Como resultado observa-se uma diferença na energia de ativação entre as reações de A e B com a enzima (ΔΔG‡) e assim, se, por exemplo, o enantiômero B for melhor reconhecido, o complexo diastereoisomérico "EnzB" levará ao estado de transição com menor energia, e B será transformado em Q mais rapidamente que o enantiômero A, que levaria ao produto P. Se o processo biocatalítico for eficiente, espera-se que o valor de ΔΔG‡ seja suficientemente grande para que somente um enantiômero seja transformado no produto desejado, e assim, a conversão ideal será de 50% e os compostos envolvidos serão obtidos com elevada pureza enantiomérica (ee > 99%).[118]

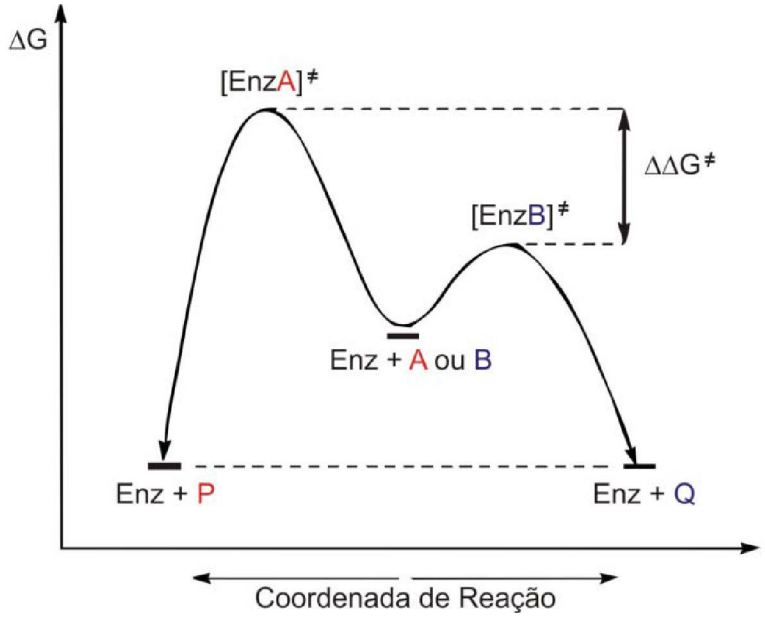


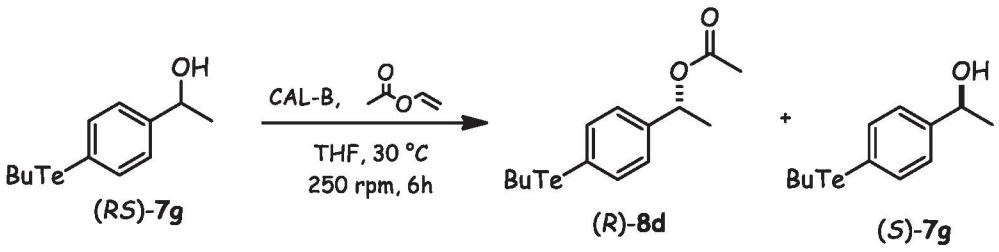
Figura 21. Diagrama da variação de energia de uma resolução cinética enzimática.[117]

Lipases (EC 3.1.1.3) são enzimas que possuem como função natural a hidrólise de triacilglicerídeos de cadeia longa a ácidos graxos e glicerol. No entanto, devido a aceitação de uma gama de substratos não-naturais, as lipases têm sido amplamente utilizadas em reações de RCE, como, por exemplo, de álcoois, aminas e ésteres.[119] Além disso, o uso de lipases em síntese orgânica está associado ao fato de que, além

[117] Faber, K. *Biotransformations in organic chemistry*, 6. ed, Springer: Berlin, **2011**.
[118] Bornscheuer, U.; Kazlauskas, R.; Hydrolases in Organic Synthesis. Regio- and Stereoselective Biotransformations, Wiley-VCH: Germany, **1999**.
[119] Jaeger, K. E.; Eggert, T. *Curr Opin Biotechnol*. **2002**, *13*, 390-397.

de não necessitarem de cofatores para exercerem atividade, essas enzimas apresentam excelente estabilidade em solventes orgânicos pouco polares.[120]

Diante do exposto, a estratégia de RCE foi escolhida principalmente devido a compatibilidade com o uso de solventes orgânicos, e, portanto, maior solubilização das substâncias envolvidas na reação. Para isso, a enzima selecionada foi a lipase B de *Candida antarctica* (CAL-B) em sua forma imobilizada, por se tratar de um biocatalisador robusto e conhecido pelo seu alto grau de seletividade frente aos substratos, especialmente derivados de 1-feniletanol.[117] Além disso, a CAL-B já foi empregada com sucesso na obtenção de derivados aromáticos análogos contendo selênio.[116] Dessa maneira, o hidróxi-telureto (*RS*)-**7g**, com padrão de substituição *para*, foi selecionado como substrato modelo e submetido à RCE mediada pela CAL-B empregando acetato de vinila como doador acila, THF como solvente a 30°C (Esquema 19).



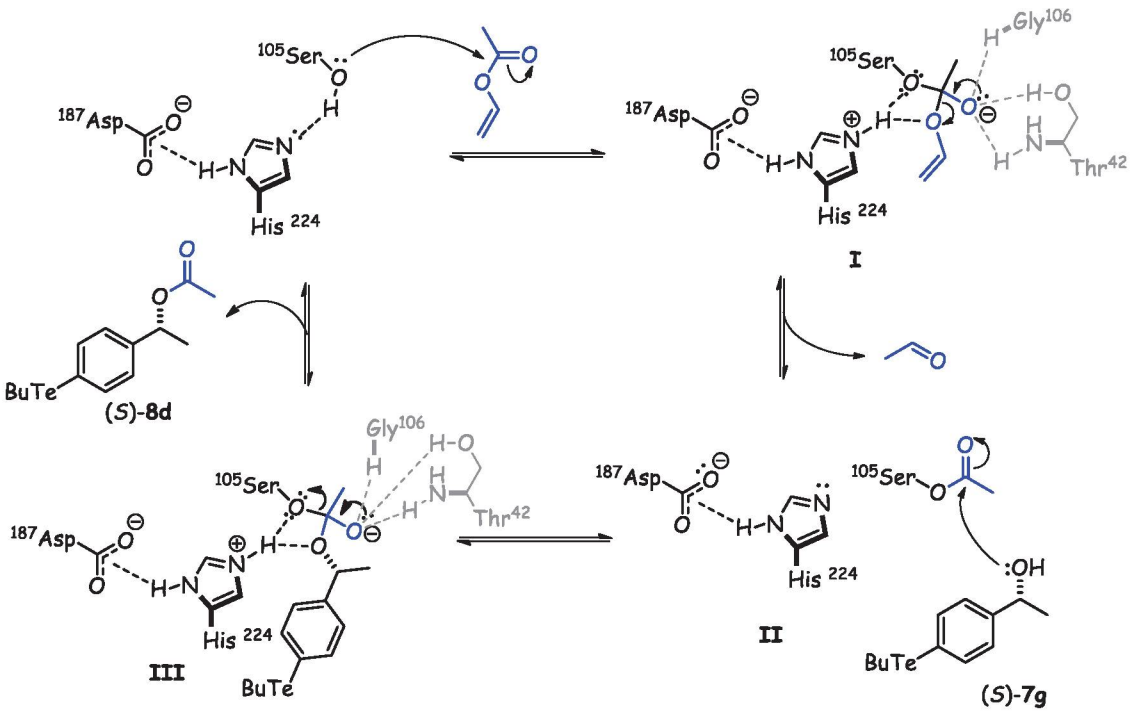
Esquema 19. Resolução cinética enzimática do (*RS*)-1-(4-(butiltelanil)fenil)etanol (**7g**)

A reação de RCE do álcool (*RS*)-**7g** utilizando CAL-B atingiu 50% de conversão após 6 h, levando ao acetato (*R*)-(+)-**8d** com 86% de excesso enantiomérico (ee) ($[\alpha]^{20}_D$ = +79.9 (c = 1.0, $CHCl_3$), rendimento isolado = 35%) e ao álcool (*S*)-(-)-**7g** com 94% de ee ($[\alpha]^{20}_D$ = -22.6 (c = 0.5, $CHCl_3$), rendimento isolado = 25%), o que resultou em um coeficiente de enantiosseletividade (E) de 49. Apesar do valor de E obtido estar distante do valor esperado para um processo de RCE ideal (E > 200), valores acima de 30 já são considerados úteis em síntese orgânica. [117]

O mecanismo proposto para a RCE do hidróxi-telureto (*RS*)-**7g** mediada por lipase pode ser visto no Esquema 20. No caso das lipases, o sítio catalítico é composto por uma tríade conservada de resíduos de aminoácidos: um nucleofílico de serina, um imidazólico de histidina e um carboxílico de ácido aspártico ou glutâmico.[117] Esses resíduos de aminoácidos estão espacialmente próximos na estrutura proteica, e dessa forma, interações intermoleculares provocam uma diminuição do pK_a da hidroxila da serina tornando-a mais nucleofílica, o que possibilita o ataque ao carbono carbonílico do agente acilante (acetato de vinila). Após o ataque, ocorre a formação do intermediário

[120] Laane, C.; Boeren, S.; Vos, K.; Veeger, C. *Biotechnol Bioeng.* **1987**, *30*, 81-87.

tetraédrico **I**, seguido da liberação de acetaldeído e a formação do intermediário acil-enzima **II**, que pode sofrer o ataque de um nucleófilo presente no meio reacional. O ataque preferencial de um dos enantiômeros do hidróxi-telureto **7g** ao intermediário acil-enzima, leva à formação do intermediário tetraédrico **III**, que ao sofrer colapso libera o produto acilado e regenera o biocatalisador (Esquema 20).



Esquema 20. Representação do mecanismo da catálise enantiosseletiva mediada por lipases.

A enantiopreferência observada para as lipases está baseada no modelo empírico conhecido como a regra de Kazlauskas,[121] que prediz qual enantiômero de um álcool secundário irá reagir mais rapidamente. Por meio da análise da estrutura proteica, foi admitida a presença de dois "bolsões" ao redor do sítio catalítico, um de tamanho grande e outro médio, que seriam responsáveis pela "acomodação" dos enantiômeros do álcool secundário durante a catálise enzimática.[122] Uma vez que o encaixe de um dos enantiômeros é favorecido em relação ao outro, o processo de RCE geralmente ocorre com alto grau de enantiosseletividade.

Embora a RCE de (*RS*)-**7g** mediada por CAL-B tenha apresentado desempenho interessante (c = 50%, $ee_{éster}$ = 86%, $ee_{álcool}$ = 94%, E = 49), a conversão máxima de 50% e, consequentemente, os baixos rendimentos isolados (35% e 25%), evidenciam

[121] Kazlauskas, R. J.; Weissfloch, A. N. E.; Rappaport, A. T.; Cuccia, L. A. J. Org. Chem. **1991**, *56*, 2656-2665.
[122] Cygler, M.; Grochulski, P.; Kazlauskas, R. J.; Schrag, J. D.; Bouthillier, F.; Rubin, B.; Serreqi, A. N.; Gupta, A. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 3180-3186.

algumas das desvantagens dessa abordagem. Dessa maneira, optou-se por investigar outras estratégias enzimáticas que pudessem superar as limitações inerentes a RCE, como a biorredução e biotransaminação, onde é possível alcançar conversões teóricas de 100%.

Vale ressaltar que os parâmetros das reações de RCE dos hidróxi-teluretos de interesse tais como razão molar substrato/doador acila, solvente, quantidade de enzima, temperatura, tempo de reação e natureza do substrato não foram otimizados neste estudo.

3.3.2.2. *Aminação biocatalítica de teluro-acetofenonas mediada por transaminases*

Dentre as principais estratégias biocatalíticas para a obtenção de aminas opticamente ativas encontram-se resolução cinética enzimática (clássica ou dinâmica) mediada por lipases, desracemização empregando amino oxidases, biorredução de ligações duplas C=N de iminas ou derivados pró-quirais mediada por redutases e síntese assimétrica empregando amino desidrogenases ou transaminases (Figura 22).[123-125]

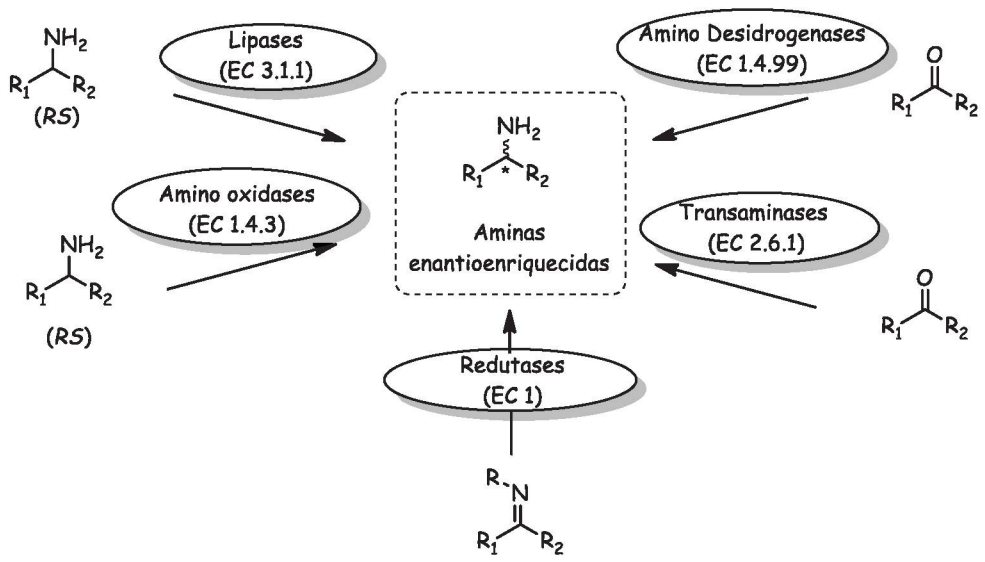
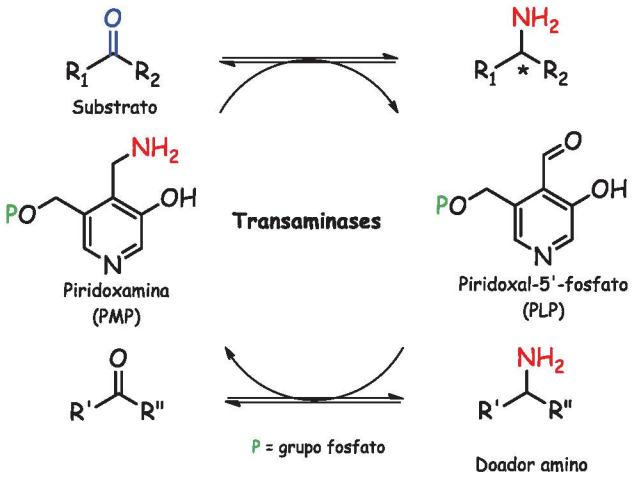


Figura 22. Principais rotas biocatalíticas para obtenção de aminas enantioenriquecidas.

[123] Hohne, M.; Bornscheuer, U. T. *ChemCatChem.* **2009**, *1*, 42–51.
[124] Ghislieri, D.; Turner, N. J. *Top Catal.* **2014**, *57*, 284–300.
[125] Grogan, G. *Curr Opin Chem Biol.* **2018**, *43*, 15–22.

Dentre as estratégias mostradas acima a síntese assimétrica empregando transaminases (TA) tem sido amplamente utilizada, uma vez que esta abordagem fornece a amina enantiomericamente enriquecida desejada em apenas uma etapa reacional e com rendimento teórico de 100%, superando limitações impostas por outras estratégias, como, por exemplo, rendimentos máximos de 50% em reações de RCE clássicas.[126]

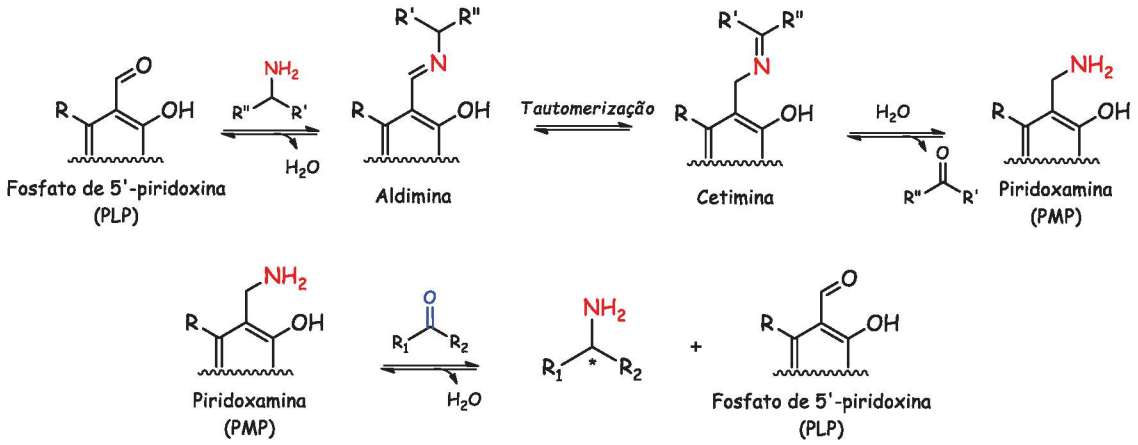
Transaminases, também conhecidas como aminotransferases, são enzimas que catalisam a reação entre um doador de grupo amino e um composto carbonilado que atua como aceptor (Esquema 21). Essas enzimas requerem como cofator piridoxal-5'-fosfato (PLP) que auxilia na transferência do grupo amino do doador ao substrato aceptor. Quando um substrato pró-quiral é utilizado ($R_1 \neq R_2 \neq H$), a transferência pode ocorrer de maneira estereosseletiva resultando em aminas com elevada pureza enantiomérica.[117]



Esquema 21. Reação genérica catalisada por transaminases.

O processo simplificado de uma transaminação pode ser encontrado no Esquema 22. A substância doadora de amino reage com o PLP formando uma aldimina, que ao sofrer tautomerização resulta na base de Schiff correspondente (cetimina). Na sequência, a cetimina sofre hidrólise formando o coproduto piridoxamina (PMP). Por meio da mesma sequência de eventos, PMP reage com o aceptor carbonilado formando o produto desejado (amina) e regenerando o cofator (PLP) (Esquema 22).[117]

[126] Guo, F.; Berglund, P. *Green Chem.* **2017**, *19*, 333–360.

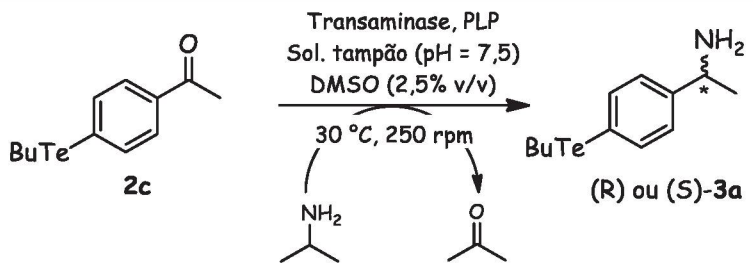


Esquema 22. Processo simplificado de uma biotransaminação.

Visando à preparação de aminas organoteluradas opticamente ativas, inicialmente foi realizada uma triagem empregando um kit de transaminases disponíveis comercialmente (ATA) e expressadas em *E. coli* de *Chromobacterium violaceum* (CV-TA) e *Arthrobacter* sp. (ArSTA, ArR-TA e ArRmut11-TA)[127-129], descritas com excelente estereosseletividade para substratos aromáticos. A teluro-acetofenona **2c** foi selecionada como substrato modelo e as reações foram realizadas em solução tampão fosfato (pH 7,5) contendo PLP (10 mmol L^{-1}), com adição de 2,5% de DMSO (v/v) para solubilização da teluro-acetofenona em meio aquoso. Como doador amino foi utilizado *i*-propilamina (1 mol L^{-1}), de acordo com condições previamente estabelecidas na literatura.[130,131] Os resultados da aminação biocatalítica de **2c** estão apresentados na Tabela 7, em que somente os ensaios para os quais foi observado conversão foram listados.

[127] Kaulmann, U.; Smithies, K.; Smith, M. E. B.; Hailes, H. C.; Ward, J. M. *Enzyme Microb. Technol.* **2007**, *41*, 628–637.
[128] Iwasaki, A.; Yamada, Y.; Ikenaka, Y.; Hasegawa, J.; *Biotechnol. Lett.* **2003**, *25*, 1843–1846.
[129] Savile, C. K.; Janey, J. M.; Mundorff, E. C.; Moore, J. C.; Tam, S.; Jarvis, W. R.; Colbeck, J. C.; Krebber, A.; Fleitz, F. J.; Branz, J.; Devine, P. N.; Huisman, G. W.; Hughes, G. J. *Science*, **2010**, *329*, 305-309.
[130] Paul, C. E.; Rodríguez-Mata, M.; Busto, E.; Lavandera, I.; Gotor-Fernández, V.; Gotor, V.; García-Cerrada, S.; Mendiola, J.; de Frutos, O.; Collado, I. *Org. Process Res. Dev.* **2014**, *18*, 788-792.
[131] Cuetos, A.; García-Ramos, M.; Fischereder, E-M.; Díaz-Rodríguez, A.; Grogan, G.; Gotor, V.; Kroutil, W.; Lavandera, I. *Angew Chem Int Ed Engl.* **2016**, *55* (9), 3144-3147.

Tabela 7. Aminação biocatalítica de **2c** mediada por transaminases.



Transaminases		c (%)[b]
R-seletivas[a]	ATA-024	11
	ATA-033	4
	ATA-303	4
	ArR-TA	15
	ArRmut11-TA	17
S-seletivas[a]	ATA-238	6
	ATA-251	6
	ATA-254	3
	ATA-260	13
	CV-TA	10

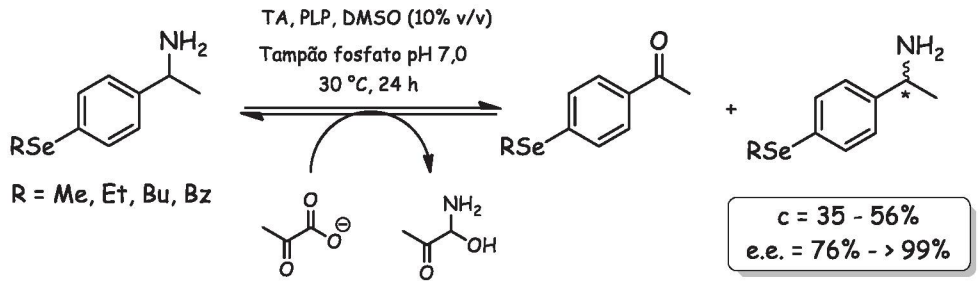
[a] Seletividade frente a acetofenona. [b] Conversão determinada por CG.

Como observado na Tabela 7, as taxas de conversão para biotransformação de **2c** em sua amina correspondente ficaram abaixo de 20%, e, por isso, os valores de excessos enantioméricos, assim como a configuração absoluta dos produtos, não chegaram a ser determinados. Possivelmente, as transaminases avaliadas não foram capazes de reconhecer a teluro-acetofenona **2c**, que possui um substituinte volumoso (R = TeBu) em posição *para*. Essa hipótese pôde ser reforçada analisando a reação com maior taxa de conversão catalisada pela transaminase variante de (*R*)-*Arthrobacter* (ArRmut11-TA, Tabela 7, c = 17%), que possui mutações genéticas em 27 posições, afim de aceitar substratos com características estruturais mais volumosas.[132]

Em 2010, Andrade e colaboradores já haviam relatado a baixa atividade de transaminases comerciais (ATA-103, ATA-113, ATA-114 e ATA-117) frente a acetofenonas contendo o átomo de selênio em sua estrutura, com taxas de conversão que variaram de 5 a 30%.[133] Uma alternativa encontrada pelos autores foi a utilização da abordagem de RCE de aminas organosseleniladas mediada por transaminases. Por meio desta abordagem, as Se-aminas opticamente ativas de interesse foram obtidas

[132] López-Iglesias, M.; González-Martínez, D.; Gotor, V.; Busto, E.; Kroutil, W.; Gotor-Fernández, V. *ACS Catal.* **2016**, *66*, 4003-4009.
[133] Andrade, L. H.; Silva, A. V.; Milani, P.; Koszelewski, D.; Kroutil, W. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 2043–2051.

com taxas de conversão de 35 a 56%, e excessos enantioméricos de 76 a >99%, com ambas configurações *R* e *S* (Esquema 23).



Esquema 23. Resolução cinética enzimática de Se-aminas mediada por transaminases.[133]

Apesar dos baixos valores de conversão observados para a biotransaminação da teluro-acetofenona **2c** (Tabela 7), até a presente data, este foi o primeiro relato envolvendo reações catalisadas por transaminases empregando compostos orgânicos de telúrio como substratos. Vale ressaltar que parâmetros reacionais tais como concentração de substrato, natureza do doador amino, quantidade de enzima, temperatura e tempo não foram investigados a fim de alcançar maiores conversões, bem como outras abordagens enzimáticas que pudessem fornecer as Te-aminas opticamente ativas de interesse, tais como a RCE mediada por transaminases ou, até mesmo, lipases.

3.3.2.3. *Biorredução de teluro-acetofenonas mediada por álcool desidrogenases*

Dentre as principais abordagens biocatalíticas descritas na literatura para a obtenção de álcoois enantiomericamente enriquecidos encontram-se a resolução cinética enzimática de álcoois ou ésteres racêmicos mediada por lipases (EC 3.1.1.1.), síntese assimétrica por meio da formação de ligações carbono-carbono mediada por liases (EC 4) e deracemização ou biorredução de cetonas pró-quirais mediada álcool desidrogenases (EC 1) (Figura 23).[134]

[134] Goldberg, K.; Schroer, K.; Lütz, S.; Liese, A. *Appl Microbiol Biotechnol*. **2007,** *76*, 237–248.

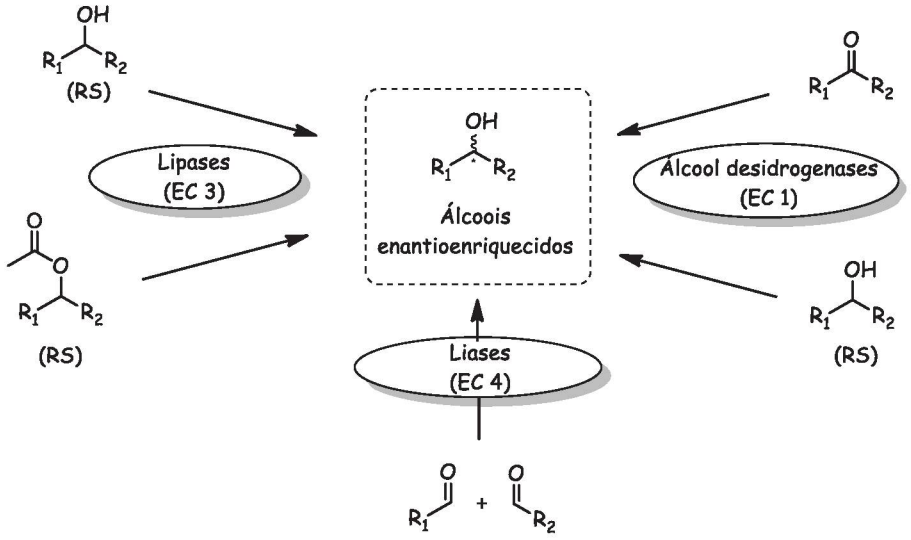
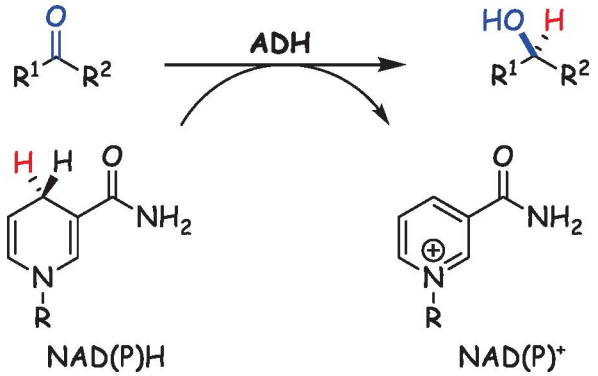


Figura 23. Principais rotas biocatalíticas para obtenção de álcoois enantioenriquecidos.

Dentre as abordagens citadas acima, a biorredução enantiosseletiva de cetonas pró-quirais mediada por álcool desidrogenases tem ganhado destaque nos últimos anos, uma vez que essa estratégia permite a obtenção do álcool de interesse com rendimento teórico de 100% e elevada pureza enantiomérica, sob condições reacionais ambientalmente mais amigáveis comparado aos métodos químicos convencionais.

Álcool desidrogenases (ADH) catalisam a redução de cetonas ou aldeídos com o auxílio de cofatores, que atuam como doadores de hidretos (Esquema 24). Normalmente os cofatores utilizados são dinucleotídeo de nicotinamida e adenina (NADH) ou seu respectivo fosfato (NADPH). Uma vez que a enzima é capaz de mediar a transferência de hidreto por uma das faces do substrato carbonilado pró-quiral ($R^1 \neq R^2 \neq H$) preferencialmente, os produtos de interesse geralmente são obtidos com elevada pureza enantiomérica.



Esquema 24. Reação genérica catalisada por álcool desidrogenases (ADH).

Quando utilizadas em sua forma isolada, ADH requerem o uso de quantidades estequiométricas de cofatores. No entanto, o alto custo dessas substâncias[135] torna a utilização da quantidade requerida economicamente inviável, principalmente em maiores escalas. Esta desvantagem pode ser solucionada por meio do acoplamento de sistemas de reciclagem de cofatores, que possibilitam o uso de quantidades catalíticas dessas substâncias.

Dentre os sistemas mais utilizados para a reciclagem de cofatores em reações de biorredução mediadas por ADH,[136] encontram-se: i) método do co-substrato acoplado (Figura 24 - A), no qual a ADH reduz o substrato carbonilado e, paralelamente, oxida um co-substrato, regenerando a forma reduzida do cofator. Neste sistema geralmente é utilizado excesso de *i*-propanol, um álcool secundário de baixo custo, que ao ser oxidado resulta em acetona, um sub-produto facilmente eliminado do meio reacional por evaporação; e ii) método da enzima acoplada (Figura 24 - B), em que a ADH catalisa a reação de redução principal, enquanto uma enzima adicional catalisa a reação redox paralela, resultando na regeneração do cofator. Neste caso, comumente é empregado glicose como co-substrato, uma substância prontamente disponível e de baixo custo, que é oxidada de maneira irreversível ao ácido glucônico pela enzima adicional glucose desidrogenase (GDH).[137]

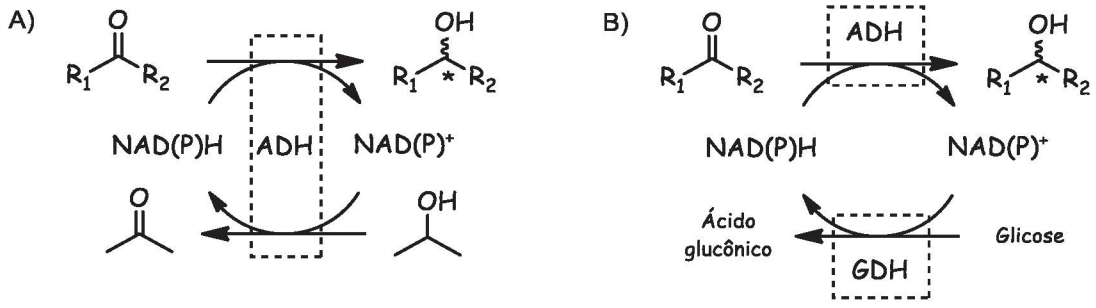


Figura 24. Sistemas de regeneração do cofator acoplados em reações de biorredução.

Diante do exposto, a redução estereosseletiva das teluro-acetofenonas **2b-c**, **e-i** mediada por ADH, tanto *R* quanto *S*-seletivas, foi investigada. Como biocatalisadores, foram utilizadas ADH isoladas e expressadas em *Escherichia coli* derivadas dos

[135] Em consulta ao catálogo da Sigma-Aldrich em 21/06/2019, 1g de NADH custava R$1.302,00.
[136] Hollmann, F.; Arends, I. W. C. E.; Buehler, K. *ChemCatChem*. **2010**, *2*, 762–782.
[137] Matsuda, T.; Yamanaka, R.; Nakamura, K. *Tetrahedron: Asymmetry*. **2009**, *20*, 513–557.

microrganismos *Ralstonia* sp. (Ras-ADH),[138] *Lactobacillus brevis* (LB-ADH),[139] *Sphingobium yanoikuyae* (Sy-ADH),[140] *Thermoanaerobacter ethanolicus* (Tes-ADH),[141] *Thermoanaerobacter species* (ADH-T), *Rhodococcus ruber* (ADH-A)[142] e a ADH comercial evo 1.1.200. As reações enzimáticas foram realizadas em solução tampão Tris/HCl (pH = 7,5) contendo NAD(P)H (10 mmol L^{-1}) a 30 °C durante 24 h. A reciclagem de cofator foi realizada por meio do método de substrato-acoplado, utilizando *i*-propanol (5% v/v) como co-substrato, o qual também auxiliou na solubilização da teluro-acetofenona de partida, com exceção as reações mediadas pela Ras-ADH, em que o sistema glicose/GDH foi empregado, e 2,5% de DMSO (v/v) adicionado para solubilização dos materiais de partida.[143] Os resultados obtidos para as reações de biorredução das teluro-acetofenonas **2b-c**, **e-i** mediada por ADH estão apresentados na Tabela 8.

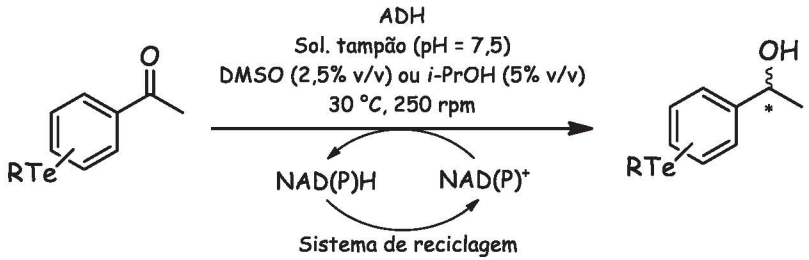
As maiores seletividades foram observadas para as biorreduções mediadas pela ADH-A *S*-seletiva (Tabela 8, entrada 6), resultando nos (*S*)-hidróxi-teluretos **7a-g**, *meta* e *para*-substituídos, com ee > 99% em todos os casos, e taxas de conversão de até 75%.

As biorreduções mediadas por Ras-ADH, empregando substratos com substituição em posição *para*, apresentaram taxas de conversão de 77 a 95%, resultando nos (*S*)-hidróxi-teluretos com ee > 99% (Tabela 8, entrada 1). O aumento do tamanho da cadeia alquílica de etila para butila resultou em uma diminuição das taxas de conversão, indicando que, possivelmente, o aumento do tamanho do substituinte resulta em um menor reconhecimento enzimático. A mudança do substituinte para a posição *meta* do anel aromático, resultou em taxas de conversão e seletividade significativamente menores quando comparado aos derivados *para*-substituídos (Tabela 8, entrada 1). No entanto, de maneira complementar, os (*S*)-hidróxi-teluretos *meta*-substituídos puderam ser obtidos com ee > 99% e conversões de 72 a 75% utilizando a ADH-A (Tabela 8, entrada 6).

---

[138] Lavandera, I.; Kern, A.; Ferreira-Silva, B.; Glieder, A.; de Wildeman, S.; Kroutil, W. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 6003–6005.
[139] Leuchs, S.; Greiner, L. *Chem. Biochem. Eng. Q.* **2011**, 25, 267–281
[140] Lavandera, I.; Kern, A.; Resch, V.; Ferreira-Silva, B.; Glieder, A.; Fabian, W.M.F.; de Wildeman, S.; Kroutil, W.*Org. Lett.* **2008**, 10, 2155–2158.
[141] Heiss, C.; Laivenieks, M.; Zeikus, J.G.; Phillips, R.S. *Bioorg. Med. Chem.* **2001**, 9, 1659–1666.
[142] Stampfer, W.; Kosjek, B.; Moitzi, C.; Kroutil, W.; Faber, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 1014–1017.
[143] Mourelle-Insua, À.; de Gonzalo, G.; Lavandera, I. Gotor-Fernández, V. *Catalysts.* **2018**, 8, 150.

Tabela 8. Biorredução das teluro-acetofenonas **2b**, **c**, **e-i** mediada por álcool desidrogenases.



Entrada	ADH	**7a** (R = *p*-TeMe)		**7b** (R = *m*-TeEt)		**7c** (R = *p*-TeEt)		**7d** (R = *m*-TePr)		**7e** (R = *p*-TePr)		**7f** (R = *m*-TeBu)		**7g** (R = *p*-TeBu)	
		c [%][a]	ee [%][b]	c [%][a]	ee [%][b]	c [%][a]	ee [%][b]	c [%][a]	ee [%][b]	c [%][a]	ee [%][b]	c [%][a]	ee [%][b]	c [%][a,c]	ee [%][b,c]
1	Ras-ADH	92	>99 (*S*)	54	77 (*S*)	95	>99 (*S*)	48	72 (*S*)	88	>99 (*S*)	40	86 (*S*)	77 (75)	>99 (*S*)
2	LB-ADH	44	57 (*R*)	32	97 (*R*)	69	84 (*R*)	13	n.d.	79	88 (*R*)	7	n.d.	82 (74)	>99 (*R*)
3	Sy-ADH	56	46 (*S*)	68	58 (*S*)	62	52 (*S*)	58	80 (*S*)	54	63 (*S*)	56	71 (*S*)	67 (72)	95 (*S*)
4	TeS-ADH	<5	n.d.	9	n.d.	17	n.d.	<5	n.d.	13	n.d.	<5	n.d.	<5	n.d.
5	ADH-T	<5	n.d.	8	n.d.	19	n.d.	<5	n.d.	22	n.d.	<5	n.d.	<5	n.d.
6	ADH-A	52	>99 (*S*)	75	>99 (*S*)	69	>99 (*S*)	75	>99 (*S*)	72	>99 (*S*)	69	>99 (*S*)	75 (74)	>99 (*S*)
7	evo-1.1.200	60	58 (*R*)	68	97 (*R*)	53	67 (*R*)	64	96 (*R*)	51	73 (*R*)	60	92 (*R*)	52 (41)	84 (*R*)

[a] Conversão determinada por CG. [b] Excesso enantiomérico determinado por CG após derivatização. [c] Conversão em parênteses e excesso enantiomérico determinado por HPLC em 254 nm. Configuração absoluta em parênteses.

Desempenhos similares foram observados para as reações mediadas pela LB-ADH *R*-seletiva (Tabela 8, entrada 2), em que os substratos *para*-substituídos foram obtidos com maior pureza enantiomérica comparado aos substituídos em *meta.* No entanto, empregando a ADH comercial evo-1.1.200 (Tabela 8, entrada 7), os derivados *meta*-substituídos com configuração *R* puderam ser obtidos com excessos enantioméricos de 92 a 97%.

Os piores desempenhos foram observados para as reações mediadas por Tes-ADH e ADH-T (Tabela 8, entradas 4 e 5, respectivamente), em que, devido as baixas conversões observadas, os valores de excessos enantioméricos não foram determinados.

Em resumo, por meio de reações de redução estereosseletiva mediadas por ADH, foi possível a obtenção de hidróxi-teluretos enantiomericamente enriquecidos (ee = 58 a >99%), com ambas configurações absolutas *R* e *S* e conversões de até 95% (Figura 25).

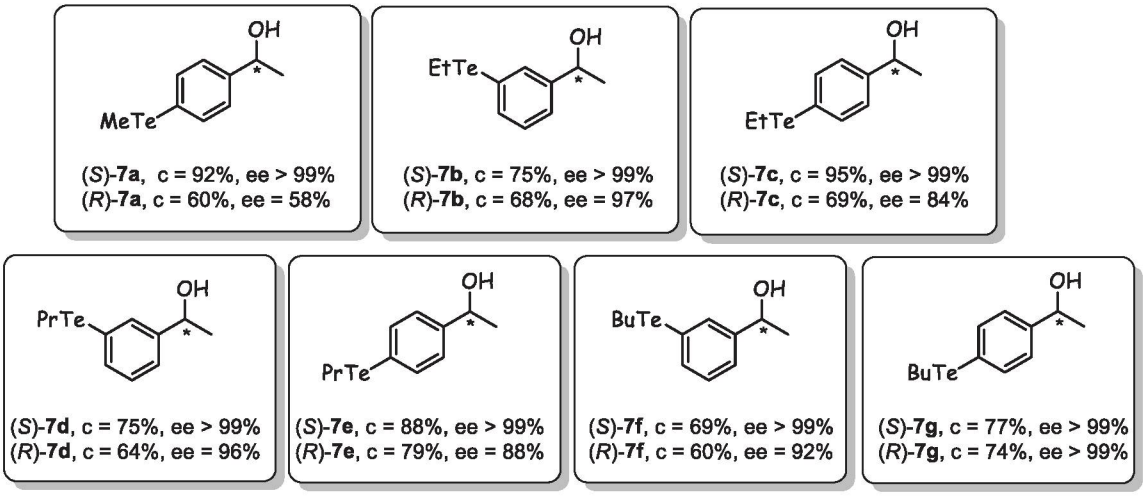


Figura 25. Hidróxi-teluretos opticamente ativos obtidos via biorredução mediada por álcool desidrogenases

Com o objetivo de avaliar a viabilidade do processo enzimático, a reação que apresentou maior taxa de conversão (c = 95%, Tabela 8, entrada 1) foi realizada em maior escala. Para tanto, 100 mg da teluro-acetofenona **2f** (R = *p*-TeEt, 0,36 mmol) foi submetida a biorredução mediada por Ras-ADH, levando ao hidróxi-telureto (*S*)-**7c** ($[\alpha]^{20}_D$ = -10,2 (c = 2,0, $CHCl_3$) com conversão de 84%, ee > 99% e rendimento isolado de 48% (48,6 mg). A menor taxa de conversão e o baixo rendimento isolado podem estar relacionados com diferenças de transferência de massa e problemas durante a extração líquido-líquido decorrentes do escalonamento. Os parâmetros reacionais para

a reação em maior escala não chegaram a ser otimizados. Um manuscrito referente a biorredução de teluro-cetonas pró-quirais mediada por álcool desidrogenases está em preparação.[144]

[144] Bandeira, P. T.; Piovan, L.; Gotor-Fernández, V. **2019**. Manuscrito em preparação.

4. CONCLUSÕES

Neste trabalho foram sintetizados diteluretos de diarila (**1a-c**) com rendimentos que variaram de 51 a 67%, por meio de de reações clássicas da química do telúrio, que envolveram o uso de reagentes de organo-magnésio ou organo-lítio e telúrio elementar. A partir dos precursores carbonilados (**2a-i**), foi possível preparar uma série de aminas primárias (**3a-f**) e secundárias (**4a-d**), oximas (**5a-c**), hidrazona (**6a**), álcoois (**7a-g**), ésteres (**8a-d**) e amidas (**9a-f**) contendo telúrio em posições *meta* e *para* do anel aromático, com rendimentos que variaram de 32 a 90%. Apesar da simplicidade estrutural, a maioria das substâncias de telúrio sintetizadas eram inéditas na literatura.

Os ensaios de avaliação biológica evidenciaram o potencial dos organo(di)teluretos sintetizados. Em relação à atividade antioxidante, os diteluretos **LQ06-08**, foram considerados sem atividade, uma vez que apresentaram valores de IC_{50} > 100 μg mL^{-1}. Já os teluretos **LQ09-10, LQ11-12, LQ27-29**, **LQ37** e **LQ47** apresentaram elevada atividade, com IC_{50} < 20 μg mL^{-1}, desempenho similar ao antioxidante de referência quercetina. No entanto, apesar da elevada atividade, ensaios de viabilidade celular mostraram que a maioria das substâncias avaliadas apresentou citotoxicidade acentuada.

Da série avaliada, a substância **LQ37**, que possui a função orgânica hidrazona e a porção butiltelurenila ("TeBu") em posição *para*, exibiu elevada atividade e baixa citotoxicidade. Estes resultados indicam que **LQ37** é um agente antioxidante promissor para estudos farmacológicos adicionais e fornece critérios úteis para a concepção de outros antioxidantes sintéticos contendo telúrio.

De maneira geral, os resultados obtidos nos ensaios antioxidantes mostraram que a natureza das funções orgânicas nitrogenadas, bem como o substituinte ligado ao telúrio, influenciou tanto a atividade quanto a citotoxicidade dos compostos estudados. Além disso, uma vez que os análogos de selênio não mostraram atividade significativa, ficou evidente que a presença do átomo de telúrio tem um papel essencial na atividade antioxidante observada.

Em relação à atividade antileishmania, os diteluretos **LQ06-08** se destacaram, com valores de IC_{50} inferiores ao observado para o fármaco miltefosina. Da série dos teluretos nitrogenados, com exceção a teluro-oxima *para*-substituída **LQ12**, que apresentou índice de seletividade (IS) similar a referência, as demais substâncias não apresentaram atividade significativa.

A substância mais potente foi o ditelureto **LQ07**, 74 vezes mais seletivo frente à promastigotas de *Leishmania amazonensis* que o fármaco de referência. Além disso,

LQ07 também exibiu eficácia em concentração submicromolar frente à amastigotas intracelulares. Estes resultados sugerem que diteluretos de dirarila são substâncias promissoras para o desenvolvimento de novos agentes para o tratamento da leishmaniose.

Em relação as reações enzimáticas, os baixos valores de conversão observados nas reações de biotransaminação indicaram que a teluro-acetofenona **2c** avaliada não é um substrato bem aceito por transaminases. Por outro lado, a biorredução de teluro-cetonas pró-quirais forneceu uma série de hidróxi-teluretos enantiomericamente enriquecidos, com taxas de conversão que variaram de 60 a 95% e excessos enantioméricos de 58 a >99%. Vale destacar que, mesmo sem a otimização dos parâmetros reacionais, os resultados obtidos até o momento foram promissores, uma vez que permitiram o acesso a substâncias organoteluradas opticamente ativas, e eram inéditos na literatura.

5. PARTE EXPERIMENTAL

5.1. MATERIAIS E EQUIPAMENTOS

As análises de cromatografia em camada delgada foram realizadas em cromatofolhas de alumínio HPTLC ALUGRAM RP-18 W com indicador ultravioleta incorporado, comercializadas pela Merck. As revelações foram feitas por meio de irradiação com lâmpada ultravioleta em 254 nm, e, posteriormente, revelador de vanilina sulfúrica seguido de aquecimento. Em alguns casos, foi utilizado complementarmente revelador de 2,4-dinitrofenilhidrazina (2,4-DNP). As purificações foram realizadas por cromatografia *flash* em coluna utilizando sílica gel (220-440 mesh) da Sigma-Aldrich e as eluições feitas com solventes orgânicos puros ou combinados.

Os espectros de ressonância magnética nuclear (RMN) foram obtidos em espectrômetros Bruker DPX-200 operando a 4,7 Tesla (200 MHz para ^{1}H e 50 MHz para ^{13}C, disponível no Departamento de Química – UFPR), Bruker Avance III operando a 9,4 Tesla (400 MHz para ^{1}H, 100 MHz para ^{13}C e 126,2 MHz para ^{125}Te, disponível no Departamento de Bioquímica - UFPR) e Bruker AV-300 operando a 7,0 Tesla (300 MHz para ^{1}H e 75,5 MHz para ^{13}C, disponível na Universidade de Oviedo - Espanha). Nas análises empregou-se clorofórmio deuterado ($CDCl_3$) ou metanol deuterado (CD_3OD) como solvente. Os deslocamentos químicos nos espectros de RMN de ^{1}H foram expressos em ppm em relação ao tetrametilsilano ($\delta_{TMS} = 0,00$) ou ao solvente residual ($\delta_{CDCl_3} = 7,26$ e $\delta_{MeOD} = 4,88$) , nos espectros de RMN de ^{13}C em relação ao solvente ($\delta_{CDCl_3} = 77,0$ e e $\delta_{CD_3OD} = 49,0$) e nos espectros de RMN ^{125}Te em relação ao padrão externo utilizado, o ditelureto de difenila ($\delta_{(PhTe)_2} = 422$). As multiplicidades dos sinais de RMN de ^{1}H foram relatadas como segue: deslocamento químico em ppm (δ), multiplicidade (s = simpleto, d = dupleto, t = tripleto, q = quarteto, sext = sexteto, m = multipleto, dd = duplo dubleto, sl = simpleto largo), constante de acoplamento em hertz (Hz) e intensidade relativa (integral). Os dados de RMN de ^{13}C e ^{125}Te foram relatados como segue: deslocamento químico em ppm (δ).

Os espectros vibracionais na região do infravermelho foram obtidos em um espectrômetro BOMEM MB-100 (disponível no Departamento de Química - UFPR) na região de 400 a 4000 cm^{-1}, com 64 scans para amostras sólidas e 32 scans para amostras líquidas e resolução de 4 cm^{-1}. As frequências de absorção das bandas mais intensas foram expressas em cm^{-1}.

Os espectros de massas foram obtidos em cromatógrafo a gás Shimadzu QP-5050A com coluna capilar DB-5 (30 m x 0,25 mm, 0,25 μm), detecção via espectrometria

de massas, ionização por impacto de elétrons (70 eV), fluxo de hélio de 1 mL min^{-1} e programação de temperatura de 50 °C durante 1 min seguido de taxa de aquecimento de 7 °C por min até 250 °C.

As análises de cromatografia em fase gasosa foram realizadas em cromatógrafo Hewllet-Packard 6890 utilizando as colunas capilares DB-1701 (30 m x 0.25 mm, 0.25 μm) e Chirasil β-Dex (25 m x 0.25 mm, 0.25 μm). As análises em cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC) foram realizadas em equipamento HP-1100 com coluna Chiralcel OB-H (25 cm x 4,6 nm) em 210 nm e 254 nm, utilizando como fase móvel hexano/*i*-propanol 90:10 (v/v) e fluxo de 0,8 mL min^{-1} a 30 °C.

Os reagentes utilizados foram obtidos comercialmente pela Sigma-Aldrich, Merck ou Acros e, quando necessário, purificados de acordo com procedimentos descritos na literatura.[145] Os solventes utilizados foram: tolueno, acetona, etanol, metanol, sulfóxido de dimetila (DMSO) e *i*-propanol sem tratamentos adicionais, com exceção ao tetraidrofurano (THF), o qual foi seco empregando o sistema sódio-benzofenona, sob atmosfera de nitrogênio.

Os ensaios de atividade biológica foram realizados no Laboratório de Inovação e Tecnologia no Desenvolvimento de Fármacos e Cosméticos da Universidade Estadual de Maringá (UEM-PR), sob coordenação do Prof. Dr. Celso V. Nakamura e execução das pesquisadoras Dra. Francielle P. Garcia, Dra. Débora B. Scariot, Ma. Mariana M. de Oliveira e Ma. Karine C. Nunes.

As reações enzimáticas foram realizadas no Laboratório de Química Bioorgânica da Universidade de Oviedo, sob supervisão do Prof. Dr. Vicente Gótor-Fernández. As enzimas utilizadas foram: i) lipase B de *Candida antarctica* (CAL-B), comercializada pela Sigma-Aldrich; ii) kit de transaminases comercializado pela Codexis, além das expressadas em *E. coli* de *Chromobacterium violaceum* (CV-TA) e *Arthrobacter* sp. (ArSTA, ArR-TA e ArRmut11-TA), doadas pelo Prof. Dr. Wolfgang Kroutil da Universidade de Graz (Áustria); iii) álcool desidrogenases (ADH) expressadas em *E. coli* de *Ralstonia* sp. (Ras-ADH), *Lactobacillus brevis* (LB-ADH), *Sphingobium yanoikuyae* (Sy-ADH), *Thermoanaerobacter ethanolicus* (Tes-ADH), *Thermoanaerobacter species* (ADH-T) e *Rhodococcus ruber* (ADH-A) e a evo 1.1.200 disponibilizada comercialmente pela Evocatal GmBH.

5.2. PROCEDIMENTOS PARA SÍNTESE DOS COMPOSTOS

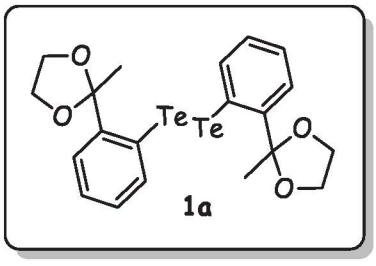
5.2.1. Síntese dos dioxolanos (acetais) *orto*, *meta* e *para*-substituídos[79]

[145] Amarego, W. L. F.; Chai, C. L. L.; Purification of Laboratory Chemicals, 5 ed.; Elsevier Science: USA, **2006**.

Uma mistura de bromoacetofenona (25,0 mmol, 5 g), etilenoglicol (250,0 mmol, 15 mL), *p*-TsOH (1,50 mmol, 260 mg) e tolueno (150 mL) foi agitada sob refluxo durante 24 h. A água formada durante a reação foi removida com o auxílio de um aparato de Dean-Stark. Em seguida, a mistura reacional foi diluída em acetato de etila (150 mL), a fase orgânica isolada, lavada sequencialmente com solução saturada de $NaHCO_3$ (30 mL), água destilada (30 mL) e solução saturada de NaCl (30 mL). A fase orgânica foi seca com $MgSO_4$, filtrada e concentrada sob pressão reduzida, fornecendo os dioxolanos em 68-98% de rendimento. As estruturas químicas foram confirmadas por análises de RMN de ^1H e os produtos foram utilizados nas próximas etapas sem purificação.

5.2.2. Síntese do ditelureto de diorganoíla *orto*-substituído (**1a**) via troca bromo-lítio[81]

A uma solução de 2-(2-bromofenil)-2-metil-1,3-dioxolano (5 mmol) em THF anidro (10 mL) adicionou-se lentamente uma solução de *t*-BuLi em pentano (2,6 mol L^{-1}, 15 mmol) a -78 °C sob atmosfera de nitrogênio. A mistura foi mantida sob agitação durante 1 h e, após esse período, adicionou-se telúrio elementar (5 mmol, 0,6 g) de uma só vez. A mistura foi agitada durante 6 h adicionais e, em seguida, resfriada a 0 °C, quando adicionou-se lentamente água destilada (10 mL). A mistura resultante foi filtrada em celite e lavada exaustivamente com diclorometano (150 mL). A fase orgânica foi separada, lavada com solução saturada de NaCl (20 mL), seca com $MgSO_4$, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O produto obtido não necessitou de etapas adicionais de purificação e a inserção de telúrio pôde ser confirmada por análises de RMN de ^{125}Te (Material Suplementar).



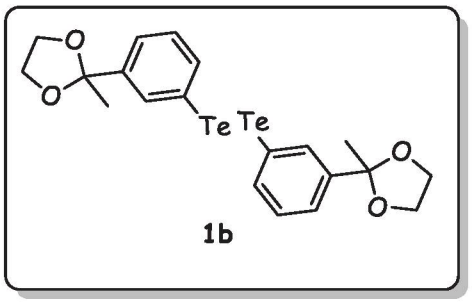
1a

1,2-Bis(2-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)fenil)ditelano (**1a**). **Aspecto:** Sólido amarelo. **Rendimento:** 51%. **Fórmula molecular:** $C_{20}H_{22}O_4Te_2$. **Massa molar**: 581,58 g mol^{-1}. **RMN de ^1H** (400 MHz, $CDCl_3$, TMS): 1,77 (s, 3H); 3,76 – 3,79 (m, 2H); 4,08 – 4,11 (m, 2H); 7,02 (td, J = 7,6 e J = 1,4, 1H); 7,20 (t, J = 7,4, 1h); 7,44 (dd, J = 7,6 e J = 1,4,

1H) e 7,94 (d, *J* = 7,4, 1H). **RMN de ^{13}C** (100 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 27,5; 64,5; 108,1; 122,3; 123,9; 128,5; 129,8; 130,9 e 145,8. **RMN de ^{125}Te** (126,2 MHz, PhTeTePh), δ (ppm): 368.

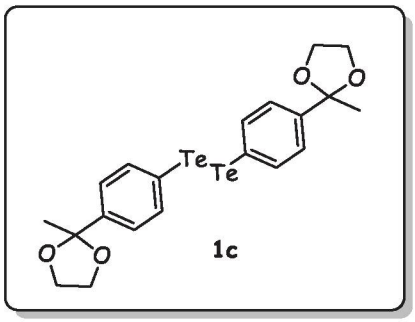
5.2.3. Síntese dos diteluretos de diorganoíla *meta* e *para*-substituídos (**1b-c**) via reação de Grignard[80]

A uma suspensão de magnésio (11 mmol, 269 mg) em THF anidro (10 mL), adicionou-se uma solução de 3- ou 4-(4-bromofenil)-2-metil-1,3-dioxolano (10 mmol, 1,67 mL) em THF anidro (5 mL). A reação foi mantida sob refluxo até completo consumo de magnésio (aproximadamente 4 h) e, após esse período, adicionou-se telúrio elementar (10 mmol, 1,27 g). O procedimento utilizado para obtenção do produto de interesse ("*work up*") foi o mesmo descrito no item 5.2.2. Os produtos obtidos não necessitaram de etapas adicionais de purificação e a inserção de telúrio pôde ser confirmada por análises de RMN de ^{125}Te (Material Suplementar).



1b

1,2-Bis(3-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)fenil)ditelano (**1b**). **Aspecto:** Sólido vermelho. **Rendimento**: 67%. **Fórmula molecular**: $C_{20}H_{22}O_4Te_2$. **Massa molar**: 581,58 g mol^{-1}. ***Rf*** (Hexano/AcOEt 20%): 0,41. **RMN de ^{1}H** (400 MHz, $CDCl_3$, TMS): 1,65 (s, 3H); 3,72 – 3,82 (m, 2H); 4,00 – 4,10 (m, 2H); 7,18 (t, *J* = 7,6, 1H); 7,34 (t, *J* = 8,0, 1H); 7,76 (d, *J* = 7,6, 1H) e 7,97 (s, 1H). **RMN de ^{13}C** (100 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 27,5; 64,4; 107,8; 108,3; 125,2; 129,1; 134,2; 137,0 e 144,2. **RMN de ^{125}Te** (126,2 MHz, PhTeTePh), δ (ppm): 426.

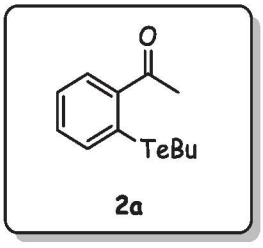


1c

1,2-Bis(3-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)fenil)ditelano (**1c**). **Aspecto:** Sólido vermelho. **Rendimento:** 59%. **Fórmula molecular**: $C_{20}H_{22}O_4Te_2$. **Massa molar**: 581,58 g mol^{-1}. ***Rf*** (Hexano/AcOEt 20%): 0,33. **RMN de ^{1}H** (400 MHz, $CDCl_3$, TMS): 1,63 (s, 3H); 3,74 – 3,79 (m, 2H); 4,00 – 4,05 (m, 2H); 7,30 (dd, J_A = 8,4 e J_B = 1,8, 2H) e 7,77 (dd, J_A = 8,4 e J_B = 1,8, 2H). **RMN de ^{13}C** (100 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 27,6; 64,5; 107,2; 108,5; 125,2; 126,3; 128,2; 137,3 e 143,6. **RMN de ^{125}Te** (126,2 MHz, PhTeTePh), δ (ppm): 408.

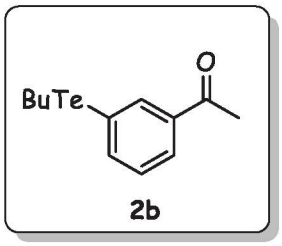
5.2.4. Síntese das teluro-acetofenonas (**2a-i**)

A uma solução do ditelureto de diorganoíla **1a-c** correspondente (3 mmol) e haleto de alquila de interesse (9 mmol, brometo de butila, 1-bromopropan-3-ol, iodeto de metila, brometo de etila ou brometo de propila) em THF anidro (12 mL), adicionou-se gota-a-gota uma solução de $NaBH_4$ (5 mmol, 189 mg) em água destilada (5 mL) a 0°C e sob atmosfera de nitrogênio. A reação foi mantida sob agitação durante 30 min, e, em seguida, adicionou-se solução saturada de NH_4Cl (20 mL). A fase aquosa foi extraída com diclorometano (3 x 30 mL), as fases orgânicas combinadas e concentradas sob pressão reduzida. O produto obtido foi solubilizado em acetona (15 mL) e *p*-TsOH (30 mg) adicionado. O meio reacional foi mantido sob refluxo por 1,5 h e, então, o solvente removido. O resíduo obtido foi solubilizado em acetato de etila (20 mL), lavado com solução saturada de $NaHCO_3$ (10 mL), solução saturada de NaCl (10 mL), seco com $MgSO_4$, filtrado e concentrado sob pressão reduzida. As purificações foram realizadas por cromatografia *flash* em sílica gel (Hexano/AcOEt 10%).



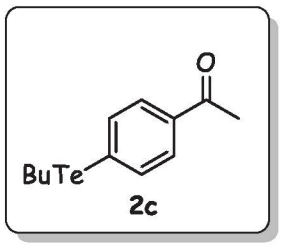
2a

1-(2-(Butiltelanil)fenil)etanona (**2a**). **Aspecto**: Sólido amarelo. **Rendimento**: 99%. **Fórmula molecular**: $C_{12}H_{16}OTe$. **Massa molar**: 303,85 g mol^{-1}. **IVTF** (KBr): 1252, 1450, 1582, 1651, 2856 e 3053 cm^{-1}. **RMN de ^{1}H** (200 MHz, $CDCl_3$, TMS): 0,96 (t, *J* = 7,4, 3H); 1,36 – 1,59 (m, 2H), 1,71 – 1,91 (m, 2H), 2,65 (s, 3H), 2,69 (t, *J* = 7,5, 2H), 7,25 – 7,42 (m, 2H), 7,68 (d, *J* = 7,9, 1H), 8,02 (dd, J_A = 7,4 e J_B = 1,9, 1H). **RMN de ^{13}C** (50 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 7,2; 13,6; 25,6; 26,6; 32,2; 124,6; 125,1; 132,2; 132,5; 132,7; 136,8 e 198,6.



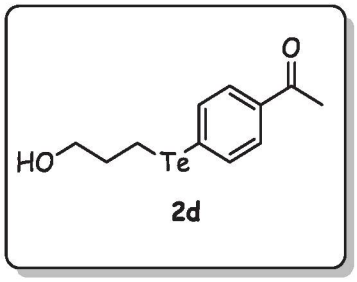
2b

1-(3-(Butiltelanil)fenil)etanona (**2b**). **Aspecto**: Óleo alaranjado. **Rendimento**: 73%. **Fórmula molecular**: $C_{12}H_{16}OTe$. **Massa molar**: 303,85 g mol^{-1}. ***Rf*** (Hexano/AcOEt 20%): 0,75. **IVTF** (KBr): 1249, 1562, 1681, 2869, 2925 e 2955 cm^{-1}. **RMN de ^{1}H** (300 MHz, $CDCl_3$, TMS): 0,89 (t, *J* = 7,3, 3H); 1,40 (sext, *J* = 7,3, 2H); 1,79 (quint, *J* = 8,0, 2H); 2,59 (s, 3H), 2,95 (t, *J* = 7,6, 2H), 7,28 (t, *J* = 7,6, 2H), 7,74 – 7,93 (m, 2H), 8,27 (s, 1H). **RMN de ^{13}C** (75,5 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 9,0; 13,5; 25,1; 26,7; 33,9; 111,5; 127,4; 129,2; 137,8; 142,5 e 197,7.



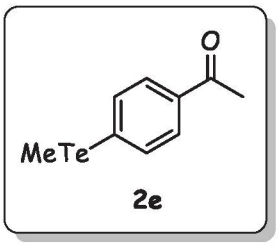
2c

1-(4-(Butiltelanil)fenil)etanona (**2c**). **Aspecto**: Óleo amarelo escuro. **Rendimento**: 57%. **Fórmula molecular**: $C_{12}H_{16}OTe$. **Massa molar**: 303,85 g mol^{-1}. ***Rf*** (Hexano/AcOEt 20%): 0,74. **IVTF** (KBr): 1261, 1580, 1676, 2869, 2925 and 2954 cm^{-1}. **RMN de ^{1}H** (300 MHz, $CDCl_3$, TMS): 0,91 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H) , 1,41 (sext, *J* = 7,7 Hz, 3H), 2,57 (s, 3H), 1,82 (quint, *J* = 7,7 Hz, 2H), 2,97 (t, *J* = 7,7 Hz, 2H), 7,67 – 7,78 (m, 4H). **RMN de ^{13}C** (75,5 MHz, $CDCl_3$): 8,8; 13,5; 25,2; 26,6; 33,8; 121,0; 128,6; 135,8; 136,6 e 197,8. **CG-EM** (70 eV), m/z (abundância relativa): 306 (M^+, 12), 250 (9), 234 (8), 206 (6), 120 (2), 105 (15), 91 (4), 77 (17), 73 (4), 57 (28), 43 (100).



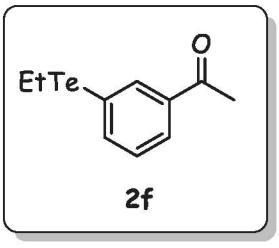
2d

3-(4-(acetofenil)telanil)propanol (**2d**). **Aspecto:** líquido amarelo. **Rendimento:** 90%. **Fórmula Molecular:** $C_{11}H_{14}O_2Te$. **Massa molar:** 305,83 g mol^{-1}. **RMN de ^{1}H** (400 MHz, $CDCl_3$, TMS), δ (ppm): 1,50 (t, *J* = 2,0 Hz, 1H), 2,10 (tt, *J* = 7,4 e 6,1 Hz, 2H), 2,57 (s, 3H), 3,05 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H), 3,72 (td, *J* = 6,1 e 2,0 Hz, 2H), 7,74 (s, 4H). **RMN de ^{13}C** (100 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 4,4; 26,4; 34,1; 63,7; 120,7; 128,6; 136,0; 136,8 e 197,7. **RMN de ^{125}Te** (126,2 MHz, $CDCl_3$, PhTeTePh), δ (ppm): 480. **CG-EM (70 eV),** *m/z* (abundância relativa): 308 (M+, 16), 250(9), 234(12), 206(7), 130(3), 105(16), 89(4), 76(18), 59(5), 43(100), 40(26).



2e

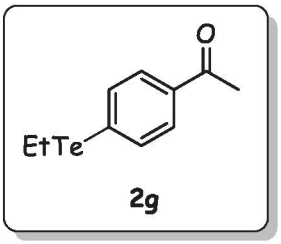
1-(4-(Metiltelanil)fenil)etanona (**2e**). **Aspecto:** Sólido amarelo. **Rendimento:** 35%. **Fórmula molecular**: $C_9H_{10}OTe$. **Massa molar**: 261,77 g mol^{-1}. ***Rf*** (Hexano/AcOEt 20%): 0,43. **RMN de ^{1}H** ($CDCl_3$, 300 MHz): 2,25 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 7,63 (dd, *J* = 8,6 Hz, *J* = 2,0 Hz, 2H) e 7,74 (dd, *J* = 8,6 Hz, *J* = 2,0 Hz, 2H). **RMN de ^{13}C** ($CDCl_3$, 75,5 MHz): -16,3; 26,6; 121,6; 128,6; 135,2; 135,7 e 197,7.



2f

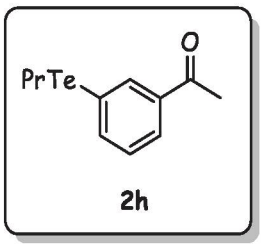
1-(3-(Etiltelanil)fenil)etanona (**2f**). **Aspecto**: Óleo amarelo. **Rendimento**: 84%. **Fórmula molecular**: $C_{10}H_{12}OTe$. **Massa molar**: 275,80 g mol^{-1}. ***Rf*** (Hexano/AcOEt 20%): 0,63. **IVTF** (KBr): 1249, 1562, 1679, 2860, 2917 e 2953 cm^{-1}. **RMN de ^{1}H** (300 MHz, $CDCl_3$, TMS), δ (ppm): 1,67 (t, *J* = 7,6, 3H); 2,59 (s, 3H) 2,94 (q, *J* = 7,6, 2H), 7,24 – 7,35 (m, 2H), 7,80 – 7,93 (m, 1H), 8,29 (m, 1H).

RMN de ^{13}C (75,5 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 1,0; 17,3; 26,5; 112,1; 127,4; 129,1; 130,2; 137,7; 137,9; 142,6 e 197,6.



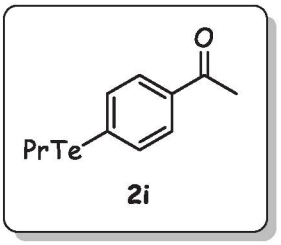
2g

1-(4-(Etiltelanil)fenil)etanona (**2g**). **Aspecto:** Óleo alaranjado. **Rendimento**: 63%. **Fórmula molecular**: $C_{10}H_{12}OTe$. **Massa molar**: 275,80 g mol^{-1}. ***Rf*** (Hexano/AcOEt 20%): 0,68. **IVTF** (KBr): 1263, 1580, 1674, 2816, 2916 e 2954 cm^{-1}. **RMN de ^{1}H** (300 MHz, $CDCl_3$, TMS), δ (ppm): 1,69 (t, *J* = 7,6, 3H), 2,57 (s, 3H), 2,97 (q, J = 7,6, 2H), 7,73 – 7,74 (m, 4H). **RMN de ^{13}C** (75,5 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 0,9; 17,3; 26,0; 120,7; 128,6; 135,9; 136,8 e 197,7.



2h

1-(3-(Propiltelanil)fenil)etanona (**2h**). **Aspecto**: Óleo amarelo. **Rendimento**: 53%. **Fórmula molecular**: $C_{11}H_{14}OTe$. **Massa molar**: 289,82 g mol^{-1}. ***Rf*** (Hexano/AcOEt 20%): 0,46. **IVTF** (KBr): 1262, 1589, 1675, 2867, 2925 e 2956 cm^{-1}. **RMN de ^{1}H** (300 MHz, $CDCl_3$): 0,98 (t, 3H, *J* = 7,2 Hz), 1,84 (sext, 2H, *J* = 7,3 Hz), 2,58 (s, 3H), 2,94 (t, 3H, *J* = 7,3 Hz), 7,71 (m, 4H). **RMN de ^{13}C** (75,5 MHz, $CDCl_3$): 11,7; 16,7; 25,1; 26,7; 112,4; 127,4; 129,2; 137,7; 137,8; 142,6 e 197,8.



2i

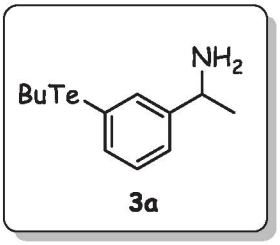
1-(4-(Propiltelanil)fenil)etanona (**2i**). **Aspecto**: Óleo amarelo. **Rendimento**: 43%. **Fórmula molecular**: $C_{11}H_{14}OTe$. **Massa molar**: 289,82 g mol^{-1}. ***Rf*** (Hexano/AcOEt 20%): 0,46. **IVTF** (KBr): 1249, 1561, 1680, 2867, 2925 e 2956 cm^{-1}. **RMN de ^{1}H** (300 MHz, $CDCl_3$): 0,99 (t, 3H, *J* = 7,3 Hz), 1,82 (sext, 2H, *J* =

7,4 Hz), 2,56 (s, 3H), 2,92 (t, 3H, *J* = 7,4 Hz), 7,69 – 7,74 (m, 1H). **RMN de ^{13}C** ($CDCl_3$, 75,5 MHz): 11,5; 16,7; 25,0; 26,5; 120,8; 128,3; 128,6; 135,9; 136,7; 136,8 e 197,7.

5.2.5. Síntese das teluro-aminas primárias (**3a-f**) e secundárias (**4a-d**)[88,89]

Para **3a-b** e **4a-d**: Em um frasco de 10 mL apropriado para uso em reator de micro-ondas, equipado com barra magnética, foram adicionados a teluro-acetofenona de interesse (100 mg), acetato de amônio (15 equiv.) ou a fonte de amina apropriada (6 equiv., alilamina, butilamina, i-butilamina ou benzilamina) e AcOH (15 equiv.), $NaBH_3CN$ (1,2 equiv.) e etanol (2 mL). O meio reacional foi assistido por irradiação de micro-ondas a 50°C ou 80 °C durante 5 min. Na sequência, o solvente foi removido sob pressão reduzida, o bruto reacional diluído em água destilada (2 mL) e o pH do meio ajustado para 10 com NaOH (1 mol L^{-1}). A fase aquosa foi extraída com éter etílico (3 x 5 mL), a fase orgânica seca com Na_2SO_4, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. As purificações foram realizadas por cromatografia flash em sílica gel (AcOEt/EtOH 10%).

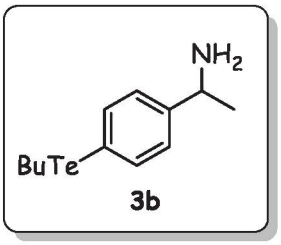
Para 3c-e: A uma solução de teluro-acetofenona de interesse (0,5 mmol) em metanol anidro (2 mL), adicionou-se acetato de amônio (5 mmol, 385,6 mg) e $NaBH_3CN$ (1 mmol, 62,8 mg) a 0 °C sob atmosfera de nitrogênio. A mistura foi mantida sob agitação a temperatura ambiente durante 24 h. Após este período, o solvente foi removido, o bruto reacional diluído em água destilada (2 mL) e o pH ajustado para 10 com solução NaOH 1 mol L^{-1}. A fase aquosa foi extraída com CH_2Cl_2 (3 x 10 mL), a fase orgânica seca com Na_2SO_4, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. As purificações foram realizadas por cromatografia flash em sílica gel (AcOEt/MeOH 20%).



3a

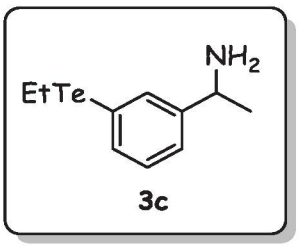
1-(3-(Butiltelanil)fenil)etanamina (**3a**). **Aspecto**: Óleo amarelo. **Rendimento**: 89%. **Fórmula molecular**: $C_{12}H_{19}NTe$. **Massa molar**: 304,88 g mol^{-1}. ***Rf*** (80% AcOEt/MeOH): 0,31. **RMN de ^1H** (300 MHz, $CDCl_3$): 0,90 (t, *J* = 7,4, 3H); 1,25 – 1,53 (m, 2H); 1,40 (d, *J* = 6,5, 3H); 1,72 – 1,90 (m, 2H), 2,92 (t, *J* = 7,5, 2H), 4,06 (q, *J* = 6,5, 1H), 7,13 – 7,23

(m, 2H); 7,56 (d, *J* = 7,3, 1H); 7,69 (s, 1H). **RMN de ^{13}C** (75,5 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 8,6; 13,5; 25,1; 25,7; 34,0; 51,2; 112,1; 125,0; 129,3; 135,6; 136,6 e 148,7. **RMN de ^{125}Te** (127 MHz, PhTeTePh), δ (ppm): 466.



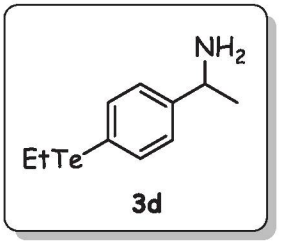
3b

1-(4-(Butiltelanil)fenil)etanamina (**3b**). **Aspecto**: Óleo alaranjado. **Rendimento**: 73%. **Fórmula molecular**: $C_{12}H_{19}NTe$. **Massa molar**: 304,88 g mol^{-1}. ***Rf*** (80% AcOEt/MeOH): 0,33. **IVTF** (KBr): 817, 1569, 2874, 2915, 2963, 3280 e 3343 cm^{-1}. **RMN de ^{1}H** (300 MHz, $CDCl_3$): 0,89 (t, *J* = 7,3, 3H), 1,36 – 1,38 (m, 2H), 1,36 (d, *J* = 6,6, 3H), 1,77 (m, 5H), 2,88 (t, *J* = 7,8, 2H), 4,08 (q, *J* = 6,6, 1H), 7,16 – 7,19 (dd, J_A = 8,2 e J_B = 1,9, 2H), 7,66 – 7,68 (dd, J_A = 8,2 e J_B = 1,9, 2H). **RMN de ^{13}C** (75,5 MHz, $CDCl_3$): 8,5; 13,5; 25,1; 25,7; 34,0; 51,7; 109,6; 126,7; 138,6 e 147,3. **CG-EM** (70 eV), m/z (abundância relativa): 307 (M^+, 84), 292 (82), 249 (8), 235 (63), 206 (2), 120 (51), 104 (100), 91 (14), 77 (44), 65 (4), 44 (78), 41 (39).



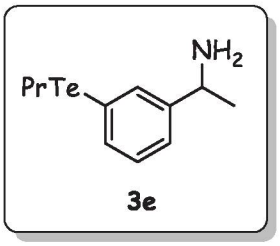
3c

1-(3-(Etiltelanil)fenil)etanamina (**3c**). **Aspecto**: Óleo amarelo. **Rendimento**: 61%. **Fórmula molecular**: $C_{10}H_{15}NTe$. **Massa molar**: 276,83 g mol^{-1}. ***Rf*** (80% AcOEt/MeOH): 0,28. **RMN de ^{1}H** (300 MHz, CD_3OD): 1,38 (d, *J* = 6,6, 3H), 1,66 (t, *J* = 7,6, 3H), 2,92 (q, *J* = 7,6, 2H), 4,02 (q, *J* = 6,6, 1H), 7,08 – 7,32 (m, 2H), 7,52 – 7,66 (m, 1H), 7,74 (s, 1H). **RMN de ^{13}C** (75,5 MHz, CD_3OD): 0,4; 17,9; 25,2; 52,0; 113,0; 126,2; 130,3; 136,9; 137,9 e 148,8.



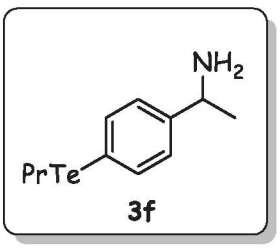
3d

1-(4-(Etiltelanil)fenil)etanamina (**3d**). **Aspecto**: Óleo amarelo. **Rendimento**: 32%. **Fórmula molecular**: $C_{10}H_{15}NTe$. **Massa molar**: 276,83 g mol^{-1}. ***Rf*** (80% AcOEt/MeOH): 0,23. **RMN de ^{1}H** (300 MHz, CD_3OD): 1,39 (d, J = 6,6, 3H), 1,61 (t, J = 7,8, 3H), 2,86 (q, J = 7,8, 2H), 4,04 (q, J = 6,6, 1H), 7,21 – 7,23 (dd, J_A = 8,2 e J_B = 1,9, 2H), 7,67 – 7,69 (dd, J_A = 8,2 e J_B = 1,9, 2H). **RMN de ^{13}C** (75,5 MHz, CD_3OD): 0,4; 17,9; 24,8; 52,0; 110,9; 127,9; 139,9 e 147,0.



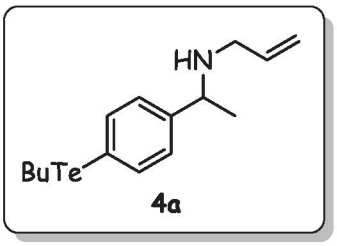
3e

1-(3-(Propiltelanil)fenil)etanamina (**3e**). **Aspecto**: Líquido amarelo claro. **Rendimento**: 22%. **Fórmula molecular**: $C_{11}H_{17}NTe$. **Massa molar**: 290,85 g mol^{-1}. ***Rf*** (80% AcOEt/MeOH): 0,29. **RMN de ^{1}H** ($CDCl_3$, 300,13 MHz): 0,99 (t, 3H, J_{HH} = 7,3 Hz), 1,38 (d, 3H, J_{HH} = 6,7 Hz), 1,81 (sext, 2H, J_{HH} = 7,3 Hz), 2,92 (t, 2H, J_{HH} = 7,3 Hz), 3,99 (q, 1H, J_{HH} = 6,7 Hz), 7,17 (m, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,57 (m, 1H), 7,72 (m, 1H). **RMN de ^{13}C** ($CDCl_3$, 75,5 MHz): 11,2, 16,8, 25,3, 26,2, 52,0, 113,0, 126,1, 130,2, 136,7, 137,7, 149,1.



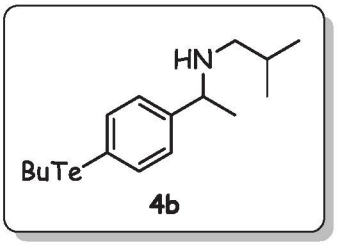
3f

1-(4-(Propiltelanil)fenil)etanamina (**3f**). **Aspecto**: Líquido amarelo claro. **Rendimento**: 43%. **Fórmula molecular**: $C_{11}H_{17}NTe$. **Massa molar**: 290,85 g mol^{-1}. ***Rf*** (80% AcOEt/MeOH): 0,17. **RMN de ^{1}H** ($CDCl_3$, 300,13 MHz): 0,98 (t, 3H, J_{HH} = 7,3 Hz), 1,39 (d, 3H, J_{HH} = 6,6 Hz), 1,79 (sext, 2H, J_{HH} = 7,3 Hz), 2,88 (t, 2H, J_{HH} = 7,3 Hz), 4,03 (q, 1H, J_{HH} = 6,6 Hz), 7,23 (dd, 2H, ^{J} = 7,8 Hz, ^{J} = 1,4 Hz), 7,69 (dd, 2H, ^{J} = 7,8 Hz, ^{J} = 1,4 Hz). **RMN de ^{13}C** ($CDCl_3$, 75,5 MHz): 11,3, 16,8, 26,1, 52,0, 110,7, 127,8, 139,7, 147,7.



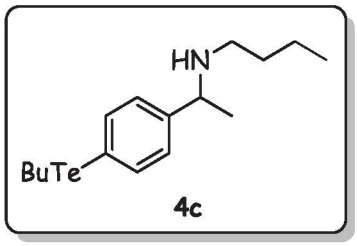
4a

N-(1-(4-(Butiltelanil)fenil)etil)prop-2-en-1-amina (**4a**). **Aspecto**: Óleo amarelo. **Rendimento**: 54%. **Fórmula molar**: $C_{15}H_{23}NTe$. **Massa molar**: 344,94 g mol^{-1}. **IVTF** (KBr): 1176, 1638, 2798, 2936, 3074 e 3391 cm^{-1}. **RMN de ^{1}H** (200 MHz, $CDCl_3$, TMS): 0,89 (t, *J* = 7,2, 3H), 1,35 (d, *J* = 6,6, 3H), 1,25 – 1,48 (m, 1H), 1,78 (quint, *J* = 7,7, 3H), 2,90 (t, *J* = 7,7, 2H), 3,09 (d, *J* = 6,0, 2H), 3,78 (q, *J* = 6,6, 1H), 5,05 – 5,16 (m, 2H), 5,78 – 5,98 (m, 1H), 7,13 – 7,17 (dd, J_A = 8,2 e J_B = 2,0, 2H), 7,64 – 7,68 (dd, J_A = 8,2 e J_B = 2,0, 2H), 7,70 (sl, NH). **RMN de ^{13}C** (50 MHz, $CDCl_3$): 8,4, 13,4, 24,1, 25,0, 33,9, 50,1, 57,2, 116,0, 127,6, 128,5, 136,6, 138,4, 144,8. **CG-EM** (70 eV), m/z (abundância relativa): 347 (M^+, 26), 330 (100), 289 (11), 275 (86), 271 (58), 232 (22), 205 (6), 146 (60), 117 (34), 104 (90), 77 (36), 56 (20), 51 (10).



4b

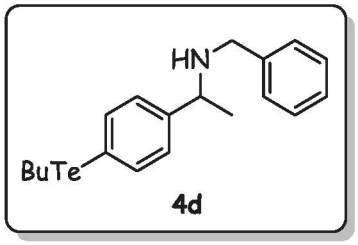
N-(1-(4-(Butiltelanil)fenil)etil)-2-metilpropan-1-amina (**4b**). **Aspecto**: Óleo alaranjado; **Rendimento**: 86%; **Fórmula molecular**: $C_{16}H_{27}NTe$; **Massa molar**: 360,99 g mol^{-1};**IVTF** (KBr): 1121, 1459, 2874, 2915, 2963 e 3315 cm^{-1}. **RMN de ^{1}H** (200 MHz, $CDCl_3$, TMS): 0,88 (d, *J* = 6,6, 6H), 0,89 (t, *J* = 7,2, 3H), 1,37 (m, 2H), 1,44 (d, *J* = 6,7, 3H), 1,78 (quint, *J* = 7,5, 3H), 2,32 (m, 2H), 2,90 (t, *J* = 7,5, 2H), 3,84 (q, *J* = 6,7, 1H), 4,85 (sl, NH), 7,20 (dd, J_A = 8,1 e J_B = 1,6, 2H), 7,67 (dd, J_A = 8,1 e J_B = 1,6, 2H). **RMN de ^{13}C** (50 MHz, $CDCl_3$): 8,4; 13,4; 20,5; 20,7; 23,1; 25,0; 27,7; 33,9; 55,1; 58,5; 110,8; 127,8; 138,3; 142,5. **CG-EM** (70 eV), m/z (abundância relativa): 363 (M+, 12), 346 (28), 291 (100), 234 (18), 207 (7), 105 (81), 78 (22), 41 (21).



4c

N-(1-(4-(Butiltelanil)fenil)etil)butan-1-amina (**4c**). **Aspecto**: Óleo alaranjado; **Rendimento**: 70%; **Fórmula molecular**: $C_{16}H_{27}NTe$; **Massa molar**: 360,99 g mol^{-1}; **IVTF** (KBr): 1121, 1466, 2860, 2950, 3191 e 3315 cm^{-1}. **RMN de ^{1}H** (200 MHz, $CDCl_3$, TMS), δ (ppm):, 0,91 (m, 6H), 1,35 (d, *J* = 6,6, 3H), 1,41 (m, 6H), 1,81 (quint, *J* = 7,6,

2H), 2,47 (m, 2H), 2,92 (t, J = 7,5, 2H), 3,74 (q, J = 6,6, 1H), 7,17 (dd, J_A = 8,1 e J_B = 1,7, 2H), 7,69 (dd, J_A = 8,1 e J_B = 1,7, 2H). **RMN de ^{13}C** (50 MHz, $CDCl_3$): 8,4, 13,4; 14,0; 20,5; 24,3; 25,0; 32,4; 33,9; 47,6; 58,1; 109,5; 127,5; 138,4; 145,5. **RMN de ^{125}Te** (127 MHz, PhTeTePh), δ (ppm): 455. **CG-EM** (70 eV), m/z (abundância relativa): 363 (M^+, 21), 348 (96), 291 (100), 243 (13), 162 (7), 104 (42), 78 (10), 57 (8), 41 (8).

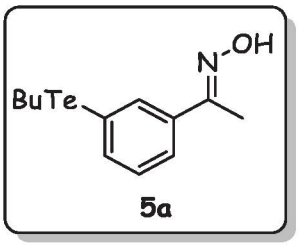


4d

N-Benzil-1-(4-(butiltelanil)fenil)etanamina (**4d**). **Aspecto**: Óleo alaranjado claro; **Rendimento**: 44%; **Fórmula molecular**: $C_{19}H_{25}NTe$; **Massa molar**: 395,00 g mol^{-1}; **IVTF** (KBr): 3032, 2963, 2922, 2839, 1622, 1452, 996, 707. **RMN de ^{1}H** (200 MHz, $CDCl_3$, TMS): 0,89 (t, J = 7,2, 3H), 1,34 (d, J = 6,6, 3H), 1,37 – 1,48 (m, 2H), 1,61 (sl, NH), 1,79 (quint, J = 7,2, 2H), 2,90 (t, J = 7,2, 2H), 3,61 (d, J = 4,8, 2H), 3,77 (q, J = 6,6, 1H), 7,06 – 7,22 (dd, J_A = 8,1 e J_B = 1,9, 2H), 7,24 – 7,40 (m, 5H), 7,58 – 7,78 (dd, J_A = 8,1 e J_B = 1,9, 2H). **RMN de ^{13}C** (50 MHz, $CDCl_3$): 8,4; 13,4; 24,4; 25,0; 33,9; 51,6; 57,2; 109,7; 126,9; 127,6; 128,1; 128,3; 138,4; 140,5; 145,1. **CG-EM** (70 eV), m/z (abundância relativa): 397 (M^+, 21), 382 (40), 325 (13), 291 (3), 234 (2), 196 (5), 104 (11), 91 (100), 65 (5), 41 (3).

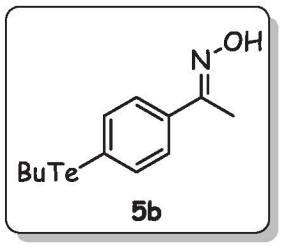
5.2.6. Síntese das teluro-oximas (**5a-c**)[90]

A uma suspensão da teluro-acetofenona de interesse (0,4 mmol, 113 mg) e cloridrato de hidroxilamina (1,2 mmol, 83 mg) em etanol (1 mL) adicionou-se solução aquosa de NaOH (8,2 mmol, 325 mg dissolvido em 0,2 mL de água destilada). A reação foi mantida sob aquecimento até consumo total do material de partida (cerca de 2 h), quando o solvente foi removido sob pressão reduzida. Em seguida, adicionou-se água destilada (10 mL), a fase aquosa foi extraída com diclorometano (3 x 5 mL). A fase orgânica foi lavada com solução saturada de NaCl (5 mL), seca com $MgSO_4$, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. As teluro-oximas **5a-c** foram obtidas em alto grau de pureza e por isso não foram necessárias outras etapas de purificação.



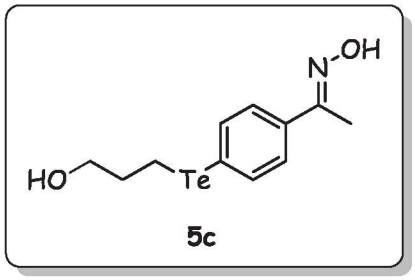
5a

(*E*)-(1-(3-(butiltelanil)fenil)etanona oxima (**5a**). **Aspecto**: Óleo amarelo claro; **Rendimento**: 82%; **Fórmula molecular**: $C_{12}H_{17}NOTe$; **Massa molar**: 318,86 g mol^{-1}; **RMN de ^{1}H** (200 MHz, $CDCl_3$, TMS): 0,89 (t, *J* = 7,2, 3H); 1,40 (sext, *J* = 7,3, 2H); 1,79 (quint, *J* = 7,6, 2H); 2,28 (s, 3H), 2,93 (t, *J* = 7,7, 2H), 7,20 (t, *J* = 7,5, 1H), 7,50 (d, *J* = 8,0, 1H), 7,70 (d, *J* = 7,7, 1H), 7,95 (s, 1H), 9,24 (sl, NO<u>H</u>). **RMN de ^{13}C** (50 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 8,7; 12,3; 13,4; 25,0; 33,9; 112,1; 125,2; 129,0; 135,6; 137,3; 138,8; 155,5. **RMN de ^{125}Te** (127 MHz, PhTeTePh), δ (ppm): 480.



5b

(*E*)-(1-(4-(butiltelanil)fenil)etanona oxima (**5b**). **Aspecto**: Óleo alaranjado; **Rendimento**: 77%; **Fórmula molecular**: $C_{12}H_{17}NOTe$; **Massa molar**: 318,86 g mol^{-1}; **IVTF** (KBr): 1181, 1246, 1464, 1582, 2957, 3059 e 3275 cm^{-1}. **RMN de ^{1}H** (200 MHz, $CDCl_3$, TMS): 0,90 (t, *J* = 7,4, 3H); 1,39 (sext, *J* = 7,7, 2H); 1,79 (quint, *J* = 7,6, 2H); 2,27 (s, 3H), 2,92 (t, *J* = 7,6, 2H), 7,43 (dd, J_A = 8,3 e J_B = 1,7, 2H); 7,69 (dd, J_A = 8,3 e J_B = 1,7, 2H); 9,50 (sl, NO<u>H</u>). **RMN de ^{13}C** (50 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 8,6; 12,2; 13,4; 25,0; 33,8; 113,7; 126,5; 128,5; 137,7; 155,6. **CG-EM** (70 eV), m/z (abundância relativa): 321 (M^+, 39),305 (25), 301 (15), 265 (21), 247 (47), 233 (6), 206 (10), 175 (3), 146 (8), 130 (5), 118 (100), 104 (36), 91 (15), 77 (68), 57 (30), 41 (38).



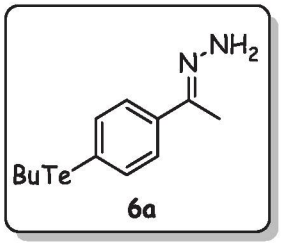
5c

(*E*)-1-(4-((2-hidroxipropil)telanil)fenil)etanona oxima (**5c**). **Aspecto**: Sólido amarelo; **Rendimento**: 63%; **Fórmula molecular**: $C_{10}H_{13}NO_2Te$; **Massa molar**: 306,81 g mol^{-1};

IVTF (KBr): 1080, 1167, 1601, 2854, 3047 e 2957 cm^{-1}; **RMN de ^{1}H** (200 MHz, $CDCl_3$, TMS): 0,91 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,41 (sext, *J* = 7,4 Hz, 2H), 1,81 (quint, *J* = 7,4 Hz, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,94 (t, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,73 (s, 4H). **RMN de ^{13}C** (50 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 8,6, 13,4, 14,8, 25,1, 33,9, 114,6, 127,1, 137,4, 137,6, 157,7. **RMN de ^{125}Te** (127 MHz, PhTeTePh), δ (ppm): 471.

5.2.7. Síntese da teluro-hidrazona (**6a**)

A uma suspensão de teluro-acetofenona (0,4 mmol, 113 mg) e dicloridrato de hidrazina (1,2 mmol, 126 mg) em etanol (1 mL) adicionou-se solução aquosa de AcONa (8,2 mmol, 627 mg dissolvido em 0,4 mL de água destilada). A reação foi mantida sob aquecimento até consumo total do material de partida (cerca de 2 h). O procedimento para obtenção do produto de interesse (*"work up"*) foi o mesmo descrito no item 5.2.6.

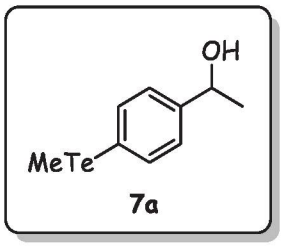


6a

(*E*)-(1-(4-(butiltelanil)fenil)etilideno)hidrazina (**6a**). **Aspecto**: Sólido amarelo; **Rendimento**: 63%; **Fórmula molecular**: $C_{12}H_{18}N_2Te$; **Massa molar**: 317,88 g mol^{-1}; **IVTF** (KBr): 1167, 1489, 1583, 1601, 2870 e 2854 cm^{-1}. **RMN de ^{1}H** (200 MHz, $CDCl_3$, TMS): 0,91 (t, *J* = 7,2, 3H); 1,41 (sext, *J* = 7,4, 2H); 1,81 (quint, *J* = 7,4, 2H); 2,29 (s, 3H), 2,94 (t, *J* = 7,8, 2H), 7,73 (s, 4H). **RMN de ^{13}C** (50 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 8,6; 13,4; 14,8; 25,1; 33,9; 114,6; 127,1; 137,4; 137,6; 157,7.

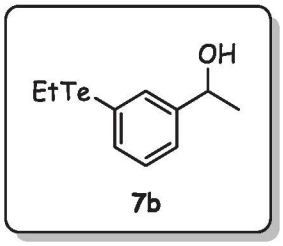
5.2.8. Síntese dos hidróxi-teluretos racêmicos (**7a-g**)

A uma solução da teluro-acetofenona de interesse (1 mmol) em metanol (2 mL) adicionou-se $NaBH_4$ (1,5 mmol) a 0 ° C. A mistura foi mantida sob agitação durante 1 h, e, em seguida, adicionou-se solução saturada de NH_4Cl (2 mL). O solvente foi removido sob pressão reduzida, a fase aquosa extraída com CH_2Cl_2 (3 x 10 mL), a fase orgânica foi seca com Na_2SO_4, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. As purificações foram realizadas por cromatografia flash em sílica gel (Hexano/AcOEt 20%).



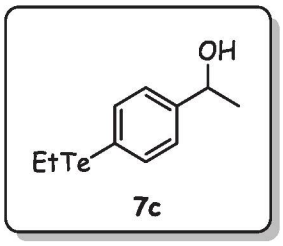
7a

1-(4-(Metiltelanil)fenil)etanol (**7a**). **Aspecto:** Óleo amarelo claro. **Rendimento:** 89%. **Fórmula molecular**: $C_9H_{12}OTe$. **Massa molar**: 263,79 g mol^{-1}. ***Rf*** (Hexano/AcOEt 20%): 0,38. **IVTF** (KBr): 764, 750, 1275, 2969, 3324 cm^{-1}. **RMN de ^{1}H** ($CDCl_3$, 300,13 MHz): 1,48 (d, 3H, J_{HH} = 6,5 Hz), 1,65 (t, 2H, J_{HH} = 7,6 Hz), 2,89 (q, 2H, J_{HH} = 7,6 Hz), 4,84 (q, 1H, J_{HH} = 6,5 Hz), 7,18 (t, 2H, J_{HH} = 7,6 Hz), 7,61 (m, 1H), 7,72 (s, 1H). **RMN de ^{13}C** ($CDCl_3$, 75,5 MHz): 0,5, 17,3, 70,1, 111,8, 124,6, 129,1, 135,2, 137,2, 146,6.



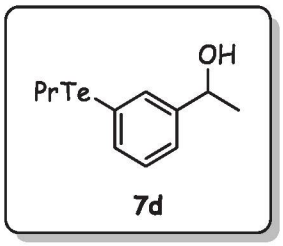
7b

1-(3-(Etiltelanil)fenil)etanol (**7b**). **Aspecto**: Óleo amarelo claro. **Rendimento**: 89%. ***Rf*** (Hexano/AcOEt 20%): 0,38. **Fórmula molecular**: $C_{10}H_{14}OTe$. **Massa molar**: 277,81 g mol^{-1}. **IVTF** (KBr): 764, 750, 1275, 2969 e 3324 cm^{-1}. **RMN de ^{1}H** ($CDCl_3$, 300,13 MHz): 1,48 (d, 3H, J_{HH} = 6,5 Hz), 1,65 (t, 2H, J_{HH} = 7,6 Hz), 2,89 (q, 2H, J_{HH} = 7,6 Hz), 4,84 (q, 1H, J_{HH} = 6,5 Hz), 7,18 (t, 2H, J_{HH} = 7,6 Hz), 7,61 (m, 1H), 7,72 (s, 1H). **RMN de ^{13}C** ($CDCl_3$, 75,5 MHz): 0,5, 17,3, 70,1, 111,8, 124,6, 129,1, 135,2, 137,2, 146,6.



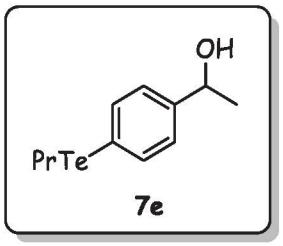
7c

1-(4-(Etiltelanil)fenil)etanol (**7c**). **Aspecto**: Óleo amarelo claro. **Rendimento**: 92%. ***Rf*** (Hexano/AcOEt 20%): 0,36. **Fórmula molecular**: $C_{10}H_{14}OTe$. **Massa molar**: 277,81 g mol^{-1}. **IVTF** (KBr): 764, 750, 1275, 2970 e 3324 cm^{-1}. **RMN de ^{1}H** ($CDCl_3$, 300,13 MHz): 1,48 (d, 3H, J_{HH} = 6,5 Hz), 1,65 (t, 2H, J_{HH} = 6,5 Hz), 1,92 (sl, 1H), 2,87 (q, 2H, J_{HH} = 7,6 Hz), 4,87 (q, 1H, J_{HH} = 7,6 Hz), 7,21 (dd, 2H, ^{J} = 8,0 Hz, ^{J} = 1,9 Hz), 7,70 (dd, 2H, ^{J} = 8,0 Hz, ^{J} = 1,9 Hz). **RMN de ^{13}C** ($CDCl_3$, 75,5 MHz): 0,6, 17,4, 25,2, 70,1, 110,3, 126,3, 138,6, 145,3.



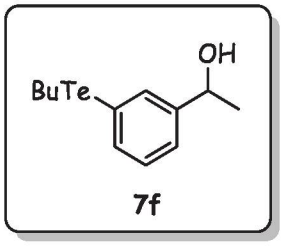
7d

1-(3-(Propiltelanil)fenil)etanol (**7d**). **Aspecto:** Óleo amarelo. **Rendimento**: 79%. **Fórmula molecular**: $C_{11}H_{16}OTe$. **Massa molar**: 291,84 g mol^{-1}. ***Rf*** (Hexano/AcOEt 20%): 0,50. **IVTF** (KBr): 764, 750, 1274, 2959 e 3323 cm^{-1}. **RMN de ^{1}H** ($CDCl_3$, 300,13 MHz): 0,99 (t, 3H, J_{HH} = 7,4 Hz), 1,47 (d, 3H, J_{HH} = 6,5), 1,82 (sext, 2H, J_{HH} = 7,4 Hz), 1,94 (bs, OH), 2,90 (t, 2H, J_{HH} = 7,4 Hz), 4,84 (q, 1H, J_{HH} = 6,5 Hz), 7,17 (m, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,71 (m, 1H). **RMN de ^{13}C** ($CDCl_3$, 75,5 MHz): 11,2, 16,6, 25,0, 25,1, 70,0, 111,9, 124,5, 129,1, 135,1, 137,1, 146,6.



7e

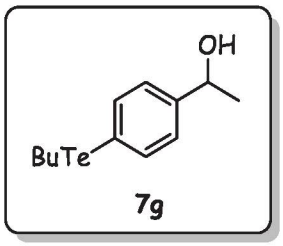
1-(4-(Propiltelanil)fenil)etanol (**7e**). **Aspecto:** Óleo amarelo. **Rendimento**: 70%. **Fórmula molecular**: $C_{11}H_{16}OTe$. **Massa molar**: 291,84 g mol^{-1}. ***Rf*** (Hexano/AcOEt 20%): 0,45. **IVTF** (KBr): 764, 750, 1274, 2959 e 3324 cm^{-1}. **RMN de ^{1}H** ($CDCl_3$, 300,13 MHz): 0,98 (t, 3H, J_{HH} = 7,2 Hz), 1,47 (d, 3H, J_{HH} = 6,5 Hz), 1,80 (sext, 2H, J_{HH} = 7,2 Hz), 1,93 (bs, OH), 2,87 (t, 2H, J_{HH} = 7,2 Hz), 4,86 (q, 1H, J_{HH} = 6,5 Hz), 7,20 (dd, 2H, ^{J} = 8,2 Hz, ^{J} = 1,9 Hz), 7,68 (dd, 2H, ^{J} = 8,2 Hz, ^{J} = 1,9 Hz). **RMN de ^{13}C** ($CDCl_3$, 75,5 MHz): 11,3, 16,6, 25,1, 25,2, 70,1, 110,4, 126,2, 138,5, 145,2.



7f

1-(3-(Butiltelanil)fenil)etanol (**7f**). **Aspecto:** Óleo amarelo claro. **Rendimento**: 35%. **Fórmula molecular**: $C_{12}H_{18}OTe$. **Massa molar**: 205,87 g mol^{-1}. ***Rf*** (Hexano/AcOEt 20%): 0,56. **IVTF** (KBr): 698, 1267, 1260, 2956 e 3334 cm^{-1}. **RMN de ^{1}H** ($CDCl_3$, 300,13 MHz): 0,90 (t, 3H, J_{HH} = 7,3 Hz), 1,39 (M, 2h), 1,47 (d, 3H, J_{HH} = 6,3), 2,04 (bs, 1H), 2,91 (t, 2H, J_{HH} = 7,7 Hz), 4,83 (q, 1H, J_{HH} = 6,3 Hz), 7,17 (t, 2H, J_{HH} = 7,4 Hz), 7,59 (m, 1H),

7,70 (s, 1H). **RMN de ^{13}C** ($CDCl_3$, 75,5 MHz): 8,5, 13,4, 25,0, 25,1, 33,9, 112,0, 124,5, 129,1, 135,0, 146,6.

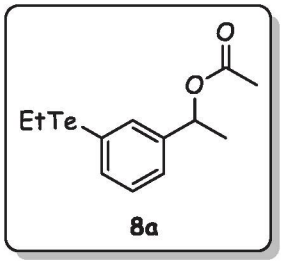


7g

1-(4-(Butiltelanil)fenil)etanol (**7g**). **Aspecto:** Óleo amarelo claro. **Rendimento**: 89%. **Fórmula molecular**: $C_{12}H_{18}OTe$. **Massa molar**: 205,87 g mol^{-1}. ***Rf*** (Hexano/AcOEt 10%): 0,22. **IVTF** (KBr): 764, 1010, 1261, 2958 e 3336 cm^{-1}. **RMN de ^1H** ($CDCl_3$, 300,13 MHz): 0,89 (t, 3H, J_{HH} = 7,2 Hz), 1,39 (m, 2H), 1,47 (d, 3H, J_{HH} = 6,5), 1,78 (m, 2H), 2,89 (t, 2H, J_{HH} = 7,5 Hz), 4,85 (q, 1H, J_{HH} = 6,5 Hz), 7,19 (dd, 2H, ^{J} = 8,3 Hz, ^{J} = 1,8 Hz), 7,68 (dd, 2H, , ^{J} = 8,3 Hz, ^{J} = 1,8 Hz). **RMN de ^{13}C** ($CDCl_3$, 75,5 MHz): 8,5, 13,4, 25,0, 25,1, 33,9, 70,1, 110,5, 126,2, 138,4, 145,2.

5.2.9. *Síntese dos ésteres* (**8a-d**) *e amidas* (**9a-f**)

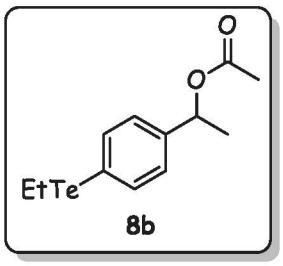
A uma solução de hidróxi-telureto (item 5.2.8) ou amina (item 5.2.5) (0,16 mmol) em CH_2Cl_2 anidro (2 mL) foram adicionados Et_3N (0,48 mmol, 67 µL), DMAP (0,05 mmol, 6 mg) e Ac_2O (0,32 mmol, 30 µL) sob atmosfera de nitrogênio. A reação foi mantida sob agitação a 30°C durante 2 h. Em seguida, adicionou-se água destilada (2 mL) e a fase aquosa foi extraída com CH_2Cl_2 (3 x 10 mL). A fase orgânica foi seca com Na_2SO_4, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. As purificações foram realizadas por cromatografia *flash* em sílica gel (Hexano/AcOEt 20%).



8a

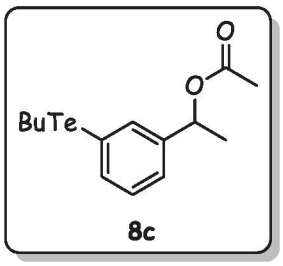
Acetato de 1-(3-(etiltelanil)fenil)etila (**8a**). **Aspecto:** Óleo amarelo. **Rendimento**: 74%. **Fórmula molecular**: $C_{12}H_{16}O_2Te$. **Massa molar**: 319,85 g mol^{-1}. ***Rf*** (Hexano/AcOEt 20%): 0,85. **RMN de ^1H** ($CDCl_3$, 300,13 MHz): 1,51 (d, 3H, J_{HH} = 6,4 Hz), 1,57 (bs, 1H), 1,66 (t, 3H, J_{HH} = 7,6 Hz), 2,07 (s, 3H), 2,90 (q, 2H, J_{HH} = 7,6 Hz), 5,82 (q, 1H, J_{HH} = 6,4

Hz), 7,18 (m, 2H), 7,62 (m, 1H), 7,69 (s, 1H). **RMN de ^{13}C** ($CDCl_3$, 75,5 MHz): 0,6, 17,3, 21,3, 22,2, 71,9, 111,8, 125,3, 129,1, 135,8, 137,6, 142,5, 170,2.



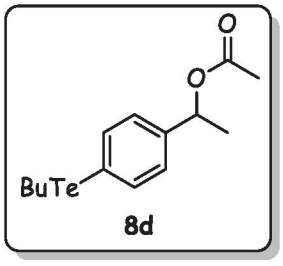
8b

Acetato de 1-(4-(etiltelanil)fenil)etila (**8b**). **Aspecto:** Óleo amarelo. **Rendimento**: 76%. **Fórmula molecular**: $C_{12}H_{16}O_2Te$. **Massa molar**: 319,85 g mol^{-1}. ***Rf*** (Hexano/AcOEt 20%): 0,44. **RMN de ^{1}H** ($CDCl_3$, 300,13 MHz): 1,51 (d, 2H, J_{HH} = 6,6), 1,65 (t, 3H, J_{HH} = 7,6), 2,07 (s, 3H), 2,88 (q, 2H, J_{HH} = 7,6), 5,84 (q, 1H, J_{HH} = 7,6), 7,18 (dd, 2H, ^{J} = 8,2, ^{J} = 1,8), 7,69 (dd, 2H, ^{J} = 8,2, ^{J} = 1,8). **RMN de ^{13}C** ($CDCl_3$, 75,5 MHz): 0,7, 15,5, 21,5, 72,1, 111,1, 127,0, 138,6, 141,3, 170,4.



8c

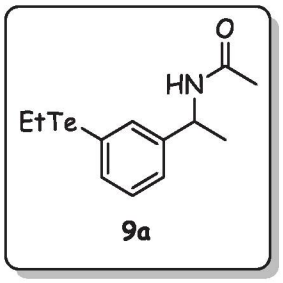
Acetato de 1-(3-(butiltelanil)fenil)etila (**8c**). **Aspecto:** Óleo amarelo. **Rendimento**: 94%. **Fórmula molecular**: $C_{14}H_{20}O_2Te$. **Massa molar**: 347,90 g mol^{-1}. ***Rf*** (Hexano/AcOEt 20%): 0,73. **RMN de ^{1}H** ($CDCl_3$, 300,13 MHz): 0,90 (t, 3H, J_{HH} = 7,3 Hz), 1,39 (m, 2H), 1,51 (d, 3H, 3H, J_{HH} = 6,5 Hz), 1,54 (bs, 1H), 2,07 (s, 3H), 2,91 (t, 2H, J_{HH} = 7,6 Hz), 5,82 (q, 1H, J_{HH} = 6,5 Hz), 7,17 (m, 2H), 7,61 (m, 1H), 7,68 (s, 1H). **RMN de ^{13}C** ($CDCl_3$, 75,5 MHz): 8,5, 13,4, 21,3, 22,2, 25,0, 33,8, 71,9, 112,0, 125,2, 129,1, 135,6, 137,4, 142,4, 170.



8d

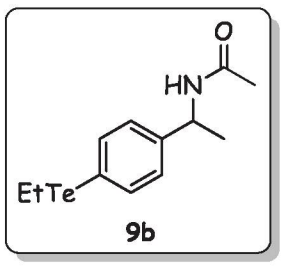
Acetato de 1-(4-(butiltelanil)fenil)etila (**8d**). **Aspecto:** Óleo amarelo. **Rendimento**: 37%. **Fórmula molecular**: $C_{16}H_{20}O_2Te$. **Massa molar**: 347,90 g mol^{-1}. ***Rf*** (Hexano/AcOEt

10%): 0,53. **RMN de ^{1}H** ($CDCl_3$, 300,13 MHz): 0,90 (t, 3H, J_{HH} = 7,3), 1,39 (m, 2H), 1,52 (d, 3H, J_{HH} = 6,8), 1,78 (m, 2H), 2,07 (s, 3H), 2,89 (t, 2H, J_{HH} = 7,8), 5,84 (q, 1H, J_{HH} = 6,8), 7,17 (dd, 2H, ^{J} = 8,0, ^{J} = 1,8), 7,67 (dd, 2H, ^{J} = 8,0, ^{J} = 1,8). **RMN de ^{13}C** ($CDCl_3$, 75,5 MHz): 8,5, 13,4, 21,4, 22,1, 25,0, 33,9, 72,0, 111,3, 126,9, 138,2, 141,0, 170,3.



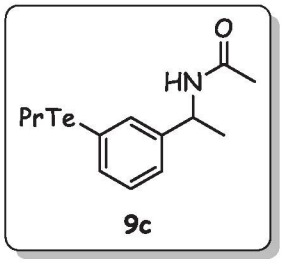
9a

N-(1-(3-(etiltelanil)fenil)etil)acetamida (**9a**). **Aspecto**: Óleo alaranjado claro. **Rendimento**: 54%. **Fórmula molecular**: $C_{12}H_{17}NOTe$. **Massa molar**: 318,86 g mol^{-1}. ***Rf*** (AcOEt 100%): 0,44. **RMN de ^{1}H** ($CDCl_3$, 300,13 MHz): 1,47 (d, 3H, J_{HH} = 6,9 Hz), 1,65 (t, 3H, J_{HH} = 7,6 Hz), 1,99 (s, 3H), 2,89 (q, 2H, J_{HH} = 7,6 Hz), 5,08 (quint, 1H, J_{HH} = 7,4 Hz), 5,70 (sl, NH), 7,16 (m, 1H), 7,19 (m, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,65 (m, 1H). **RMN de ^{13}C** ($CDCl_3$, 75,5 MHz): 0,6, 17,3, 21,7, 23,4, 48,5, 112,1, 125,5, 129,3, 136,0, 137,1, 144,0, 169,3.



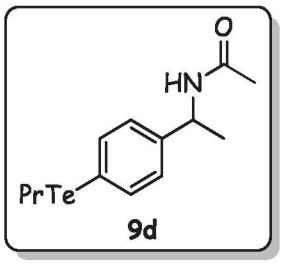
9b

N-(1-(4-(etiltelanil)fenil)etil)acetamida (**9b**). **Aspecto**: Óleo amarelo. **Rendimento**: 51%. **Fórmula molecular**: $C_{12}H_{17}NOTe$. **Massa molar**: 318,86 g mol^{-1}. ***Rf*** (AcOEt 100%): 0,42. **RMN de ^{1}H** ($CDCl_3$, 300,13 MHz): 1,45 (d, 3H, J_{HH} = 7,4 Hz), 1,97 (s, 3H), 2,86 (q, 2H, J_{HH} = 7,6 Hz), 5,09 (quint, 1H, J_{HH} = 7,4 Hz), 5,80 (bs, NH), 7,15 (dd, 2H, ^{J} = 8,3 Hz, ^{J} = 1,9 Hz), 7,67 (dd, 2H, ^{J} = 8,3 Hz, ^{J} = 1,9 Hz); **RMN de ^{13}C** ($CDCl_3$, 75,5 MHz): 0,6, 17,4, 21,7, 23,4, 48,5, 110,2, 127,0, 138,7, 142,7, 169,1.



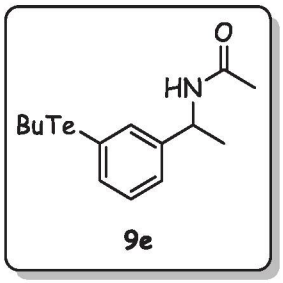
9c

N-(1-(3-(propiltelanil)fenil)etil)acetamida (**9c**). **Aspecto**: Óleo amarelo. **Rendimento**: 36%. **Fórmula molecular**: $C_{13}H_{19}NOTe$. **Massa molar**: 332,89 g mol^{-1}. ***Rf*** (AcOEt 100%): 0,54. **RMN de ^{1}H** ($CDCl_3$, 300,13 MHz): 0,98 (t, 3H, J_{HH} = 7,3 Hz), 1,46 (d, 3H, J_{HH} = 7,0 Hz), 1,81 (q, 2H, J_{HH} = 7,3 Hz), 1,98 (s, 3H), 2,89 (t, 2H, J_{HH} = 7,3 Hz), 5,07 (quint, 1H, J_{HH} = 7,0 Hz), 5,69 (bs, NH), 7,15 (m, 1H), 7,19 (m, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,64 (m, 1H). **RMN de ^{13}C** ($CDCl_3$, 75,5 MHz): 11,4, 16,6, 21,7, 23,4, 25,0, 48,5, 112,2, 125,4, 129,3, 135,8, 137,0, 143,9, 161,2.



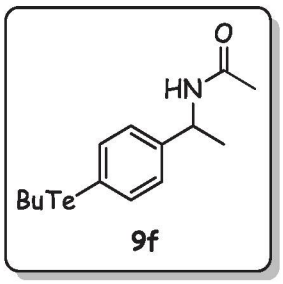
9d

N-(1-(4-(propiltelanil)fenil)etil)acetamida (**9d**). **Aspecto**: Óleo amarelo. **Rendimento**: 59%. **Fórmula molecular**: $C_{13}H_{19}NOTe$. **Massa molar**: 332,89 g mol^{-1}. ***Rf*** (AcOEt 100%): 0,59. **RMN de ^{1}H** ($CDCl_3$, 300,13 MHz): 0,98 (t, 3H, J_{HH} = 7,3 Hz), 1,45 (d, 3H, J_{HH} = 6,9 Hz), 1,79 (q, 2H, J_{HH} = 7,3 Hz), 1,97 (s, 3H), 2,86 (t, 2H, J_{HH} = 7,4 Hz), 5,08 (quint, 1H, J_{HH} = 7,4 Hz), 5,83 (bs, NH), 7,13 (dd, 2H, ^{J} = 8,3 Hz, ^{J} = 1,8 Hz), 7,66 (dd, 2H, ^{J} = 8,3 Hz, ^{J} = 1,8 Hz); **RMN de ^{13}C** ($CDCl_3$, 75,5 MHz): 11,2, 16,6, 21,6, 23,4, 25,0, 48,4, 110,3, 127,0, 138,6, 142,6, 169,0.



9e

N-(1-(3-(butiltelanil)fenil)etil)acetamida (**9e**). **Aspecto**: Óleo amarelo claro. **Rendimento**: 70%. **Fórmula molecular**: $C_{14}H_{21}NOTe$. **Massa molar**: 346,92 g mol^{-1}. ***Rf*** (AcOEt 100%): 0,47. **RMN de ^{1}H** ($CDCl_3$, 300,13 MHz): 0,89 (t, 3H, J_{HH} = 7,3 Hz), 1,39 (sext, 2H, J_{HH} = 7,3 Hz), 1,46 (d, 3H, J_{HH} = 6,9 Hz), 1,98 (s, 3H), 2,91 (t, 2H, J_{HH} = 7,3 Hz), 5,07 (quint, 1H, J_{HH} = 6,9 Hz), 5,72 (bs, NH), 7,15 (m, 1H), 7,19 (m, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,64 (m, 1H). **RMN de ^{13}C** ($CDCl_3$, 75,5 MHz): 8,6, 13,4, 21,7, 23,4, 25,0, 33,8, 48,5, 112,3, 125,4, 129,3, 135,7, 136,9, 143,9, 169,0.



9f

N-(1-(4-(butiltelanil)fenil)etil)acetamida (**9f**). **Aspecto**: Óleo amarelo. **Rendimento**: 80%. **Fórmula molecular**: $C_{14}H_{21}NOTe$. **Massa molar**: 346,92 g mol^{-1}. ***Rf*** (AcOEt 100%): 0,48. **RMN de ^{1}H** ($CDCl_3$, 300,13 MHz): 0,89 (t, 3H, J_{HH} = 7,3 Hz), 1,38 (sext, 2H, J_{HH} = 7,5 Hz), 1,45 (d, 3H, J_{HH} = 6,9 Hz), 1,96 (s, 3H), 2,88 (t, 2H, J_{HH} = 7,5 Hz), 5,08 (quint, 1H, J_{HH} = 7,3 Hz), 5,85 (bs, NH), 7,13 (dd, 2H, ^{J} = 8,2 Hz, ^{J} = 1,8 Hz), 7,65 (dd, 2H, ^{J} = 8,2 Hz, ^{J} = 1,8 Hz). **RMN de ^{13}C** ($CDCl_3$, 75,5 MHz): 8,5, 13,4, 21,7, 23,4, 25,0, 33,9, 48,5, 110,4, 127,0, 138,5, 142,6, 169,1.

5.3. PROTOCOLOS DOS ENSAIOS DE ATIVIDADE BIOLÓGICA

5.3.1. Avaliação da atividade antioxidante

5.3.1.1. Método de sequestro do radical DPPH

Solução metanólica de DPPH• (100 µL, 130 µM) foi adicionada a solução metanólica das amostras (100 µL) em diferentes concentrações. As soluções foram mantidas sob proteção de fontes de luz por 30 min, e em seguida, a leitura da absorbância em 517 nm foi realizada. A porcentagem de inibição do DPPH• foi calculada pela equação:

$$I_{\%\ DPPH} = (A_0 - A_1 / A_0) \times 100$$

Sendo, A_0 o valor da absorbância da solução de $DPPH^{\bullet}$ e A_1 da solução de $DPPH^{\bullet}$ na presença das amostras. Os ensaios foram realizados em triplicata e valores de IC_{50} foram estimados por regressão linear, sendo que, quanto menor o valor obtido, maior a atividade.[146]

5.3.1.2. Método $ABTS^{\bullet+}$

[146] El Massry, K. F.; El Ghorab, A. H.; Farouk, A. *Food Chemistry*, **2002**, *79*, 331-336.

O radical $ABTS^{\bullet+}$ foi gerado por meio da mistura de soluções aquosas do ácido 2,2'-azino-bis-(3-etilbenzotiazolin)-6-sulfônico (ABTS, 5 mL, 7 mmol L^{-1}) e persulfato de potássio (0,88 mL, 140 mmol L^{-1}). Após 16 h, à temperatura ambiente e protegida da luz, a solução de $ABTS^{\bullet+}$ foi dissolvida em etanol até se obter a absorbância de 0,70 ± 0,05 a 734 nm. Em seguida, foram adicionados 7 µL das soluções etanólicas das substâncias **LQ06-12**, **LQ26-29**, **LQ37** e **LQ47** em diferentes concentrações e, após 6 min, realizou-se a leitura da absorbância em 734 nm. Os resultados foram expressos em TEAC (atividade antioxidante equivalente ao Trolox, mmol TEAC g^{-1} de amostra), a partir da preparação de uma curva de calibração com soluções etanólicas de Trolox em diferentes concentrações (20-600 µmol L^{-1}). Todos os ensaios foram realizados em triplicada. [147]

5.3.1.3. Método FRAP

A solução do reagente FRAP (180 µL) foi preparada por meio da mistura de tampão de acetato de sódio (0,3 mmol L^{-1}, pH 3,6), solução de $FeCl_3$ (20 mmol L^{-1}) e tripiridiltriazina (10 mmol L^{-1}) em proporção 10: 1: 1 (v/v/v). Em seguida, foram adicionados 30 µL das soluções etanólicas das substâncias **LQ06-12**, **LQ26-29**, **LQ37** e **LQ47** em diferentes concentrações. A mistura foi incubada a 37 °C durante 40 min e a absorbância determinada em 593 nm. Os resultados foram expressos em TEAC (atividade antioxidante equivalente ao Trolox, mmol TEAC g^{-1} de amostra). Soluções etanólicas de Trolox em diferentes concentrações (100-1000 µmol L^{-1}) foram utilizadas para preparação da curva de calibração. Todos os ensaios foram realizados em triplicada.[148]

5.3.1.4. Ensaio de citotoxicidade

A citotoxicidade foi avaliada por meio do ensaio de viabilidade celular do vermelho neutro em linhagens celulares de fibroblastos de camundongo (L929). Para tanto, uma suspensão contendo 2,5 x 10^5 células mL^{-1} foi distribuída em microplacas de 96 poços que foram incubadas a 37 °C sob atmosfera com 5% de CO_2 durante 24 h. Em seguida, as células foram tratadas com soluções de diferentes concentrações das substâncias **LQ06-12**, **LQ26-29**, **LQ37** e **LQ47** em DMSO (1,5% v/v) e novamente incubadas. Após 24 h, adicionou-se solução estoque do corante vermelho neutro (50 mg mL^{-1}, 200 µL).

---

[147] Re, R.; Pellegrini, N.; Proteggente, A.; Pannala, A.; Yang, M.; Rice-Evans, C. *Free Radic Biol Med*, **1999**, *26*, 1231-1237.
[148] Benzie, I. F. F.; Strain, J. J. *Analytical Biochemistry*, **1996**, *239*, 70-76.

Após 3 h, as células foram lavadas com solução tampão fosfato-salina (PBS), seguida de lavagem com solução de $CaCl_2$ em formaldeído (1% de $CaCl_2$ em formaldeído 0,5%). Em seguida, adicionou-se solução de 1% ácido acético em etanol (200 µL). A placa foi agitada durante 15 min e a absorbância determinada em 540 nm. A porcentagem de células viáveis foi calculada em relação ao controle para determinação da concentração citotóxica para 50% das células (CC_{50}). [149]

5.3.2. Avaliação da atividade leishmanicida

5.3.2.1. Células e parasitas

Formas promastigotas de *Leishmania amazonensis* (cepa WHOM/BR/75/JOSEFA), originalmente isoladas de pacientes com leishmaniose cutânea-difusa de C.A. Cuba-Cuba (Universidade de Brasília, Brasil), foram mantidas em meio Warren pH 7,0 (infusão de cérebro e coração, hemina, ácido fólico) suplementado com 10% de soro fetal bovino (SFB) a 25 °C. Formas amastigotas foram mantidas em meio Schneider pH 4,6 (Sigma, St Louis, MO, USA,) suplementado com 20% de SFB a 32 °C. Os macrófagos foram coletados da cavidade peritoneal de camundongos BALB/c fêmeas pela lavagem com PBS suplementado com 3% de SFB. Os procedimentos utilizando animais foram aprovados pela Comissão de Ética da Universidade Estadual de Maringá sob o número 1323011116/2017.

5.3.2.2. Atividade *in vitro* frente a promastigotas extracelulares de *L. amazonensis*

Formas promastigotas (1 x 10^6 células mL^{-1}), com cultivo de 48 h, foram adicionadas em microplacas de 96 poços, na presença e ausência de diferentes concentrações das substâncias **LQ06-12**, **LQ26-29**, **LQ37** e **LQ47** e incubadas a 25 °C durante 72 h. Após esse período, as células foram incubadas com 2,3-bis(2-metoxi-4-nitro-5-sulfofenil)-2*H*-tetrazólio-5-carboxanilida (XTT, 0,5 mg mL^{-1}) e metanossulfonato de fenazina (PMS, 0,06 mg mL^{-1}) durante 4 h a 25 °C. A leitura da absorbância foi realizada em 450 nm e a porcentagem de células viáveis foi calculada em relação ao controle para determinar a concentração que inibe 50 % dos protozoários (IC_{50}).

5.3.2.3. Ensaio de citotoxicidade em macrófagos não-infectados[150]

---

[149] Borenfreund, E.; Puerner, J. A. *Toxicol Lett*, **1985**, *24*, 119-124.
[150] Mossmann, T. *J. Immunol. Methods.*, **1983**, *65*, 55 – 63.

Macrófagos da linhagem celular J774A1 (5 x 10^5 células mL^{-1}) foram adicionados em microplacas de 96 poços em meio RPMI 1640 (Roswell Park Memorial Institute) suplementado com 10% de SFB e incubados durante 24 h. Após esse período, soluções das substâncias **LQ06-12**, **LQ26-29**, **LQ37** e **LQ47** em diferentes concentrações foram adicionadas e as placas incubadas durante 48 h a 37 °C em atmosfera com 5% de CO_2. Após esse período, as células foram incubadas na presença de MTT (2 mg mL^{-1}), na ausência de luz, a 37 °C e atmosfera com 5% de CO_2 durante 4 h. A leitura da absorbância foi realizada em 570 nm e a porcentagem de células viáveis foi calculada em relação ao controle para determinar a concentração citotóxica para 50% das células (CC_{50}).

5.3.2.4. Atividade *in vitro* frente a amastigotas intracelulares de *L. amazonensis*

Uma suspensão de macrófagos (5 x 10^5 células mL^{-1}), coletados de acordo com o item 5.3.1., foi adicionada em microplacas de 24 poços em meio RPMI 1640 suplementado com 10% de SFB, e incubados durante 2h a 37 °C em estufa com 5% de CO_2. Os macrófagos foram infectados com as formas promastigotas de *L. amazonensis* na proporção de 7:1 (parasita:macrófago). Após 4 h a 34 °C em estufa com 5% de CO_2, as placas foram lavadas com meio RPMI 1640 para remoção dos parasitas não-interiorizados. Em seguida, os macrófagos infectados foram tratados com diferentes concentrações das substâncias **LQ06-12**, **LQ26-29**, **LQ37** e **LQ47**. A porcentagem de macrófagos infectados foi determinada após 48 h por meio da adição de corante Giemsa, seguido da contagem do número de amastigotas por macrófago em microscópio óptico.

5.4. REAÇÕES ENZIMÁTICAS

5.4.1. Resolução cinética enzimática mediada por lipase

A uma suspensão do hidróxi-telureto (*RS*)-**7g** (0,11 mmol, 30 mg) e CAL-B (30 mg) em THF anidro (1,1 mL) adicionou-se acetato de vinila (28 mL, 0,33 mmol) sob atmosfera de nitrogênio. A reação foi mantida a 30 °C e a 250 rpm durante 6 h, quando então, a enzima foi filtrada e lavada com CH_2Cl_2 (3 x 5 mL). O solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o bruto reacional analisado por RMN de ^1H para determinação da taxa de conversão. Em seguida, a mistura foi purificada por cromatografia *flash* em

sílica gel (Hexano/AcOEt 20%), fornecendo (*R*)-(+)-acetato [35% de rendimento isolado e ee = 86%, $[\alpha]^{20}_D$ = +79.9 (c = 1,0, $CHCl_3$)] e (*S*)-(-)-álcool [25% de rendimento isolado e ee >99%, $[\alpha]^{20}_D$ = -22.6 (c = 0,5, $CHCl_3$)].

5.4.2. Aminação redutiva catalisada por transaminases

A uma solução da teluro-acetofenona **2c** (25 mmol L^{-1}) em DMSO (12 µL, 2,5% v/v), foram adicionados tampão fosfato 100 mmol L^{-1} pH 7,5 (485 µL, contendo 0,25 mmol L^{-1} de PLP e 1 mmol L^{-1} de isopropilamina) e transaminase (2 mg das TA comerciais e 10 mg das TA expressadas em *E. coli*). A reação foi mantida a 30 °C e 250 rpm durante 24 h, quando NaOH 10 mol L^{-1} (400 µL) foi adicionado. A fase aquosa foi extraída com acetato de etila (3 × 500 µL), as fases orgânicas separadas por centrifugação (90 s, 13000 rpm), combinadas, secas com Na_2SO_4 e analisadas por cromatografia em fase gasosa.

5.4.3. Biorredução catalisada por álcool desidrogenases

5.4.3.1. Biorredução mediada por Ras-ADH

A uma solução da teluro-acetofenona de interesse (25 mmol L^{-1}, **2a-c**, **2e-i**) em DMSO (15 µL, 2,5% v / v), foram adicionados solução tampão Tris-HCl 50 mmol L^{-1} pH 7,5 (420 µL), $NADP^+$ (1 mmol L^{-1}, 60 µL de solução estoque 10 mmol L^{-1}), glicose (50 mmol L^{-1}, 60 µL de solução estoque 500 mmol L^{-1}), glucose desidrogenase (10 U) e Ras-ADH (12 mg). A reação foi mantida a 30 °C e 250 rpm durante 24 h e, após esse período, a fase aquosa foi extraída com acetato de etila (3 x 500 µL). As fases orgânicas foram separadas por centrifugação (2 min, 5700 rpm), combinadas e secas com Na_2SO_4 e analisadas por cromatografia gasosa para determinação das taxas de conversão. (item 5.4.5), Em seguida, as amostras foram derivatizadas de acordo com o item 5.4.4. para a determinação dos valores de excesso enantiomérico (item 5.4.5).

5.4.3.2. Biorredução mediada por LB-ADH

A uma solução da teluro-acetofenona de interesse (25 mmol L^{-1}, **2a-c**, **2e-i**) em *i*-propanol (30 µL, 5% v / v), foram adicionados solução tampão Tris-HCl (50 mmol L^{-1}, pH 7,5, 480 µL), $NADP^+$ (1 mmol L^{-1}, 60 µL de solução estoque 10 mmol L^{-1}), $MgCl_2$ (10 mmol L^{-1}, 60 µL de solução estoque de 100 mmol L^{-1}) e LB-ADH (12 mg). A reação foi mantida a 30 °C e 250 rpm durante 24 h. O procedimento para extração e determinação

das taxas de conversão e excessos enantioméricos foram realizados da mesma maneira descrita no item 5.4.3.1.

5.4.3.3. Biorredução mediada por Sy-ADH, Tes-ADH e ADH-T

A uma solução da teluro-acetofenona de interesse (25 mmol L^{-1}, **2a-c**, **2e-i**) em *i*-propanol (30 µL, 5% v / v), foram adicionados solução tampão Tris-HCl (50 mmol L^{-1}, pH 7,5, 510 µL), $NADP^+$ (1 mmol L^{-1}, 60 µL de solução estoque 10 mmol L^{-1} e Sy-ADH, Tes-ADH ou ADH-T (12 mg). A reação foi mantida a 30 °C e 250 rpm durante 24 h. O procedimento para extração e determinação das taxas de conversão e excessos enantioméricos foram realizados da mesma maneira descrita no item 5.4.3.1.

5.4.3.4. Biorredução mediada por ADH-A

A uma solução das teluro-acetofenonas de interesse (25 mmol L^{-1}, **2a-c**, **2e-i**) em *i*-propanol (30 µL, 5% v / v), foram adicionados solução tampão Tris-HCl (50 mmol L^{-1}, pH 7,5, 510 µL), NAD^+ (1 mmol L^{-1}, 60 µL de solução estoque 10 mmol L^{-1}) e $MgCl_2$ (10 mmol L^{-1}, 60 µL de solução estoque de 100 mmol L^{-1}) e ADH-A (12 mg). A reação foi mantida a 30 °C e 250 rpm durante 24 h. O procedimento para extração e determinação das taxas de conversão e excessos enantioméricos foram realizados da mesma maneira descrita no item 5.4.3.1.

5.4.3.5. Biorredução mediada por evo-1.1.200

A uma solução da teluro-acetofenona de interesse (25 mmol L^{-1}, **2a-c**, **2e-i**) em *i*-propanol (20 µL, 5% v / v), foram adicionados solução tampão Tris-HCl (50 mmol L^{-1}, pH 7,5, 325 µL), NAD^+ (1 mmol L^{-1}, 50 µL de solução estoque 10 mmol L^{-1}) e $MgCl_2$ (10 mmol L^{-1}, 50 µL de solução estoque de 100 mmol L^{-1}) e evo-1.1.200 (10 mg). A reação foi mantida a 30 °C e 250 rpm durante 24 h. O procedimento para extração e determinação das taxas de conversão e excessos enantioméricos foram realizados da mesma maneira descrita no item 5.4.3.1.

5.4.4. Derivatização dos hidróxi-teluretos **7a-g** para determinação do excesso enantiomérico

A uma solução de hidróxi-telureto **7a-g** (aproximadamente 0,015 mmol) em THF anidro (200 µL) foi adicionada gota-a-gota uma solução de *t*-BuLi em pentano 1,9 mmol

L^{-1} (0,195 mmol, 100 µL) a -78 °C sob atmosfera de nitrogênio. A reação foi mantida sob agitação durante 2 h, quando cuidadosamente foi adicionada solução saturada de NaCl (300 µL). A fase aquosa foi extraída com acetato de etila (3 × 250 µL), as fases orgânicas separadas por centrifugação (1 min, 5700 rpm), combinadas, secas com Na_2SO_4, e prontamente analisadas por cromatografia gasosa com fase estacionária quiral para determinação dos excessos enantioméricos (item 5.4.5).

5.4.5. Análises cromatográficas

As análises de cromatografia em fase gasosa para determinação das taxas de conversão das reações enzimáticas foram realizadas em cromatógrafo Agilent 6890A equipado com uma coluna DB-1701 de fase estacionária aquiral (30 m x 0,25 mm, 0,25 m). As programações de temperatura e os tempos de retenção dos padrões cromatográficos estão apresentados na Tabela 9.

Tabela 9. Tempos de retenção dos padrões cromatográficos para determinação da conversão

Cetonas	T_R [min]	Álcoois	T_R [min]	Acetatos	T_R [min]	Aminas	T_R [min]
2e	18,9[a]	(*RS*)-**7a**	18,7[a]	(*RS*)-**8a**	19,6[a]	(*RS*)-**3c**	18,3[a]
2f	19,1[a]	(*RS*)-**7b**	19,1[a]	(*RS*)-**8b**	20,1[a]	(*RS*)-**3d**	18,6[a]
2g	19,6[a]	(*RS*)-**7c**	19,4[a]	(*RS*)-**8c**	21,4[a]	(*RS*)-**3e**	19,3[a]
2h	33,6[b]	(*RS*)-**7d**	33,4[b]	(*RS*)-**8d**	22,0[a]	(*RS*)-**3f**	19,6[a]
2i	20,6[a]	(*RS*)-**7e**	20,4[a]	-	-	(*RS*)-**3a**	20,3[a]
2b	35,5[b]	(*RS*)-**7f**	35,4[b]	-	-	(*RS*)-**3b**	20,7[a]
2c	21,6[a]	(*RS*)-**7g**	21,4[a]	-	-	-	-

Temperatura inicial (°C)/tempo (min)/ rampa (°C/min)/ temperatura (°C)/tempo (min)/ rampa (°C/min)/ temperatura final (°C)/tempo (min). [a] 50/1/10/250/10/10/280/0. [b] 50/1/5/250/10/20/280/0

Para determinação dos excessos enantioméricos foi utilizada a coluna de fase estacionária quiral Chirasil β-Dex (25 m x 0,25 mm, 0,25 µm), após a derivatização dos hidróxi-teluretos opticamente ativos a 1-feniletanol (item 5.4.4). A configuração absoluta foi confirmada por comparação cromatográfica com amostras de (*R*)- e (*S*)-1-feniletanol (Tabela 10).

Tabela 10. Tempos de retenção para determinação dos excessos enantioméricos

Composto	Programação de temperatura[a]	T_R [min] (Configuração absoluta)
1-Feniletanol	110/3/3/160/0/30/200/1	9,1 (*R*) e 9,5 (*S*)

[a] Temperatura inicial (°C)/tempo (min)/ rampa (°C/min)/ temperatura (°C)/tempo (min)/ rampa (°C/min)/ temperatura final (°C)/tempo (min).

5.4.5.1. *Cromatogramas selecionados*

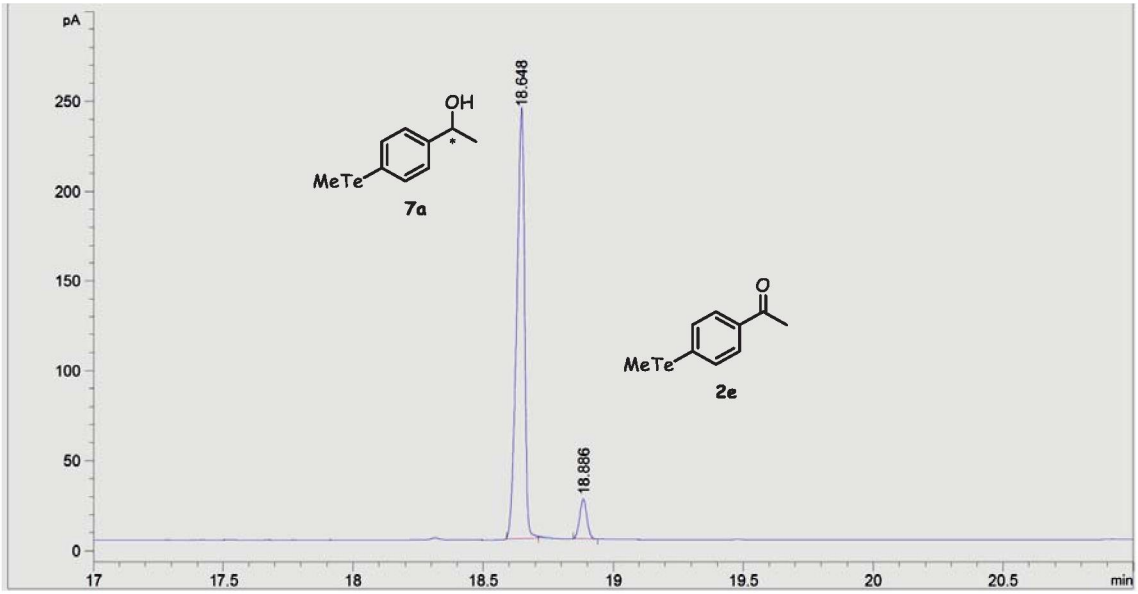


Figura 26. Cromatograma em fase gasosa com coluna de fase estacionária aquiral DB-1701 (30 m x 0,25 mm, 0,25 m) para determinação da conversão de **2e** em **7a** usando Ras-ADH (c = 92%). Programação de temperatura: 50 °C iniciais durante 1 min, seguido de taxa de aquecimento de 10 °C por min até 250 °C durante 10 min, seguido de taxa de 10 °C por min até 280 °C.

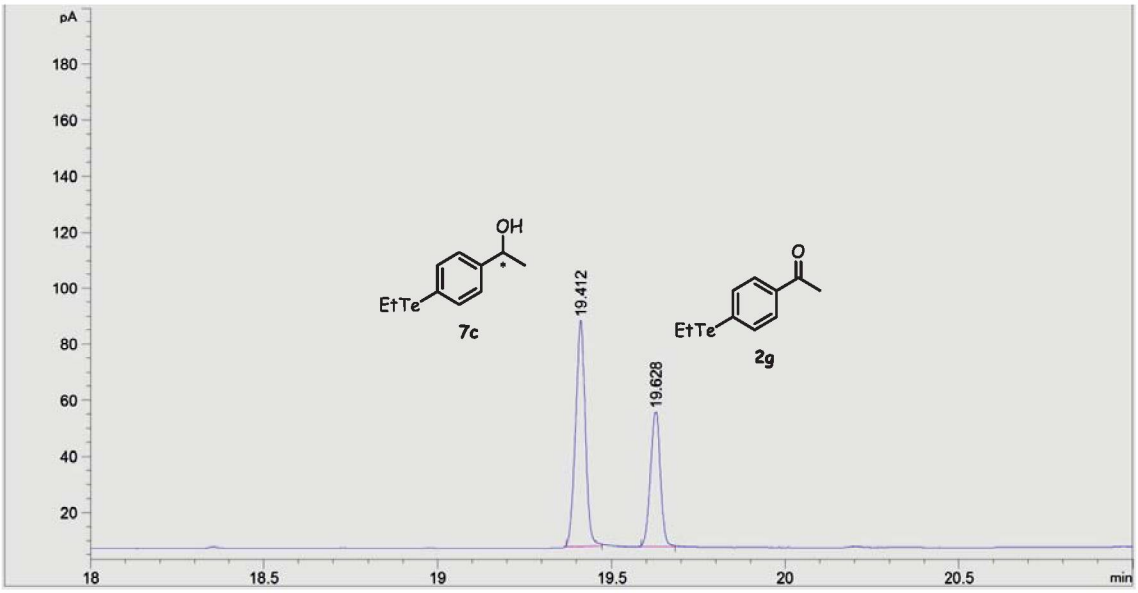


Figura 27. Cromatograma em fase gasosa com coluna de fase estacionária aquiral DB-1701 (30 m x 0,25 mm, 0,25 m) para determinação da conversão de **2g** em **7c** usando Sy-ADH (c = 62%). Programação de temperatura: 50 °C iniciais durante 1 min, seguido de taxa de aquecimento de 10 °C por min até 250 °C durante 10 min, seguido de taxa de 10 °C por min até 280 °C.

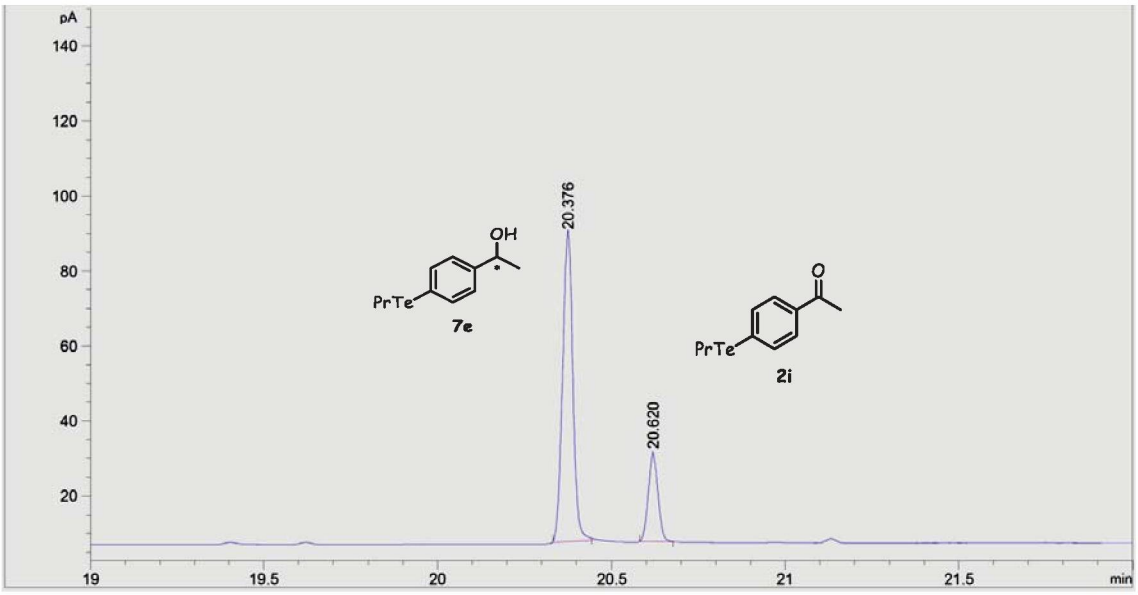


Figura 28. Cromatograma em fase gasosa com coluna de fase estacionária aquiral DB-1701 (30 m x 0,25 mm, 0,25 m) para determinação da conversão de **2i** em **7e** usando LB-ADH (c = 79%). Programação de temperatura: 50 °C iniciais durante 1 min, seguido de taxa de aquecimento de 10 °C por min até 250 °C durante 10 min, seguido de taxa de 10 °C por min até 280 °C.

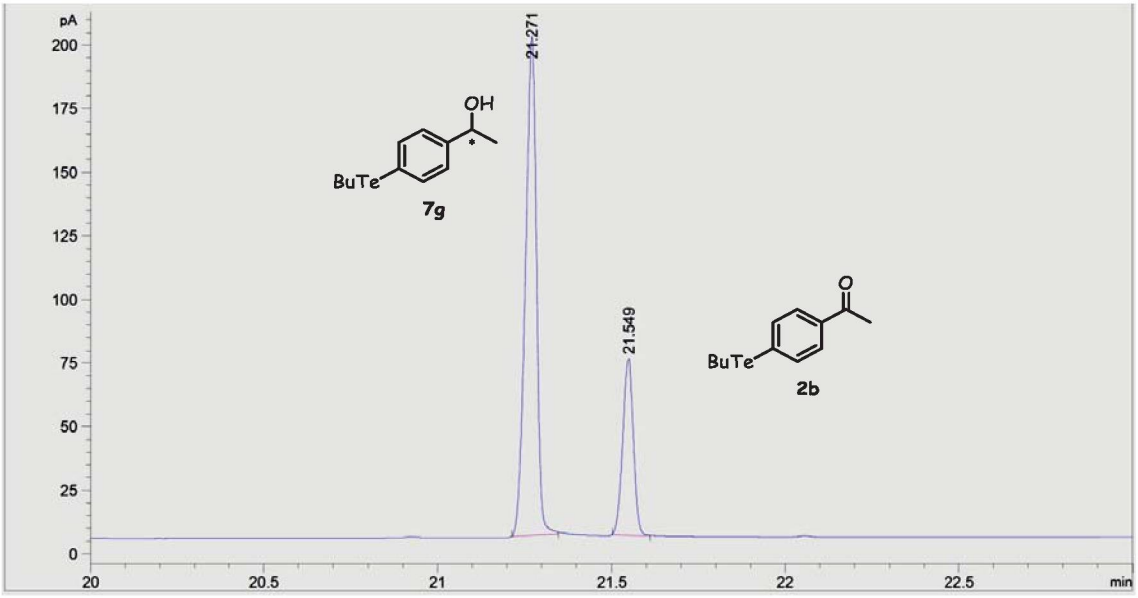


Figura 29. Cromatograma em fase gasosa com coluna de fase estacionária aquiral DB-1701 (30 m x 0,25 mm, 0,25 m) para determinação da conversão de **2b** em **7g** usando ADH-A (c = 74%). Programação de temperatura: 50 °C iniciais durante 1 min, seguido de taxa de aquecimento de 5 °C por min até 250 °C durante 10 min, seguido de taxa de 10 °C por min até 280 °C.

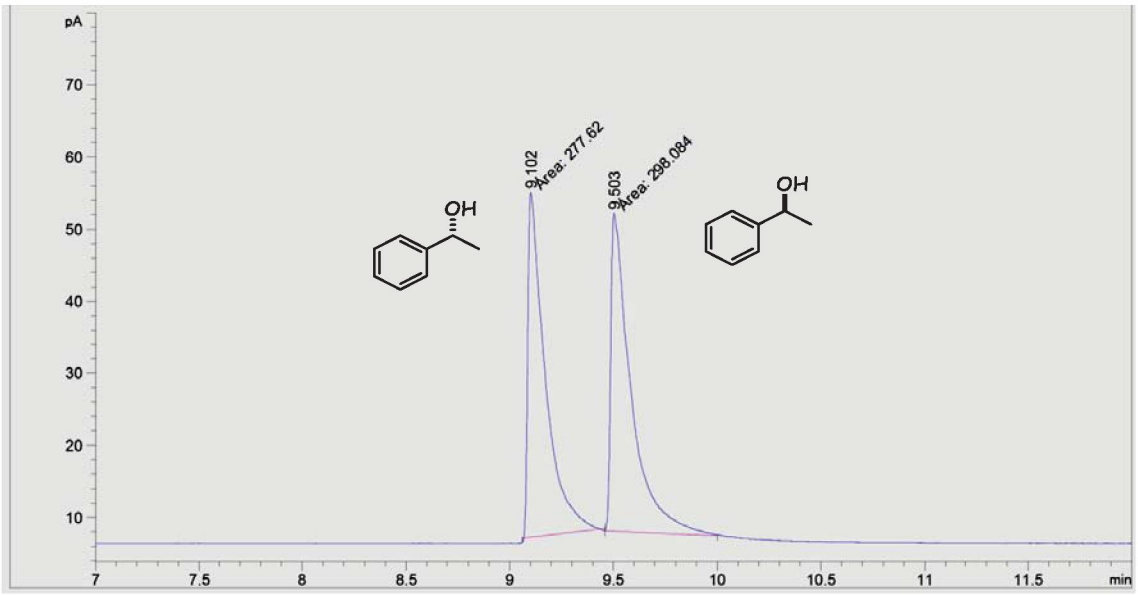


Figura 30. Cromatograma em fase gasosa com coluna de fase estacionária quiral Chirasil β-Dex (25 m x 0,25 mm, 0,25 µm) do padrão racêmico de 1-feniletanol. Programação de temperatura: 110 °C iniciais por 3 min seguido de taxa de aquecimento de 3 °C por min até 160 °C seguido de taxa de 30 °C por min até 200 °C.

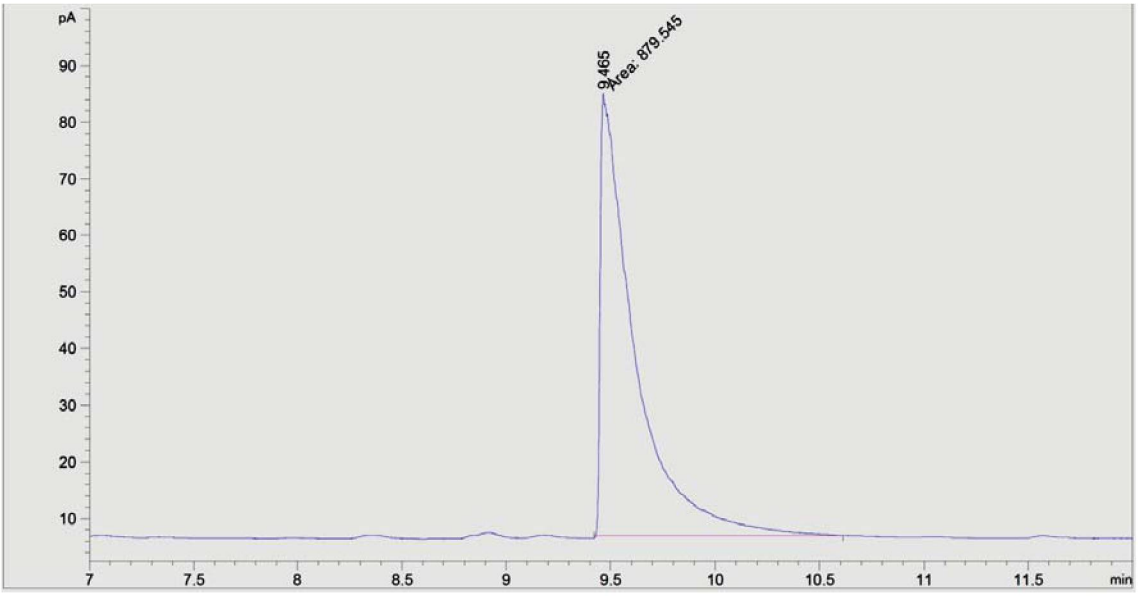


Figura 31. Cromatograma em fase gasosa com coluna de fase estacionária quiral Chirasil β-Dex (25 m x 0,25 mm, 0,25 µm) para determinação do excesso enantiomérico de (*S*)-**7a** mediada por Ras-ADH (ee > 99%). Programação de temperatura: 110 °C iniciais por 3 min seguido de taxa de aquecimento de 3 °C por min até 160 °C seguido de taxa de 30 °C por min até 200 °C.

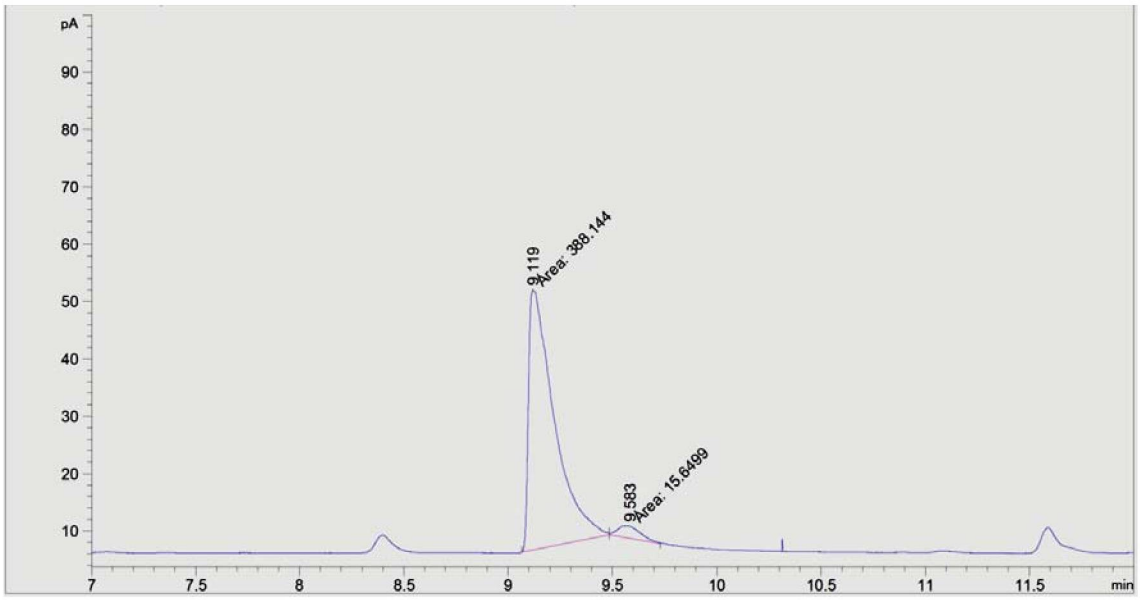
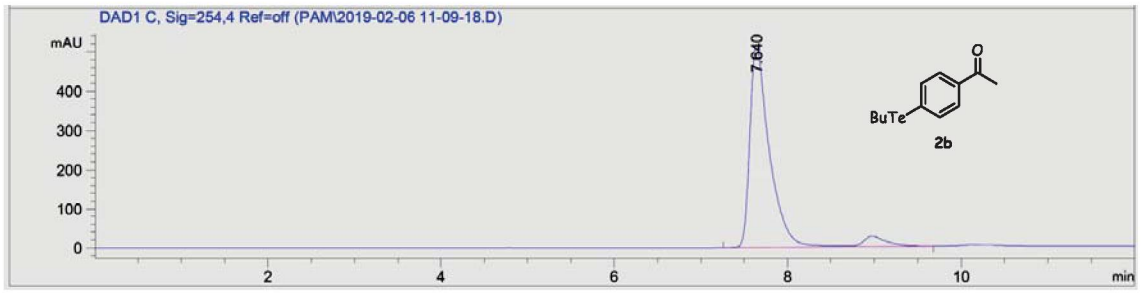
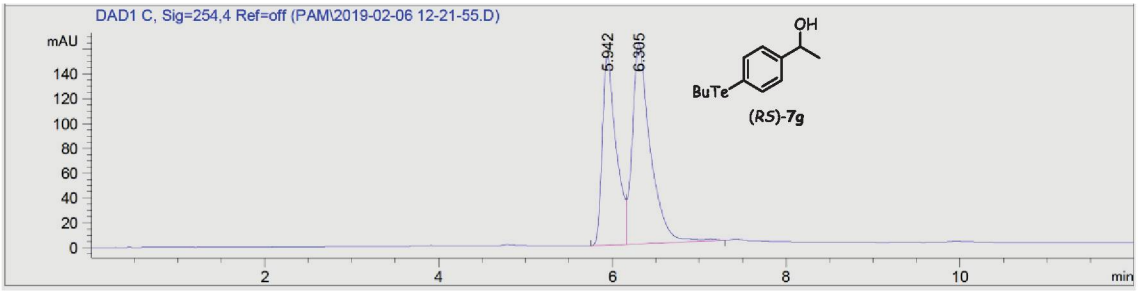


Figura 32. Cromatograma em fase gasosa com coluna de fase estacionária quiral Chirasil β-Dex (25 m x 0,25 mm, 0,25 µm) para determinação do excesso enantiomérico de (*R*)-**7f** usando evo 1.1.200 (ee = 92%). Programação de temperatura: 110 °C iniciais por 3 min seguido de taxa de aquecimento de 3 °C por min até 160 °C seguido de taxa de 30 °C por min até 200 °C.



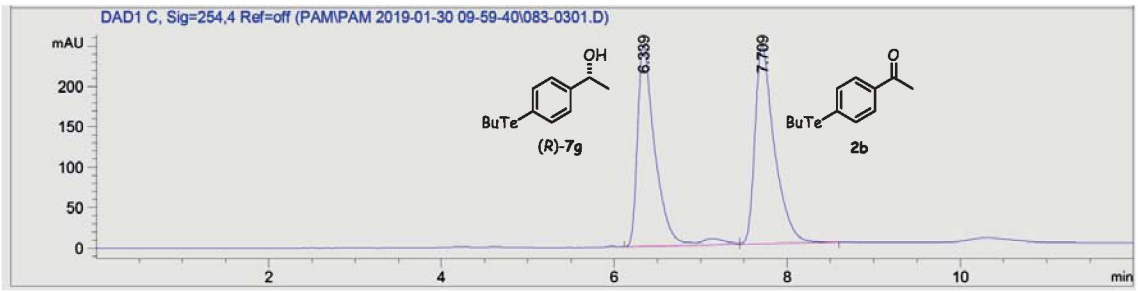
Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	7.636	VV R	0.3045	4830.44336	216.17941	100.0000

Figura 33. Cromatograma em fase líquida com coluna de fase estacionária quiral Chiralcel OB-H (25 cm x 4,6 nm) em 254 nm da teluro-cetona **2b**, utilizando como fase móvel hexano/*i*-propanol 9:1 (v/v) e fluxo de 0,8 mL min^{-1} a 30 °C.



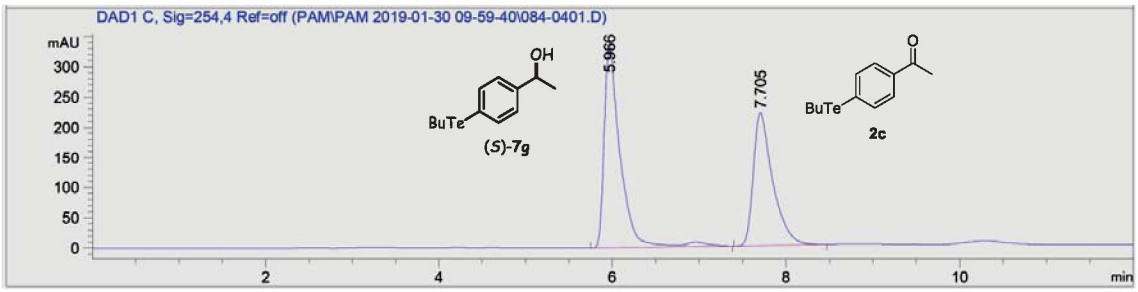
Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	5.942	BV	0.1784	7412.97754	615.90656	40.7145
2	6.304	VV R	0.2251	1.07942e4	618.50537	59.2855

Figura 34. Cromatograma em fase líquida com coluna de fase estacionária quiral Chiralcel OB-H (25 cm x 4,6 nm) em 254 nm do hidróxi-telureto (*RS*)-**7g** (sem derivatização), utilizando como fase móvel hexano/*i*-propanol 9:1 (v/v) e fluxo de 0,8 mL min^{-1} a 30 °C.



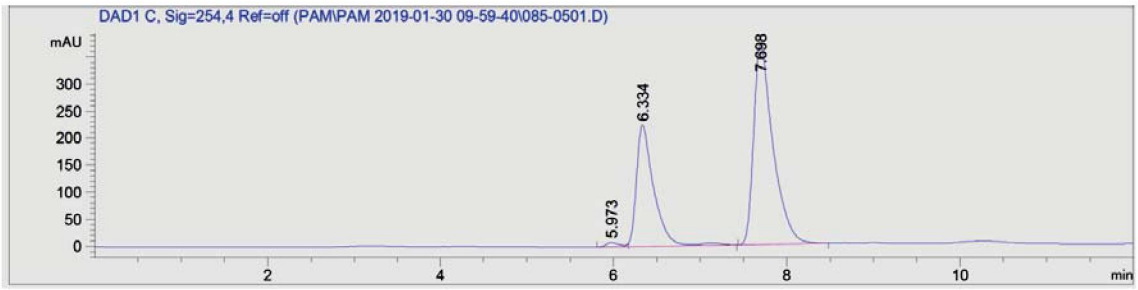
Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	6.339	BV R	0.2000	3574.49121	249.14223	48.3288
2	7.709	VB	0.2270	3821.69751	246.29918	51.6712

Figura 35. Cromatograma em fase líquida com coluna de fase estacionária quiral Chiralcel OB-H (25 cm x 4,6 nm) em 254 nm da biorredução de **2b** em (*R*)-**7g** usando Ras-ADH (ee > 99%), utilizando como fase móvel hexano/*i*-propanol 9:1 (v/v) e fluxo de 0,8 mL min^{-1} a 30 °C.



Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	5.966	BV R	0.1799	4320.62305	336.20563	56.0627
2	7.705	BB	0.2259	3386.13989	219.54477	43.9373

Figura 36. Cromatograma em fase líquida com coluna de fase estacionária quiral Chiralcel OB-H (25 cm x 4,6 nm) em 254 nm da biorredução de **2b** em (*S*)-**7g** usando LB-ADH (ee > 99%), utilizando como fase móvel hexano/i-propanol 9:1 (v/v) e fluxo de 0,8 mL min^{-1} a 30 °C.



Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	5.973	BV E	0.1522	79.03976	7.80405	0.8835
2	6.334	VV R	0.1987	3131.53564	223.95821	35.0025
3	7.698	BB	0.2263	5736.02441	371.11237	64.1140

Figura 37. Cromatograma em fase líquida com coluna de fase estacionária quiral Chiralcel OB-H (25 cm x 4,6 nm) em 254 nm da biorredução de **2b** em (S)-**7g** usando Sy-ADH (ee = 95%), utilizando como fase móvel hexano/i-propanol 9:1 (v/v) e fluxo de 0,8 mL min^{-1} a 30 °C.

REFERÊNCIAS

[1] Weeks, M. E. The discovery of tellurium. *J. Chem. Educ.* **1935**, *129*, 403-409.

[2] Engman, L. Synthetic applications of organotellurium chemistry. *Acc. Chem. Res*. **1985**, *18*, 274-279.

[3] Ba, L. A.; Doring, M.; Jamier, V.; Jacob, J. Tellurium: an element with great biological potency and potential. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 4203-4216.

[4] Makuei, F. M.; Senanayake, G.; Extraction of tellurium from lead and copper bearing feed materials and interim metallurgical products. *Miner. Eng.* **2018**, *115*, 79-87.

[5] Ibers, J. Tellurium in a twist. *Nat. Chem.* **2009**, *1*, 508-508.

[6] Martins, C.; Lima, P. C. R.; Teixeira, L. S.; Teixeira, M. P.; Filho, A. P. Q. *Minerais Estratégicos e Terras-Raras*, Edições Câ.; Centro de Estudos e Debates Estratégicos: Brasília, **2014**.

[7] Potapov, V. A.; Amosova, S. V. New Methods for Preparation of Organoselenium and Organotellurium Compounds from Elemental Chalcogens. *Russ. J. Org. Chem.* **2003**, *39 (10)*, 1373-1380.

[8] Gu, J.; Zhao, Z. Q.; Ding, Y.; Chen, H. L.; Zhang, Y. W.; Yan, C. H. Liquid-Phase Syntheses and Material Properties of Two-Dimensional Nanocrystals of Rare Earth–Selenium Compound Containing Planar Se Layers: $RESe_2$ Nanosheets and $RE_4O_4Se_3$ Nanoplates. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 8363– 8371.

[9] Patra, A.; Wijsboom, Y. H.; Leitus, G.; Bendikov, M. Tuning the band gap of low-band-gap polyselenophenes and polythiophenes: The effect of the heteroatom. *Chem. Mater.* **2011**, *23*, 896–906.

[10] Petragnani, N.; Stefani, H. A. Tellurium in Organic Synthesis, 2nd ed.; Academic Press: London, **2007**.

[11] Chivers, T.; Laitinen, R. S. Tellurium: a maverick among the chalcogens. *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 1725 – 1739.

[12] Rooseboom, M.; Vermeulen, N. P.; Durgut, F.; Commandeur, J. N. Comparative study on the bioactivation mechanisms and. cytotoxicity of Te-phenyl-L-tellurocysteine, Se-phenyl-L-seleno-. cysteine, and S-phenyl-L-cysteine. *Chem. Res. Toxicol.* **2002**, *15*, 1610–1618.

[13] Tiekink, E. R. T. Therapeutic potential of selenium and tellurium compounds: Opportunities yet unrealised. *Dalton Trans*. **2012**, *41*, 6390–6395.

[14] Hatfield, D. L.; Gladyshev, V. N. Mammalian selenoprotein in which selenocysteine (Sec) incorporation is supported by a new form of Sec insertion sequence element. *Mol. Cell. Biol.* **2002**, *22*, 3565- 3576.

[15] Wöhler, F. Ueber neue Verbindungen des Telluräthyls. *Liebigs Ann. Chem.* **1852**, *84*, 69-81.

[16] Heeren, M.; Inauguraldissertation, Göttingen. *Chem. Zentralbl*. **1861**, 916.

[17] Marino, T.; Galano, A.; Mazzone, G.; Russo, N.; Alvarez-Idaboy, J. R. Chemical Insights into the Antioxidant Mechanisms of Alkylseleno and Alkyltelluro Phenols. *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 8686 – 8691.

[18] Cunha, R. L.O.R.; Gouvea, I. E.; Juliano, L. A glimpse on biological activities of tellurium compounds. *An. Acad. Bras. Cienc*. **2009**, *81*, 393-407.

[19] Comasseto, J. V.; Ling, L. W.; Petragnani, N.; Stefani, H. A. Vinylic selenides and tellurides-preparation, reactivity and synthetic applications. *Synthesis,* **1997**, 373 - 403.

[20] Petragnani, N.; Stefani, H. A. Advances in organic tellurium chemistry. *Tetrahedron.* **2005**, *61*, 1613 - 1679.

[21] Omori, A. T. Derivados aromáticos de selênio e telúrio: aplicação da biocatálise na preparação de selenetos e teluretos aromáticos enantiomericamente enriquecidos. Tese de doutorado, Universidade de São Paulo, **2005**.

[22] Haller, W. S.; Irgolic, K. J. Diaryl Ditellurides from grignard reagents and elemental tellurium. *J. Organomet. Chem*. **1972**, *38*, 97 - 103.

[23] Engman, L.; Cava, M. P. A. Convenient Synthesis of Some Aliphatic Ditellurides. *Synth. Commun*. **1982**, *12*, 163 – 165.

[24] Silva, M. S.; Comasseto, J. V. An alternative approach for the synthesis of aryl–alkyl tellurides: reaction of aryl iodides with metal alkyltellurolates promoted by CuI. *Tetrahedron.* **2011**, *67,* 8763-8768.

[25] Saba, S.; Rafique, J.; Braga, A. L. Synthesis of unsymmetrical diorganyl chalcogenides under greener conditions: Use of an iodine/DMSO system, solvent- and metal-free approach. *Adv. Synth. Catal*. **2015**, *357*, 1446 – 1452.

[26] Tanini, D.; Capperucci, A.; Supuran, C. T.; Angeli, A. Sulfur, selenium and tellurium containing amines act as effective carbonic anhydrase activators. *Bioorg. Chem*. **2019**, *87*, 516 – 522.

[27] Singh, P.; Chauhan, A. K. S.; Butcher, R. J.; Duthie, A. Synthesis, characterization and structural aspects of some symmetrical organotellurium halides based on Bis(2-(3,5-dimethyl-1H-pyrazol-1-yl)ethyl)telluride. *J. Organomet. Chem.* **2013**, *728*, 44 – 51.

[28] Carrera, E. I.; Lanterna, A. E.; Lough, A. J.; Scaiano, J. C.; Seferos, D. S. Mechanistic Study of Halogen Addition and Photoelimination from π-Conjugated Tellurophenes. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 2678 – 2689.

[29] Yamamoto, Y.; Sato, F.; Kodama, S.; Nomoto, A.; Ogawa, A. Reaction of arylhydrazines with diaryl ditellurides in the air: Insight into bimolecular homolytic substitution on tellurium via Aryl–Te bond cleavage. *Heteroatom Chem*. **2018**, 29, e21471.

[30] Princival, C. R.; Archilha, M. V. L. R.; Dos Santos, A. A.; Franco, M. P.; Braga, A. A. C.; Rodrigues-Oliveira, A. F.; Correra, T. C.; Cunha, R. L. O. R.; Comasseto, J. V. Stability study of hypervalent tellurium compounds in aqueous solutions. *ACS Omega*. **2017**, *2*, 4431 - 4439.

[31] Teixeira, M. L.; Menezes, L. R. A.; Barison, A.; de Oliveira, A. R. M.; Piovan, L. Investigation of Chemical Stability of Dihalogenated Organotelluranes in Organic−Aqueous Media: The Protagonism of Water. *J. Org. Chem*. **2018**, *83*, 7341-7346.

[32] Shaaban, S.; Sasse, F.; Burkholz, T.; Jacob, C. Sulfur, selenium and tellurium pseudopeptides: synthesis and biological evaluation. *Bioorganic Med. Chem.* **2014**, *22*, 3610-3619.

[33] Fonseca, S. F.; Lima, D. B.; Alves, D.; Jacob, R. G.; Perin, G.; Lenardão, E. J.; Savegnago, L. Synthesis, characterization and antioxidant activity of organoselenium and organotellurium compound derivatives of chrysin. *New J. Chem.* **2015**, *39*, 3043 – 3050.

[34] Al-Fregi, A. A.; Al-Salami, B. K.; Al-Khazragie, Z. K.; Al-Rubaie, A. Z. Synthesis, characterization and antibacterial studies of some new tellurated azo compounds. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem*. **2019**, *194*, 33–38.

[35] Albeck, A.; Weitman, H.; Sredni, B.; Albeck, M. Tellurium Compounds: Selective Inhibition of Cysteine Proteases and Model Reaction with Thiols. *Inorg. Chem.* **1998**, *37*, 1704–1712.

[36] Turk, B. Targeting proteases: successes, failures and future prospects. *Nat Rev Drug Discov*. **2006**, *5*, 785-799.

[37] Brodsky, M.; Halpert, G.; Albeck, M.; Sredni, B. The anti-inflammatory effects of the tellurium redox modulating compound, AS101, are associated with regulation of NFκB signaling pathway and nitric oxide induction in macrophages. *J. Inflamm.* 2010, *7*, 1-8.

[38] Daniel-Hoffmann, M.; Albeck, M.; Sredni, B.; Nitzan, Y. A potential antimicrobial treatment against ESBL-producing Klebsiella pneumoniae using the tellurium compound AS101. *Arch. Microbiol*. 2009, *191*, 631-638.

[39] Sredni, B.; Caspi, R. R.; Klein, A.; Kalechman, Y.; Danziger, Y.; Ben Yaakov, M.; Tamari, T.; Shalit, F.; Albeck, M. A new immunomodulating compound (AS-101) with potential therapeutic application. *Nature,* **1987**, *330*, 173-176.

[40] Vishwakarma, P.; Parmar, N.; Chandrakar, P.; Sharma, T.; Kathuria, M.; Agnihotri, P. K.; Siddiqi, M. I.; Mitra, K.; Kar, S. Ammonium trichloro [1,2-ethanediolato-O,O']-tellurate cures experimental visceral leishmaniasis by redox modulation of Leishmania donovani trypanothione reductase and inhibiting host integrin linked PI3K/Akt pathway. *Cell. Mol. Life Sci.* **2018**, *75*, 563–588.

[41] Shohat, B.; Kozenitzki, L.; David, M.; Albeck, M.; Sredni, B. Effect of UVB and AS101 on Interleukin-2 production and helper activity in psoriatic patients. *Nat. Immun*. **1993**, *12*, 50-55.

[42] Flohé, L.; Günzler, W. A.; Schock, H. H. Glutathione peroxidase: a selenoenzyme. *FEBS Letters*, **1973**, *32*, 132-134.

[43] Müller, A.; Cadenas, E.; Graf, P.; Sies, H. A novel biologically active seleno-organic compound. Glutathione peroxidase-like activity *in vitro* and antioxidant capacity of PZ 51 (Ebselen). *Biochem. Pharmacol*. **1984**, *33*, 3235-3239.

[44] Engman, L.; Stem, D.; Cotgreave, I. A.; Andersson, C. M. Thiol peroxidase activity of diaryl ditellurides as determined by a ^{1}H NMR method. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114,* 9737-9743.

[45] Alberto, E. E.; do Nascimento, V.; Braga, A. L. Catalytic application of selenium and tellurium compounds as glutathione peroxidase enzyme mimetics. *J. Braz. Chem. Soc.* **2010**, *21*, 2032-2041.

[46] Detty, M. R.; Friedman, A. E.; Oserof, A. R. A Mechanism for the oxidation of glutathione to glutathione disulfide with Organotellurium(IV) and Organoselenium(IV) compounds. A stepwise process with implications for photodynamic therapy and other oxidative chemotherapy. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 8245-8250.

[47] You, Y.; Ahsan, K.; Detty, M. R. Mechanistic studies of the Tellurium(II)/Tellurium(IV) redox cycle in thiol peroxidase-like reactions of diorganotellurides in methanol. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 4918-4927.

[48] Detty, M. R.; Gibson, S. L. Tellurapyrylium dyes as catalysts for oxidations with hydrogen peroxide and as scavengers of singlet oxygen. Dihydroxytelluranes as mild oxidizing agents. *Organometallics* **1992**, *11*, 2147-2156.

[49] Andersson, C. M.; Brattsand, R.; Hallberg, A.; Engman, I.; Persson, J.; Moldéus, P.; Cotgreave, I. Diaryl tellurides as inhibitors of lipid peroxidation in biological and chemical systems. *Free Radic. Res.* **1994**, *20*, 401–410.

[50] Andersson, C. M.; Hallberg, A.; Brattsand, R.; Cotgreave, I. A.; Engman, L.; Persson, J. Glutathione peroxidase like activity of diaryl tellurides. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1993**, *3*, 2553 - 2558.

[51] Kanda, T.; Engman, L.; Cotgreave, I. A.; Powis, G. Novel water-soluble diorganyl tellurides with thiol peroxidase and antioxidant activity. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8161–8169.

[52] Jacob, C.; Arteel, G. E.; Kanda, T.; Engman, L.; Sies, H. Water-soluble organotellurium compounds: catalytic protection against peroxynitrite and release of zinc from metallothionein. *Chem. Res. Toxicol.* **2000**, *13*, 3-9.

[53] McNaughton, M.; Engman, L.; Birmingham, A.; Powis, G.; Cotgreave, I. A. Cyclodextrin-derived diorganyl tellurides as glutathione peroxidase mimics and inhibitors of thioredoxin reductase and cancer cell growth. *J. Med. Chem.* **2004,** *47,* 233-239.

[54] Malmstrolm, J.; Jonsson, M.; Cotgreave, I. A.; Hammarstrolm, L.; Sjoldin, M.; Engman, L. The antioxidant profile of 2,3-dihydrobenzo[b]furan-5-ol and its 1-thio, 1-seleno, and 1-telluro analogues. *J. Am. Chem. Soc.* **2001,** *123,* 3434-3440.

[55] Kumar, S.; Johansson, H.; Engman, L.; Valgimigli, L.; Amorati, R.; Fumo, M. G.; Pedulli, G. F. Regenerable chain-breaking 2,3-dihydrobenzo[*b*]selenophene-5-ol antioxidants. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 2583-2595.

[56] Kumar, S.; Engman, L.; Valgimigli, L.; Amorati, R.; Fumo, M. G.; Pedulli, G. F. Antioxidant profile of ethoxyquin and some of its S, Se, and Te analogues. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 6046-6055.

[57] Torres-Guerrero, E.; Quintanilla-Cedillo, M. R.; Ruiz-Esmenjaud, J.; Arenas, R. Leishmaniasis: a review. *F1000Res.* **2017**, *6*, 1-15.

[58] World Health Organization: Weekly Epidemiological Record (WER). **2016**, *91,* 285–296.

[59] Alvar, J.; Velez, I. D.; Bern, C.; Herrero, M.; Desjeux, P.; Cano, J.; Jannin, J.; Den Boer, M. Leishmaniasis worldwide and global estimates of its incidence. *PLoS ONE,* **2012**, *7*, e35671.

[60] Steverding, D. The history of leishmaniasis. *Parasit Vectors.* **2017***, 10*, 82–92.

[61] Akhoundi, M.; Kuhls, K.; Cannet, A.; Votýpka, J.; Marty, P.; Delaunay, P.; Sereno, D. A historical overview of the classification, evolution, and dispersion of *Leishmania* parasites and sandflies. *PLoS Negl Trop Dis.* **2016**, *10*, e0004349.

[62] Séguin, O.; Descoteaux, A. Leishmania, the phagosome, and host responses: The journey of a parasite. *Cell Immunol*. **2016**, *309,* 1-6.

[63] Monge-Maillo, B.; López-Vélez, R. Miltefosine for visceral and cutaneous leishmaniasis: drug characteristics and evidence-based treatment recommendations. *Clin. Infect. Dis.* **2015**, *60*, 1398-1404.

[64] Dorlo, T.P.; Balasegaram, M.; Beijnen, J.H.; de Vries, P. J. Miltefosine: a review of its pharmacology and therapeutic efficacy in the treatment of leishmaniasis. *J. Antimicrob. Chemother.* **2012**, *67*, 2576-2597.

[65] Sunyoto, T.; Potet, J.; Boelaert, M. Why miltefosine - a life-saving drug for leishmaniasis - is unavailable to people who need it the most. *BMJ Glob Health.* **2018**, 3, e000709.

[66] Croft, S. L.; Sundar, S.; Fairlamb, A. H. Drug Resistance in Leishmaniasis. *Clin Microbiol Rev*. **2006**, *19*, 111-126.

[67] Yasinzai, M.; Khan, M.; Nadhman, A.; Shahnaz, G. Drug resistance in leishmaniasis: current drug-delivery systems and future perspectives. *Future Med Chem.* **2013**, *5*, 1877–1888.

[68] Silva-Jardim, I.; Thiemann, O. H.; Anibal, F. F. Leishmaniasis and Chagas Disease Chemotherapy: A Critical Review. *J. Braz. Chem. Soc.* **2014**, *25*, 1810-1823.

[69] World Health Organization. First WHO report on neglected tropical diseases: working to overcome the global impact of neglected tropical diseases. **2010**. ISBN 92 4 154675 1.

[70] Somanna, A.; Mundodi, V.; Gedamu, L. Functional analysis of cathepsin b-like cysteine proteases fromleishmania donovani complex. Evidence for the activation of latent transforming growth factor β. *J. Biol. Chem*. **2002**, *277*, 25305–25312

[71] Pimentel, I. A. S.; Paladi, C. S.; Katz, S.; Judice, W. A. S.; Cunha, R. L. O. R.; Barbiéri, C. *In vitro* and *in vivo* activity of an organic tellurium compound on *Leishmania (Leishmania) chagasi*. *PLoS One*. **2012**, *7*, e48780-7.

[72] Lima, C. B. C.; Arrais-Silva, W. W.; Cunha, R. L. O. R.; Giorgio, S. A novel organotellurium compound (RT-01) as a new antileishmanial agent. *Korean J. Parasitol.,* **2009**, *47*, 213-218.

[73] Verma, G.; Marella, A.; Shaquiquzzaman, M.; Akhtar, M.; Ali, M. R.; Alam, M. A review exploring biological activities of hydrazones. *J. Pharm. Bioallied. Sci.* **2014**, *6*, 69–80.

[74] Rollas, S.; Küçükgüzel, S. G. Biological activities of hydrazone derivatives. *Molecules.* **2007***, 12,* 1910-1939.

[75] Nugent, T. C. Chiral Amine Synthesis, 1 ed, Wiley-VCH: Weinheim, **2010**.

[76] Koszelewski, D.; Lavandera, I.; Clay, D.; Rozzell, D.; Kroutil, W. Asymmetric Synthesis of Optically Pure Pharmacologically Relevant Amines Employing ω-Transaminases. *Adv. Synth. Catal*. **2008**, *350*, 2761 – 2766.

[77] Hohne, M.; Bornscheuer, U. T. Biocatalytic routes to optically active amines. *ChemCatChem*. **2009**, *1*, 42–51.

[78] Araújo, C. R. M.; Gonsalves, A. A. Oximes: Chemical Properties, Methods of Preparation and Applications in Synthesis of Nitrogen Functional Groups. *Rev. Virtual Quim*. 2015, *7*, 1469-1495.

[79] Zeng, C.-M.; Manion, B. D.; Benz, A.; Evers, A. S.; Zorumski, C. F.; Mennerick, S.; Covey, D. F. Neurosteroid Analogues. 10. The Effect of Methyl Group Substitution at the C-6 and C-7 Positions on the GABA Modulatory and Anesthetic Actions of (3α,5α)- and (3α,5β)-3-Hydroxypregnan-20-one. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 3051 - 3059.

[80] Haller, W. S.; Irgolic, K. J. Diaryl Ditellurides from grignard reagents and elemental tellurium. *J. Organometal. Chem.* **1972**, *38*, 97 - 103.

[81] Wirth, T.; Fragale, G. Asymmetric Addition Reactions with Optimized Selenium Electrophiles. *Chem. Eur. J.* **1997**, *3*, 1894 - 1902.

[82] Sudha, N.; Singh, H. B. Intramolecular coordination in tellurium chemistry. *Coord. Chem. Rev.* **1994**, *135*, 469 - 515.

[83] Mukherjee, A. J.; Zade, S. S.; Singh, H. B.; Sunoj, R. B. Organoselenium chemistry: role of intramolecular interactions. *Chem. Rev.* **2010**, *110,* 4357 - 4416.

[84] Clayden, J.; Greeves, N.; Warren. S. G. Organic Chemistry. Oxford University Press, New York, **2012**.

[85] Abdel-Magid, A. F.; Carson, K. G.; Harris, B. D.; Maryanoff, C. A.; Shah, R. D. Reductive Amination of Aldehydes and Ketones with Sodium Triacetoxyborohydride. Studies on Direct and Indirect Reductive Amination Procedures. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3849–3862.

[86] La Hoz, A.; Díaz-Ortiz, A.; Moreno, A. Microwaves in organic synthesis. Thermal and non-thermal microwave effects. *Chem. Soc. Rev.* **2005**, *34*, 164–178.

[87] Lew, A.; Krutzik, P. O.; Hart, M. E.; Chamberlin, A. R. Increasing rates of reaction: microwave-assisted organic synthesis for combinatorial chemistry. *J. Comb. Chem*. **2002**, *4*, 95 – 105.

[88] Dong, L.; Aleem, S.; Fink, C. A. Microwave-accelerated reductive amination between ketones and ammonium acetate. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 5210–5212.

[89] Dalmolin, M. C.; Bandeira, P. T.; Ferri, M. S.; de Oliveira, A. R. M.; Piovan, L. Straightforward microwave-assisted synthesis of organochalcogen amines by reductive amination. *J. Organometallic. Chem*. **2018**, *874*, 32-39.

[90] Beauchemin, A. M.; Moran, J.; Lebrun, M-E.; Séguin, C.; Dimitrijevic, E.; Zhang, L.; Gorelsk, S. I. Intermolecular Cope-Type Hydroamination of Alkenes and Alkynes. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 1410 –1413.

[91] Nogueira, C. W.; Zeni, G.; Rocha, J. B. T. Organoselenium and organotellurium compounds: toxicology and pharmacology. *Chem. Rev.* **2004**, *104,* 6255–6285.

[92] Alves, C. Q.; David, J. M.; David, J. P.; Bahia, M. V. Métodos para determinação de atividade antioxidante in vitro em substratos orgânicos. *Quim. Nova*. **2010**, *33*, 2202 - 2210.

[93] Shahidi, F.; Zhong, Y. *J.* Measurement of antioxidant activity. *Func. Foods*. **2015**, *18*, 757 - 781.

[96] Dalmolin, M. C. Síntese e avaliação das atividades antiprotozoária, antimicrobiana e antitumoral de compostos orgânicos de selênio. Tese de Doutorado, Universidade Federal do Paraná, **2018**.

[97] Savegnago, L.; Borges, V. C.; Alves, D.; Jesse, C. R.; Rocha, J. B. T.; Nogueira, C. W. Evaluation of antioxidant activity and potential toxicity of 1-buthyltelurenyl-2-methylthioheptene. *Life Sci.* **2006**, *79*, 1546 – 1552.

[98] Engman, L.; Kanda, T.; Gallegos, A.; Williams, R.; Powis, G. Water-soluble organotellurium compounds inhibit thioredoxin reductase and the growth of human cancer cells. *Anticancer Drug Des*. **2000**, *15*, 323 – 330.

[99] Bandeira, P. T.; Dalmolin, M. C.; de Oliveira, M. M.; Nunes, K. C.; Garcia, F. P.; Nakamura, C. V.; de Oliveira, A. R. M.; Piovan, L. Synthesis, antioxidant activity and cytotoxicity of *N*-functionalized organotellurides. *Bioorg. Med. Chem.* **2019**, *2*, 410 - 415.

[100] Grimaldi, J. G., David, J. R., Mahon-Pratt, D. Identification and Distribution of New World Leishmania Species Characterized by Serodeme Analysis Using Monoclonal Antibodies. *Am J Trop Med Hy*. **1987**, *36*, 270 - 287.

[101] Somanna, A.; Mundodi, V.; Gedamu, L. Functional Analysis of Cathepsin B-like Cysteine Proteases fromLeishmania donovani Complex. *J Biol Chem*. **2002**, *277*, 25305–25312.

[102] Piovan, L.; Alves, M. F. M.; Juliano, L.; Bromme, D.; Cunha, R. L. O. R.; Andrade, L. H. Structure–activity relationships of hypervalent organochalcogenanes as inhibitors of cysteine cathepsins V and S. *Bioorg. Med. Chem*. **2011**, *19*, 2009-2014.

[103] Pimentel, I. A. S.; Paladi, C. S.; Katz, S.; Judice, W. A. S.; Cunha, R. L. O. R.; Barbiéri, C. *In vitro* and *in vivo* activity of an organic tellurium compound on *Leishmania (Leishmania) chagasi*. *PLoS One.* **2012**, *7*, e48780-7.

[104] Bandeira, P. T.; Souza, J. P. A.; Scariot, D. B.; Garcia, F. P.; Nakamura, C. V.; de Oliveira, A. R. M.; Piovan, L. Diacetal Ditellurides as High Active and Selective Antiparasitic Agents towards *Leishmania amazonensis*. *ACS Med. Chem. Lett*. **2019**, *10*, 806-810.

[105] Nguyen, L. A.; He, H.; Pham-Huy, C. Chiral drugs: an overview. *Int J Biomed Sci.* **2006**, *2*, 85 - 100.

[106] FDA's policy statement for the development of new stereoisomeric drugs. *Chiralitty.* **1992**, *4*, 338 - 340.

[107] Meyer, H. P.; Eichchorn, E.; Hanlon, S.; Lütz, S.; Schürman, M.; Wohlgemuth, R.; Coppolecchia, R. The use of enzymes in organic synthesis and the life sciences: perspectives from the Swiss Industrial Biocatalysis Consortium (SIBC). *Catal. Sci. Technol.* **2013**, *3*, 29 - 40.

[108] Dos Santos, A. A.; Princival, J. L.; Comasseto, J. V.; Barros, S. M. G.; Neto, J. E. B. Tellurium/lithium exchange reactions in the synthesis of spiroketals and 1,6-dioxygenated systems. *Tetrahedron*, **2007,** *63,* 5167 - 5172.

[109] Dos Santos, A. A.; Da Costa, C. E.; Princival, J. L.; Comasseto, J. V. Lipase-catalyzed kinetic resolution of (*RS*)-hydroxy tellurides. *Tetrahedron: Asymmetry*. **2006**, *7,* 2252–2259.

[110] Ferrarini, R.; Comasseto, J. V.; Dos Santos, A. A. Tellurium in organic synthesis: the enantioselective synthesis of the pheromone blend components of Mayetioladestructor, Drosophilamulleri and Contariniapisi. *Tetrahedron: Asymmetry*. **2009,** *20,* 2043–2047.

[111] Gariani, R. A.; Luengo, F. A. G.; Vale, L. A. S.; Bazito, R. C.; Comasseto, J. V. Enzymatic kinetic resolution of organochalcogenides in supercritical CO_2. *Tetrahedron Lett*. **2011,** *52,* 3336–3338.

[112] Bassora, B. K.; Da Costa, C. E.; Gariani, R. A.; Comasseto, J. V.; Dos Santos, A. A. Tellurium in organic synthesis: synthesis of bioactive butenolides. *Tetrahedron Lett*. **2007**, *48,* 1485–1487.

[113] Comasseto, J. V.; Gariani, R. Biotransformations on organic selenides and tellurides: synthetic applications. *Tetrahedron*. **2009**, *65*, 8447–8459.

[114] Piovan, L. Síntese e avaliação de compostos de selênio(IV) e telúrio(IV) como inibidores de cisteíno e treonino proteases. Tese de Doutorado, Universidade de São Paulo, **2011**.

[115] Andrade, L. H.; Silva, A. V. First chemoenzymatic synthesis of organoselenium amines and amides. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2008**, *19*, 1175–1181.

[116] Omori, A. T.; Assis, L. F.; Andrade, L. H.; Comasseto, J. V.; Porto. A. L. M. Enantiomerically pure organoseleno-1-arylethanols by enzymatic resolution with *Candida antarctica* lipase: Novozym 435**.** *Tetrahedron:* Asymmetry. **2007**, *18*, 1048–1053.

[117] Faber, K. Biotransformations in organic chemistry, 6. ed, Springer: Berlim, **2011**.

[118] Bornscheuer, U.; Kazlauskas, R.; Hydrolases in organic synthesis. Regio- and stereoselective biotransformations, Wiley-VCH: Alemanha, **1999**.

[119] Jaeger, K. E.; Eggert, T. Lipases for biotechnology. *Curr Opin Biotechnol*. **2002**, *13*, 390-397.

[120] Laane, C.; Boeren, S.; Vos, K.; Veeger, C. Rules for optimization of biocatalysis in organic solvents. *Biotechnol Bioeng*. **1987**, *30*, 81-87.

[121] Kazlauskas, R. J.; Weissfloch, A. N. E.; Rappaport, A. T.; Cuccia, L. A. A rule to predict wich enantiomer of a secondary alcohol reacts faster in reactions catalyzed by cholesterol esterease, lipase from Pseudomonas cepacia, and lipase from Candida rugosa. *J. Org. Chem*. **1991**, *56*, 2656-2665.

[122] Cygler, M.; Grochulski, P.; Kazlauskas, R. J.; Schrag, J. D.; Bouthillier, F.; Rubin, B.; Serreqi, A. N.; Gupta, A. K. Molecular Basis for the Enantiopreference of Lipases toward Secondary Alcohols. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 3180-3186.

[123] Hohne, M.; Bornscheuer, U. T. Biocatalytic routes to optically active amines. *ChemCatChem*. **2009**, *1*, 42–51.

[124] Ghislieri, D.; Turner, N. J. Biocatalytic approaches to the synthesis of enantiomerically pure chiral amine. *Top Catal.* **2014**, *57*, 284–300.

[125] Grogan, G. Synthesis of chiral amines using redox biocatalysis. *Curr Opin Chem Biol*. **2018**, *43,* 15–22.

[126] Guo, F.; Berglund, P. Transaminase biocatalysis: optimization and application. *Green Chem.* **2017**, *19*, 333–360.

[127] Kaulmann, U.; Smithies, K.; Smith, M. E. B.; Hailes, H. C.; Ward, J. M. Substrate spectrum of omega-transaminase from *Chromobacterium violaceum* DSM30191 and its potential for biocatalysis. *Enzyme Microb. Technol*. **2007**, *41*, 628–637.

[128] Iwasaki, A.; Yamada, Y.; Ikenaka, Y.; Hasegawa, J. Microbial synthesis of (R)- and (S)-3,4-dimethoxyamphetamines through stereoselective transamination. *Biotechnol. Lett.* **2003**, *25*, 1843–1846.

[129] Savile, C. K.; Janey, J. M.; Mundorff, E. C.; Moore, J. C.; Tam, S.; Jarvis, W. R.; Colbeck, J. C.; Krebber, A.; Fleitz, F. J.; Branz, J.; Devine, P. N.; Huisman, G. W.; Hughes, G. J. Biocatalytic Asymmetric Synthesis of Chiral Amines from Ketones Applied to Sitagliptin Manufacture. *Science*, **2010**, *329*, 305-309.

[130] Paul, C. E.; Rodríguez-Mata, M.; Busto, E.; Lavandera, I.; Gotor-Fernández, V.; Gotor, V.; García-Cerrada, S.; Mendiola, J.; de Frutos, O.; Collado, I. Transaminases Applied to the Synthesis of High Added-Value Enantiopure Amines. *Org. Process Res. Dev.* **2014**, *18*, 788-792.

[131] Cuetos, A.; García-Ramos, M.; Fischereder, E-M.; Díaz-Rodríguez, A.; Grogan, G.; Gotor, V.; Kroutil, W.; Lavandera, I. Catalytic Promiscuity of Transaminases: Preparation of Enantioenriched β-Fluoroamines by Formal Tandem Hydrodefluorination/Deamination. *Angew Chem Int Ed Engl.* **2016**, *55* (9), 3144-3147.

[132] López-Iglesias, M.; González-Martínez, D.; Gotor, V.; Busto, E.; Kroutil, W.; Gotor-Fernández, V. Biocatalytic Transamination for the Asymmetric Synthesis of Pyridylalkylamines. Structural and Activity Features in the Reactivity of Transaminases. *ACS Catal.* **2016**, *66*, 4003-4009.

[133] Andrade, L. H.; Silva, A. V.; Milani, P.; Koszelewski, D.; Kroutil, W. ω-Transaminases as efficient biocatalysts to obtain novel chiral selenium-amine ligands for Pd-catalysis. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 2043–2051.

[134] Goldberg, K.; Schroer, K.; Lütz, S.; Liese, A. Biocatalytic ketone reduction - a powerful tool for the production of chiral alcohols--part I: processes with isolated enzymes. *Appl Microbiol Biotechnol*. **2007**, *76,* 237–248.

[136] Hollmann, F.; Arends, I. W. C. E.; Buehler, K. Biocatalytic Redox Reactions for Organic Synthesis: Nonconventional Regeneration Methods. *ChemCatChem*. **2010**, *2,* 762–782.

[137] Matsuda, T.; Yamanaka, R.; Nakamura, K. Recent Progress in Biocatalysts for Asymmetric Oxidation and Reduction. *Tetrahedron: Asymmetry*. **2009**, *20*, 513–557.

[138] Lavandera, I.; Kern, A.; Ferreira-Silva, B.; Glieder, A.; de Wildeman, S.; Kroutil, W. Stereoselective Bioreduction of Bulky-Bulky Ketones by a Novel ADH from *Ralstonia* sp. *J. Org. Chem*. **2008**, *73*, 6003–6005.

[139] Leuchs, S.; Greiner, L. Alcohol Dehydrogenase from *Lactobacillus brevis*: A Versatile Robust Catalyst for Enantioselective Transformations. *Chem. Biochem. Eng. Q*. **2011**, 25, 267–281.

[140] Lavandera, I.; Kern, A.; Resch, V.; Ferreira-Silva, B.; Glieder, A.; Fabian, W.M.F.; de Wildeman, S.; Kroutil, W. One-Way Biohydrogen Transfer for Oxidation of *sec*-Alcohols. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2155–2158.

[141] Heiss, C.; Laivenieks, M.; Zeikus, J.G.; Phillips, R. S. Mutation of cysteine-295 to alanine in secondary alcohol dehydrogenase from *Thermoanaerobacter ethanolicus* affects the enantioselectivity and substrate specificity of ketone reductions. *Bioorg. Med. Chem.* **2001**, *9*, 1659–1666.

[142] Stampfer, W.; Kosjek, B.; Moitzi, C.; Kroutil, W.; Faber, K. Biocatalytic asymmetric hydrogen transfer. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1014–1017.

[143] Mourelle-Insua, À.; de Gonzalo, G.; Lavandera, I. Gotor-Fernández, V. Stereoselective Enzymatic Reduction of 1,4-Diaryl-1,4-Diones to the Corresponding Diols Employing Alcohol Dehydrogenases. *Catalysts*. **2018**, *8*, 150.

[144] Bandeira, P. T.; Piovan, L.; Gotor-Fernández, V. **2019**. Manuscrito em preparação.

[145] Amarego, W. L. F.; Chai, C. L. L.; Purification of Laboratory Chemicals, 5 ed.; Elsevier Science: USA, **2006**.

[146] El Massry, K. F.; El Ghorab, A. H.; Farouk, A. Antioxidant Activity and Volatile Components of Egyptian Artemisia judaica L. *Food Chemistry*, **2002**, *79*, 331-336.

[147] Re, R.; Pellegrini, N.; Proteggente, A.; Pannala, A.; Yang, M.; Rice-Evans, C. Antioxidant activity applying an improved ABTS radical cation decolorization assay. *Free Radic Biol Med*, **1999**, *26*, 1231-1237.

[148] Benzie, I. F. F.; Strain, J. J. The ferric reducing ability of plasma (FRAP) as a measure of "antioxidant power": the FRAP assay. *Analytical Biochemistry*, **1996**, *239*, 70-76.

[149] Borenfreund, E.; Puerner, J. A. Toxicity determined in vitro by morphological alterations and neutral red absorption. *Toxicol Lett*, **1985**, *24*, 119-124.

[150] Mossmann, T. Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: application to proliferation and cytotoxicity assays. *J. Immunol. Methods*., **1983**, *65*, 55 – 63.

MATERIAL SUPLEMENTAR

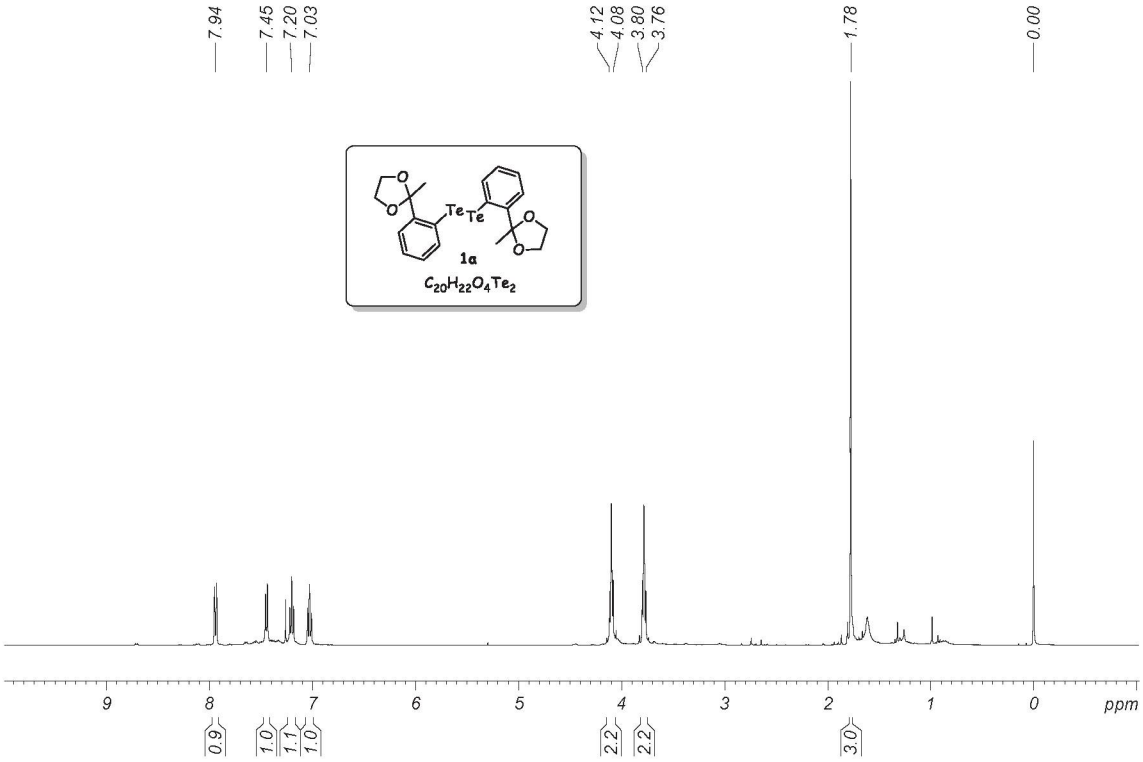
Índice

Espectro 1. RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$, TMS) do 1,2-bis(2-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)fenil)ditelano (**1a**) 133
Espectro 2. RMN de ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) do 1,2-bis(2-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)fenil)ditelano (**1a**) 133
Espectro 3. RMN de ^{125}Te (126,2 MHz, $CDCl_3$, PhTeTePh) do 1,2-bis(2-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)fenil)ditelano (**1a**) 134
Espectro 4. RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$, TMS) do 1,2-bis(2-(3-metil-1,3-dioxolan-2-il)fenil)ditelano (**1b**) 134
Espectro 5. RMN de ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) do 1,2-bis(2-(3-metil-1,3-dioxolan-2-il)fenil)ditelano (**1b**) 135
Espectro 6. RMN de ^{125}Te (126,2 MHz, $CDCl_3$, PhTeTePh) do 1,2-bis(2-(3-metil-1,3-dioxolan-2-il)fenil)ditelano (**1b**) 135
Espectro 7. RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$, TMS) do 1,2-bis(2-(4-metil-1,3-dioxolan-2-il)fenil)ditelano (**1c**) 136
Espectro 8. RMN de ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) do 1,2-bis(2-(4-metil-1,3-dioxolan-2-il)fenil)ditelano (**1c**) 136
Espectro 9. RMN de ^{125}Te (126,2 MHz, $CDCl_3$, PhTeTePh) do 1,2-bis(2-(4-metil-1,3-dioxolan-2-il)fenil)ditelano (**1c**) 137
Espectro 10. RMN de ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$, TMS) da 1-(2-(butiltelanil)fenil)etanona (**2a**) 137
Espectro 11. RMN de ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$) da 1-(2-(butiltelanil)fenil)etanona (**2a**) ... 138
Espectro 12. IVTF da 1-(2-(butiltelanil)fenil)etanona (**2a**) 138
Espectro 13. RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$, TMS) da 1-(3-(butiltelanil)fenil)etanona (**2b**) 139
Espectro 14. RMN de ^{13}C (75,5 MHz, $CDCl_3$) da 1-(3-(butiltelanil)fenil)etanona (**2b**) 139
Espectro 15. IVTF da 1-(3-(butiltelanil)fenil)etanona (**2b**) 140
Espectro 16. RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$, TMS) da 1-(4-(butiltelanil)fenil)etanona (**2c**) 140
Espectro 17. RMN de ^{13}C (75,5 MHz, $CDCl_3$) da 1-(4-(butiltelanil)fenil)etanona (**2c**). 141
Espectro 18. IVTF da 1-(4-(butiltelanil)fenil)etanona (**2c**) 141
Espectro 19. Massas da 1-(4-(butiltelanil)fenil)etanona (**2c**) 141
Espectro 20. RMN de ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$, TMS) do 3-(4-(acetofenil)telanil)propanol (**2d**) 142
Espectro 21. RMN de ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$) do 3-(4-(acetofenil)telanil)propanol (**2d**) 142
Espectro 22. RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) da 1-(4-(metiltelanil)fenil)etanona (**2e**).. 143
Espectro 23. RMN de ^{13}C/DEPT (75,5 MHz, $CDCl_3$) da 1-(4-(metiltelanil)fenil)etanona (**2e**) 143
Espectro 24. RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) da 1-(3-(etiltelanil)fenil)etanona (**2f**) 144
Espectro 25. RMN de ^{13}C (75,5 MHz, $CDCl_3$) da 1-(3-(etiltelanil)fenil)etanona (**2f**) ... 144
Espectro 26. RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) da 1-(4-(etiltelanil)fenil)etanona (**2g**)..... 145
Espectro 27. RMN de ^{13}C/DEPT (75,5 MHz, $CDCl_3$) da 1-(4-(etiltelanil)fenil)etanona (**2g**) 145
Espectro 28. RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) da 1-(3-(propiltelanil)fenil)etanona (**2h**) 146
Espectro 29. RMN de ^{13}C/DEPT (75,5 MHz, $CDCl_3$) da 1-(3-(propiltelanil)fenil)etanona (**2h**) 146

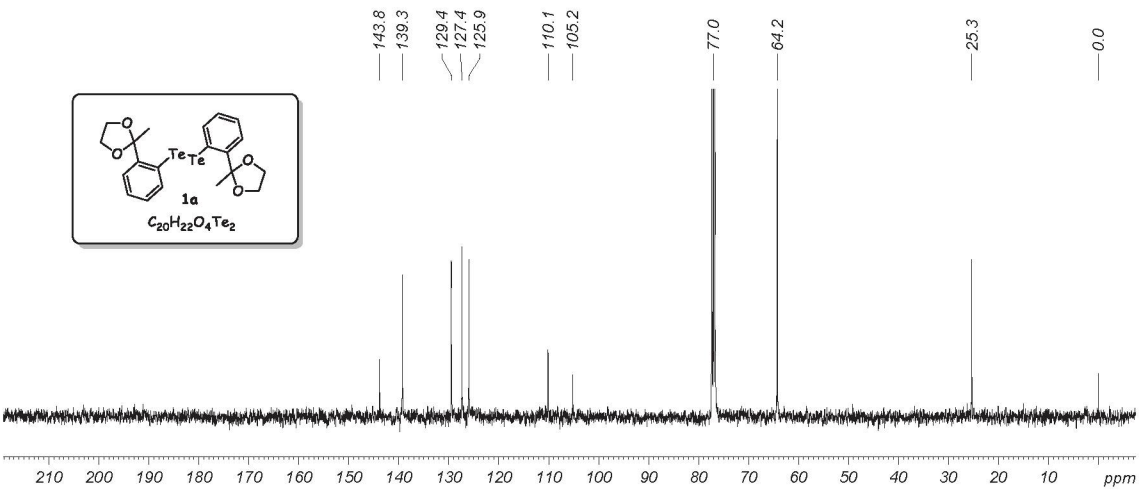
Espectro 30. RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) da 1-(4-(propiltelanil)fenil)etanona (**2i**).. 147
Espectro 31. RMN de ^{13}C/DEPT (75 MHz, $CDCl_3$) da 1-(4-(propiltelanil)fenil)etanona (**2i**) 147
Espectro 32. RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) da 1-(3-butiltelanil)fenil)etanamina (**3a**) 148
Espectro 33. RMN de ^{13}C/DEPT (75,5 MHz, $CDCl_3$) do 1-(3-(butiltelanil)fenil)etanamina (**3a**) 148
Espectro 34. RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) da 1-(4-(butiltelanil)fenil)etanamina (**3b**) 149
Espectro 35. RMN de ^{13}C/DEPT (75,5 MHz, $CDCl_3$) da 1-(4-(butiltelanil)fenil)etanamina (**3b**) 149
Espectro 36. IVTF da 1-(4-(butiltelanil)fenil)etanamina (**3b**) 150
Espectro 37. Massas da 1-(4-(butiltelanil)fenil)etanamina (**3b**) 150
Espectro 38. RMN de ^{1}H (300 MHz, CD_3OD) da 1-(3-(etiltelanil)fenil)etanamina (**3c**)151
Espectro 39. RMN de ^{13}C/DEPT (75,5 MHz, CD_3OD) da 1-(3-(etiltelanil)fenil)etanamina (**3c**) 151
Espectro 40. RMN de ^{1}H (300 MHz, CD_3OD) da 1-(4-(etiltelanil)fenil)etanamina (**3d**) 152
Espectro 41. RMN de ^{13}C/DEPT (75,5 MHz, CD_3OD) da 1-(4-(etiltelanil)fenil)etanamina (**3d**) 152
Espectro 42. RMN de ^{1}H (300 MHz, CD_3OD) da 1-(3-(propiltelanil)fenil)etanamina (**3e**) 153
Espectro 43. RMN de ^{13}C/DEPT (75,5 MHz, CD_3OD) da 1-(3-(propiltelanil)fenil)etanamina (**3e**) 153
Espectro 44. RMN de ^{1}H (300 MHz, CD_3OD) da 1-(4-(propiltelanil)fenil)etanamina (**3f**) 154
Espectro 45. RMN de ^{13}C/DEPT (75,5 MHz, CD_3OD) da 1-(4-(propiltelanil)fenil)etanamina (**3f**) 154
Espectro 46. RMN de ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$, TMS) da N-(1-(4-(butiltelanil)fenil)etil)prop-2-en-1-amina (**4a**) 155
Espectro 47. RMN de ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$) da N-(1-(4-(butiltelanil)fenil)etil)prop-2-en-1-amina (**4a**) 155
Espectro 48. IVTF da N-(1-(4-(butiltelanil)fenil)etil)prop-2-en-1-amina (**4a**)..... 156
Espectro 49. Massas da N-(1-(4-(butiltelanil)fenil)etil)prop-2-en-1-amina (**4a**) 156
Espectro 50. RMN de ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$, TMS) da N-(1-(4-(butiltelanil)fenil)etil)-2-metilpropan-1-amina (**4b**) 157
Espectro 51. RMN de ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$) da N-(1-(4-(butiltelanil)fenil)etil)-2-metilpropan-1-amina (**4b**) 157
Espectro 52. IVTF da N-(1-(4-(butiltelanil)fenil)etil)-2-metilpropan-1-amina (**4b**) 158
Espectro 53. Massas da N-(1-(4-(butiltelanil)fenil)etil)-2-metilpropan-1-amina (**4b**)... 158
Espectro 54. RMN de ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$) da N-(1-(4-(butiltelanil)fenil)etil)butan-1-amina (**4c**) 159
Espectro 55. RMN de ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$) da N-(1-(4-(butiltelanil)fenil)etil)butan-1-amina (**4c**) 159
Espectro 56. IVTF da N-(1-(4-(butiltelanil)fenil)etil)butan-1-amina (**4c**) 160
Espectro 57. Massas da N-(1-(4-(butiltelanil)fenil)etil)butan-1-amina (**4c**)..... 160
Espectro 58. RMN de ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$, TMS) da N-benzil-1-(4-(butiltelanil)fenil)etanamina (**4d**)..... 161

Espectro 59. RMN de ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$) da N-benzil-1-(4-(butiltelanil)fenil)etanamina (**4d**) 161
Espectro 60. IVTF da N-benzil-1-(4-(butiltelanil)fenil)etanamina (**4d**) 162
Espectro 61. Massas da N-benzil-1-(4-(butiltelanil)fenil)etanamina (**4d**) 162
Espectro 62. RMN de ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$, TMS) da (E)-1-(3-(butiltelanil)fenil)etanona oxima (**5a**) 163
Espectro 63. RMN de ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$) da (E)-1-(3-(butiltelanil)fenil)etanona oxima (**5a**) 163
Espectro 64. RMN de ^{125}Te (126,2 MHz, $CDCl_3$, PhTeTePh) da (E)-1-(3-(butiltelanil)fenil)etanona oxima (**5a**) 164
Espectro 65. RMN de ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$, TMS) da (E)-1-(4-(butiltelanil)fenil)etanona oxima (**5b**) 164
Espectro 66. RMN de ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$) da (E)-1-(4-(butiltelanil)fenil)etanona oxima (**5b**) 165
Espectro 67. IVTF da (E)-1-(4-(butiltelanil)fenil)etanona oxima (**5b**) 165
Espectro 68. Massas da do 1-(4-(butiltelanil)fenil)etanonaoxima (**5b**) 165
Espectro 69. RMN de ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$, TMS) da (E)-1-(4-((2-hidroxipropil)telanil)fenil)etanona oxima (**5c**) 166
Espectro 70. RMN de ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$) da (E)-1-(4-((2-hidroxipropil)telanil)fenil)etanona oxima (**5c**) 166
Espectro 71. RMN de ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$, TMS) da (E)-(1-(4-(butiltelanil)fenil)etilideno) hidrazina (**6a**) 167
Espectro 72. RMN de ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$) da (E)-(1-(4-(butiltelanil)fenil)etilideno) hidrazina (**6a**) 167
Espectro 73. IVTF da (E)-(1-(4-(butiltelanil)fenil)etilideno) hidrazina (**6a**) 168
Espectro 74. RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) do 1-(4-(metiltelanil)fenil)etanol (**7a**) 168
Espectro 75. RMN de ^{13}C/DEPT (75,5 MHz, $CDCl_3$) do 1-(4-(metiltelanil)fenil)etanol (**7a**) 169
Espectro 76. RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) do 1-(3-(etiltelanil)fenil)etanol (**7b**) 169
Espectro 77. RMN de ^{13}C/DEPT (75,5 MHz, $CDCl_3$) do 1-(3-(etiltelanil)fenil)etanol (**7b**) 170
Espectro 78. RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) do 1-(4-(etiltelanil)fenil)etanol (**7c**) 170
Espectro 79. RMN de ^{13}C/DEPT (75,5 MHz, $CDCl_3$) do 1-(4-(etiltelanil)fenil)etanol (**7c**) 171
Espectro 80. RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) do 1-(3-(propiltelanil)fenil)etanol (**7d**) 171
Espectro 81. RMN de ^{13}C/DEPT (75,5 MHz, $CDCl_3$) do 1-(3-(propiltelanil)fenil)etanol (**7d**) 172
Espectro 82. RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) do 1-(4-(propiltelanil)fenil)etanol (**7e**) 172
Espectro 83. RMN de ^{13}C/DEPT (75,5 MHz, $CDCl_3$) do 1-(4-(propiltelanil)fenil)etanol (**7e**) 173
Espectro 84. RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) do 1-(3-(butiltelanil)fenil)etanol (**7f**) 173
Espectro 85. RMN de ^{13}C/DEPT (75,5 MHz, $CDCl_3$) do 1-(3-(butiltelanil)fenil)etanol (**7f**) 174
Espectro 86. RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) do 1-(4-(butiltelanil)fenil)etanol (**7g**) 174
Espectro 87. RMN de ^{13}C/DEPT (75,5 MHz, $CDCl_3$) do 1-(4-(butiltelanil)fenil)etanol (**7g**) 175
Espectro 88. RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) do acetato de 1-(3-(etiltelanil)fenil)etila (**8a**) 175

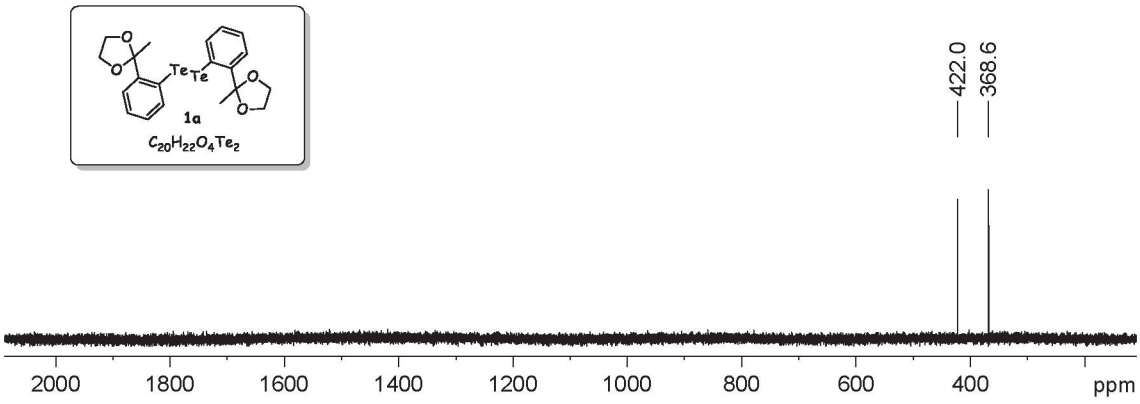
Espectro 89. RMN de ^{13}C/DEPT (75,5 MHz, $CDCl_3$) do acetato de 1-(3-(etiltelanil)fenil)etila (**8a**) 176
Espectro 90. RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) do acetato de 1-(4-(etiltelanil)fenil)etila (**8b**) 176
Espectro 91. RMN de ^{13}C/DEPT (75,5 MHz, $CDCl_3$) do acetato de 1-(4-(etiltelanil)fenil)etila (**8b**) 177
Espectro 92. RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) do acetato de 1-(3-(butiltelanil)fenil)etila (**8c**) 177
Espectro 93. RMN de ^{13}C (75,5 MHz, $CDCl_3$) do acetato de 1-(3-(butiltelanil)fenil)etila (**8c**) 178
Espectro 94. RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) do acetato de 1-(4-(butiltelanil)fenil)etila (**8d**) 178
Espectro 95. RMN de ^{13}C (75,5 MHz, $CDCl_3$) do acetato de 1-(4-(butiltelanil)fenil)etila (**8d**) 178
Espectro 96. RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) da N-(1-(3-(etiltelanil)fenil)etil)acetamida (**9a**) 179
Espectro 97. RMN de ^{13}C (75,5 MHz, $CDCl_3$) da N-(1-(3-(etiltelanil)fenil)etil)acetamida (**9a**) 179
Espectro 98. RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) da N-(1-(4-(etiltelanil)fenil)etil)acetamida (**9b**) 180
Espectro 99. RMN de ^{13}C/DEPT (75,5 MHz, $CDCl_3$) da N-(1-(4-(etiltelanil)fenil)etil)acetamida (**9b**) 180
Espectro 100. RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) da N-(1-(3-(propiltelanil)fenil)etil)acetamida (**9c**) 181
Espectro 101. RMN de ^{13}C (7 MHz, $CDCl_3$) da N-(1-(3-(propiltelanil)fenil)etil)acetamida (**9c**) 181
Espectro 102. RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) da N-(1-(4-(propiltelanil)fenil)etil)acetamida (**9d**) 182
Espectro 103. RMN de ^{13}C/DEPT (75,5 MHz, $CDCl_3$) da N-(1-(4-(propiltelanil)fenil)etil)acetamida (**9d**) 182
Espectro 104. RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) da N-(1-(4-(butiltelanil)fenil)etil)acetamida (**9e**) 183
Espectro 105. RMN de ^{13}C/DEPT (75,5 MHz, $CDCl_3$) da N-(1-(4-(butiltelanil)fenil)etil)acetamida (**9e**) 183
Espectro 106. RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) da N-(1-(4-(butiltelanil)fenil)etil)acetamida (**9f**) 184
Espectro 107. RMN de ^{13}C (75,5 MHz, $CDCl_3$) da N-(1-(4-(butiltelanil)fenil)etil)acetamida (**9f**) 184



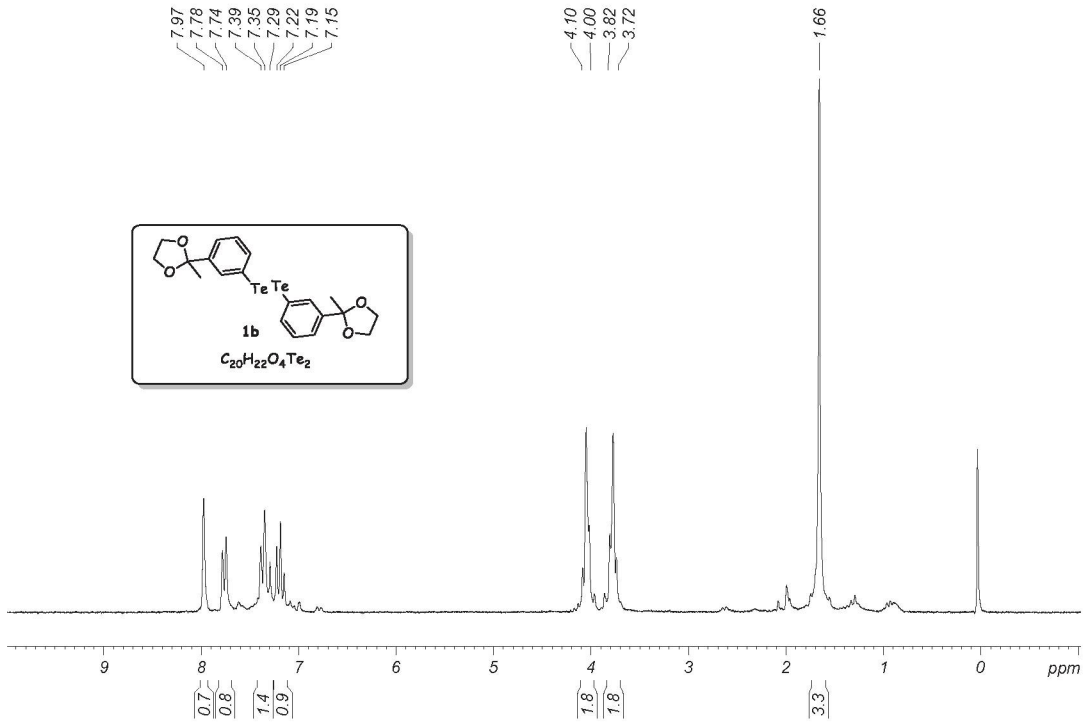
Espectro 1. RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$, TMS) do 1,2-bis(2-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)fenil)ditelano (**1a**)



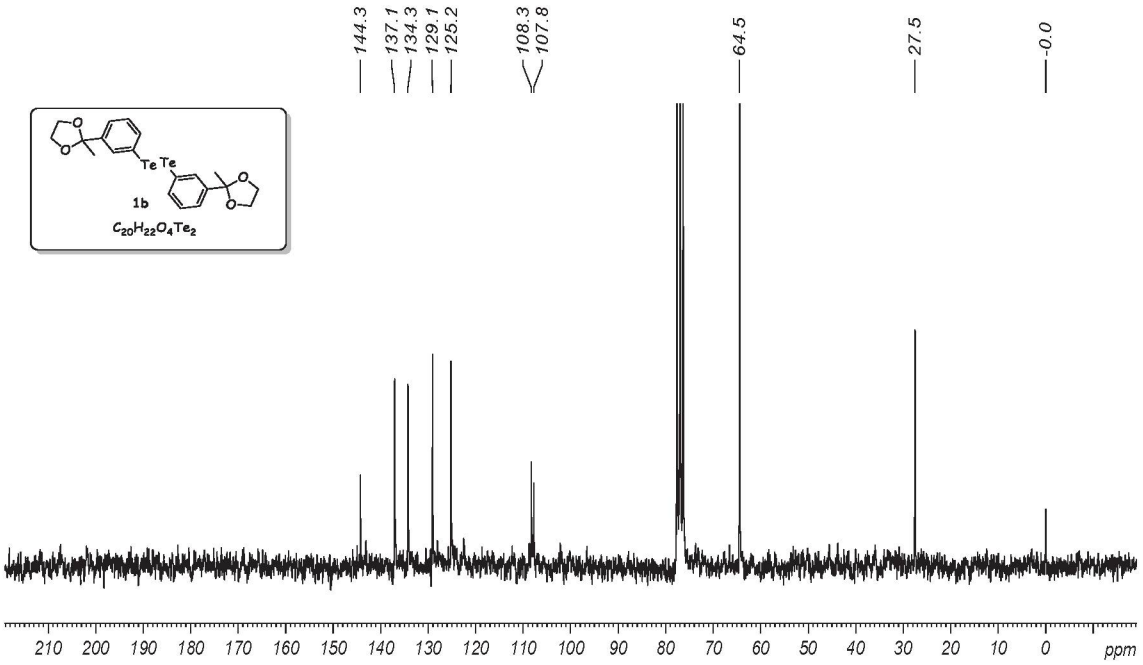
Espectro 2. RMN de ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) do 1,2-bis(2-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)fenil)ditelano (**1a**)



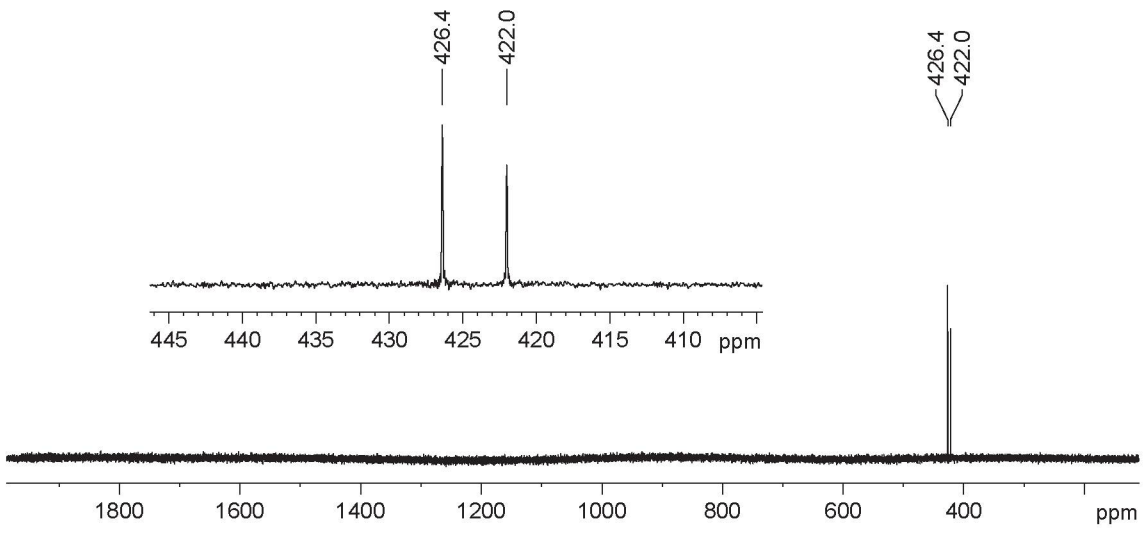
Espectro 3. RMN de ^{125}Te (126,2 MHz, $CDCl_3$, PhTeTePh) do 1,2-bis(2-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)fenil)ditelano (**1a**)



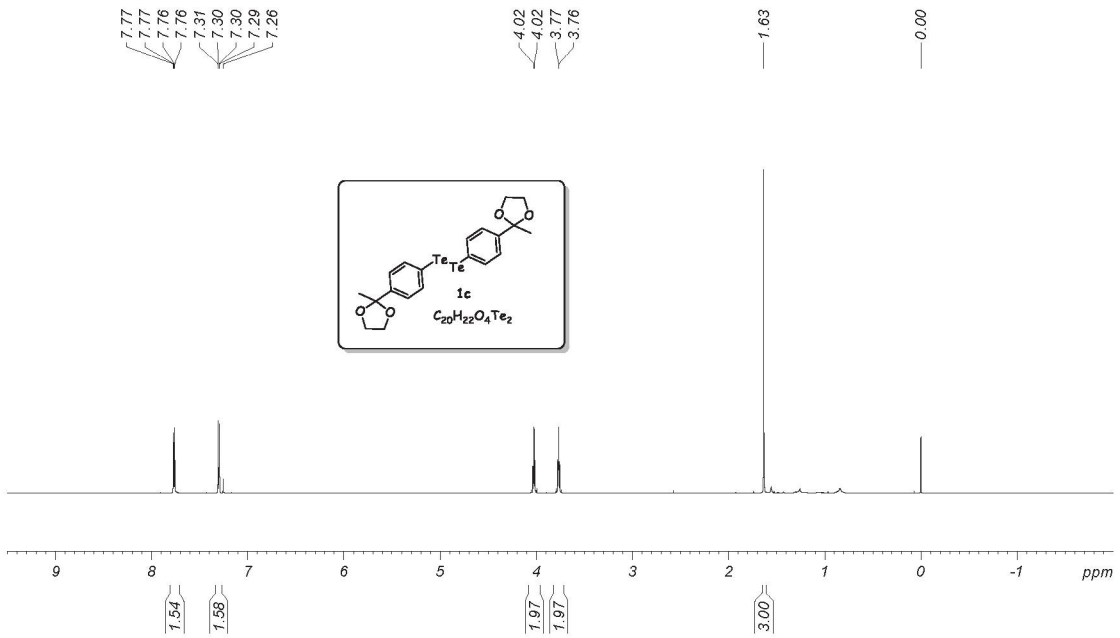
Espectro 4. RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$, TMS) do 1,2-bis(2-(3-metil-1,3-dioxolan-2-il)fenil)ditelano (**1b**)



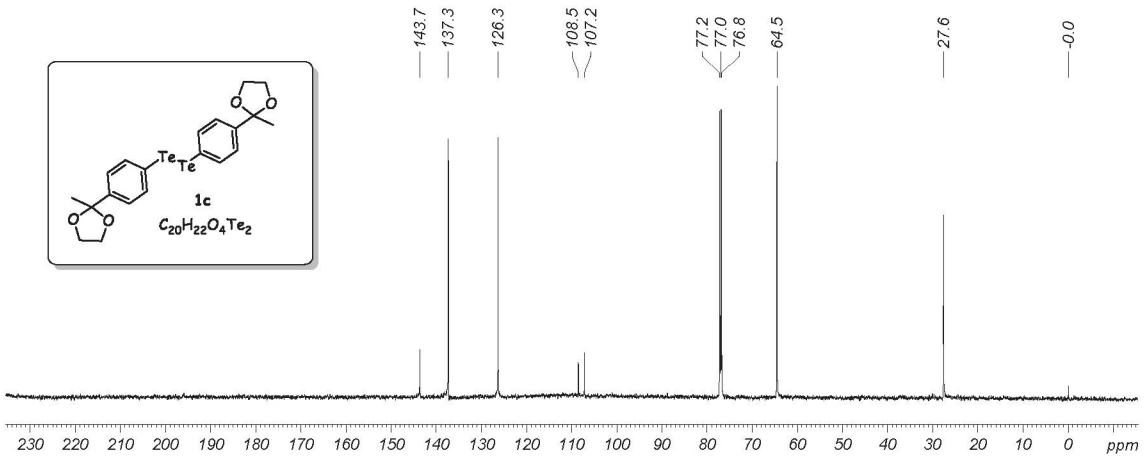
Espectro 5. RMN de ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) do 1,2-bis(2-(3-metil-1,3-dioxolan-2-il)fenil)ditelano (**1b**)



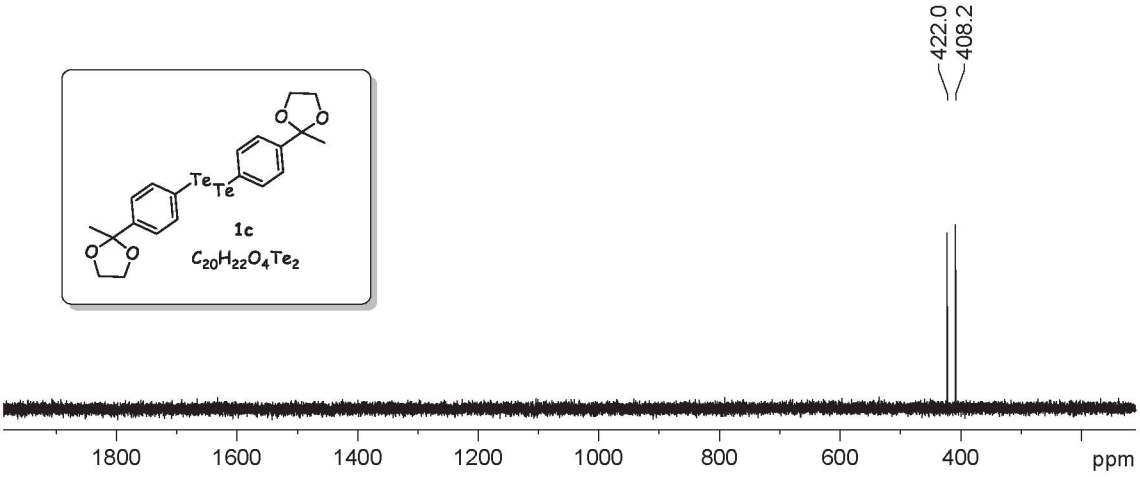
Espectro 6. RMN de ^{125}Te (126,2 MHz, $CDCl_3$, PhTeTePh) do 1,2-bis(2-(3-metil-1,3-dioxolan-2-il)fenil)ditelano (**1b**)



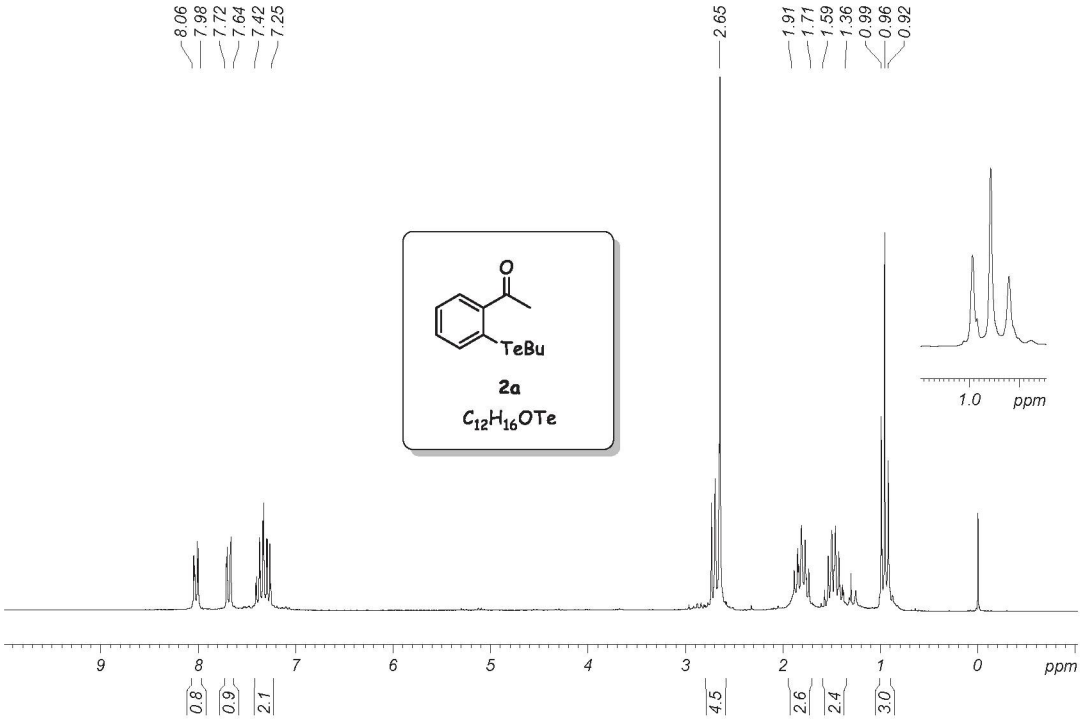
Espectro 7. RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$, TMS) do 1,2-bis(2-(4-metil-1,3-dioxolan-2-il)fenil)ditelano (**1c**)



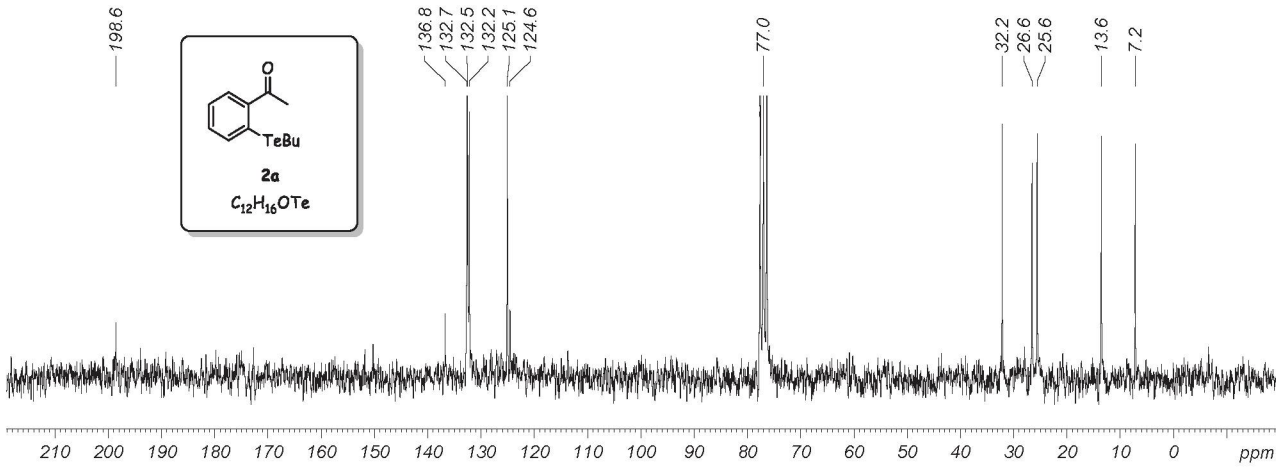
Espectro 8. RMN de ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) do 1,2-bis(2-(4-metil-1,3-dioxolan-2-il)fenil)ditelano (**1c**)



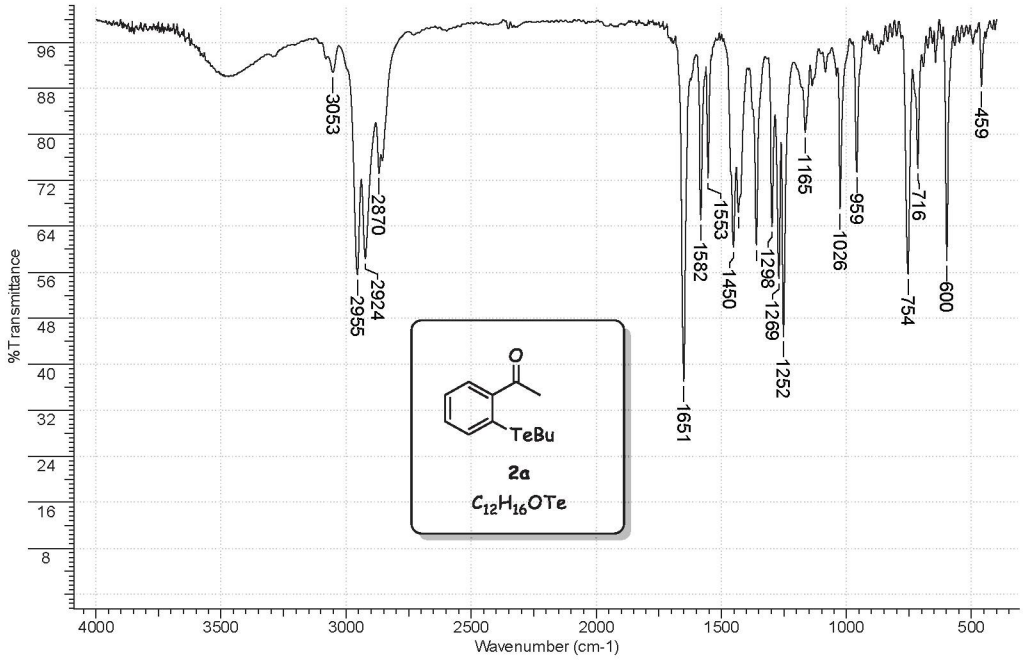
Espectro 9. RMN de ^{125}Te (126,2 MHz, $CDCl_3$, PhTeTePh) do 1,2-bis(2-(4-metil-1,3-dioxolan-2-il)fenil)ditelano (**1c**)



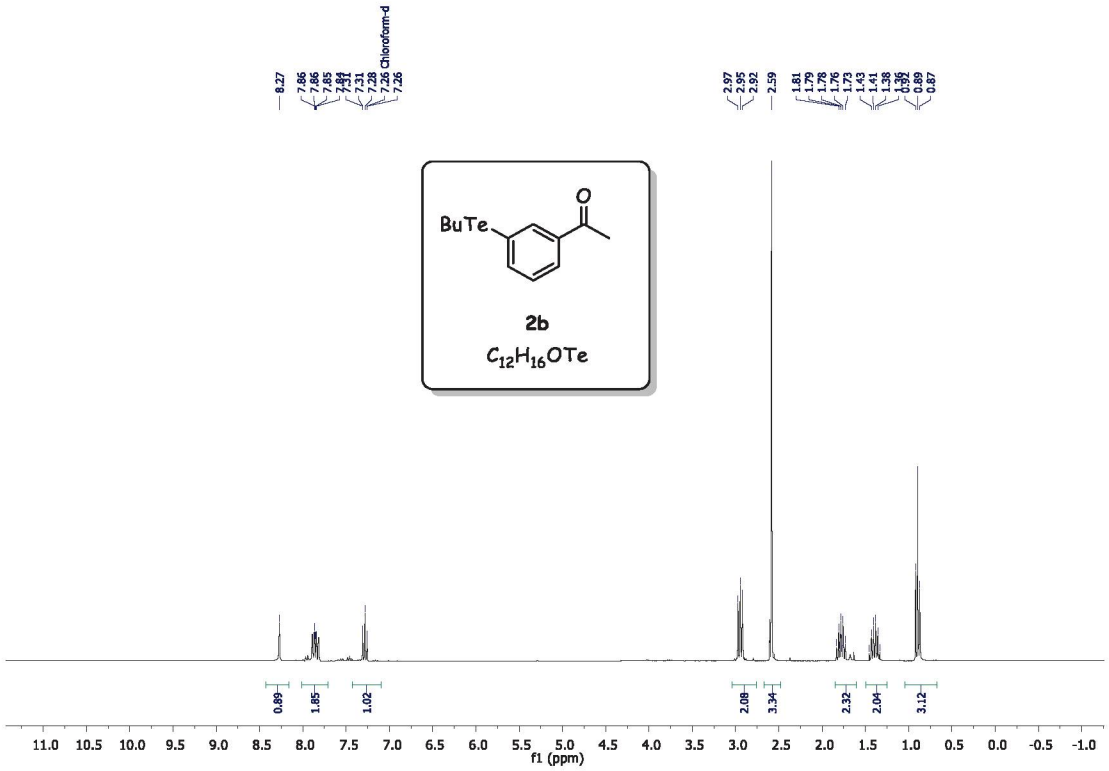
Espectro 10. RMN de ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$, TMS) da 1-(2-(butiltelanil)fenil)etanona (**2a**)



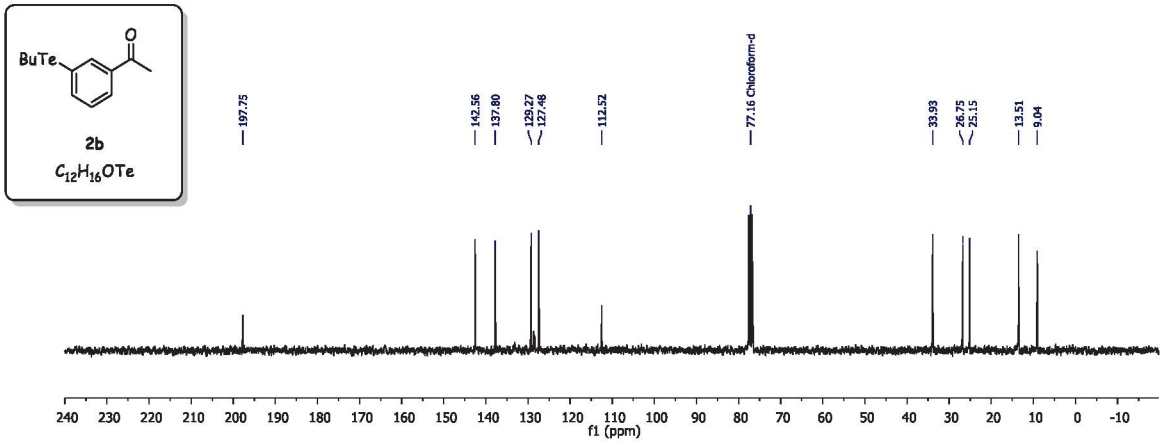
Espectro 11. RMN de ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$) da 1-(2-(butiltelanil)fenil)etanona (**2a**)



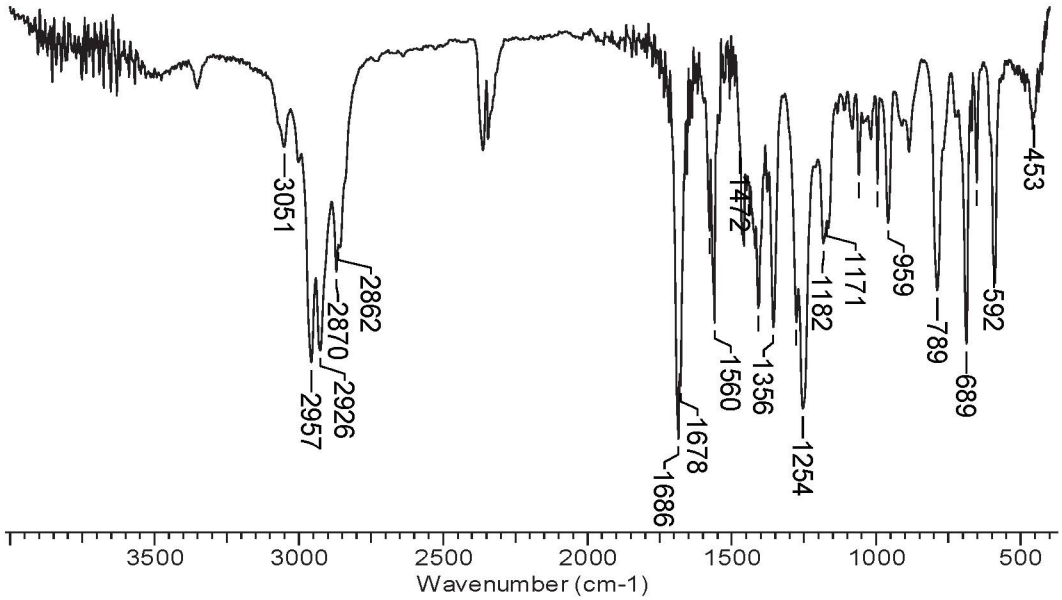
Espectro 12. IVTF da 1-(2-(butiltelanil)fenil)etanona (**2a**)



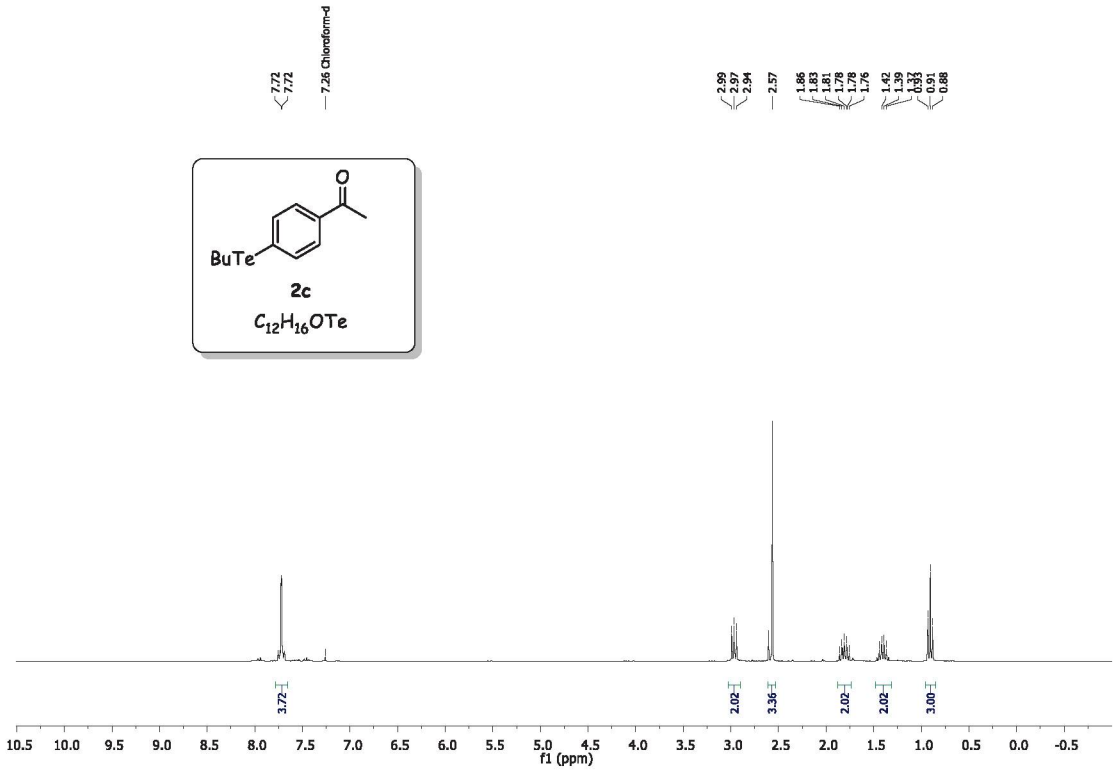
Espectro 13. RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$, TMS) da 1-(3-(butiltelanil)fenil)etanona (**2b**)



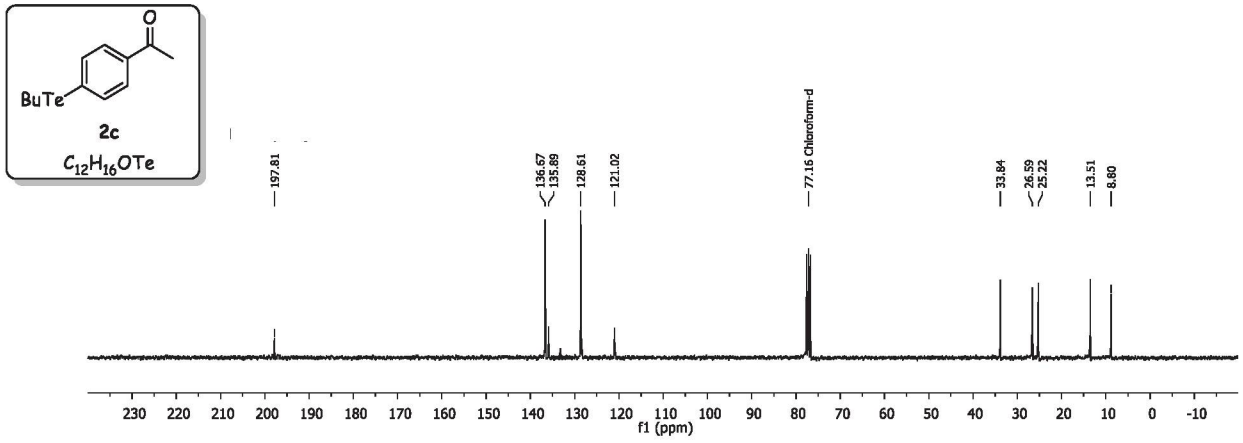
Espectro 14. RMN de ^{13}C (75,5 MHz, $CDCl_3$) da 1-(3-(butiltelanil)fenil)etanona (**2b**)



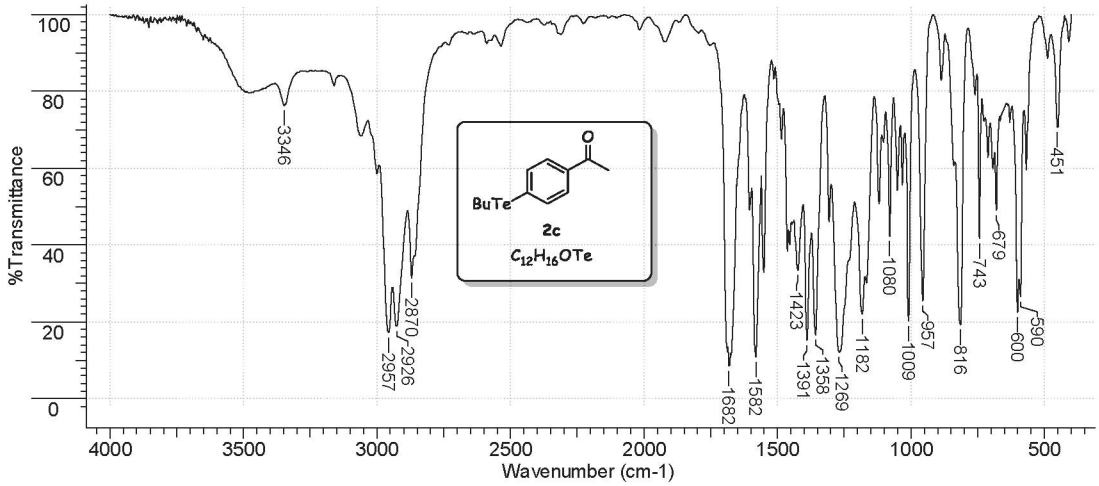
Espectro 15. IVTF da 1-(3-(butiltelanil)fenil)etanona (**2b**)



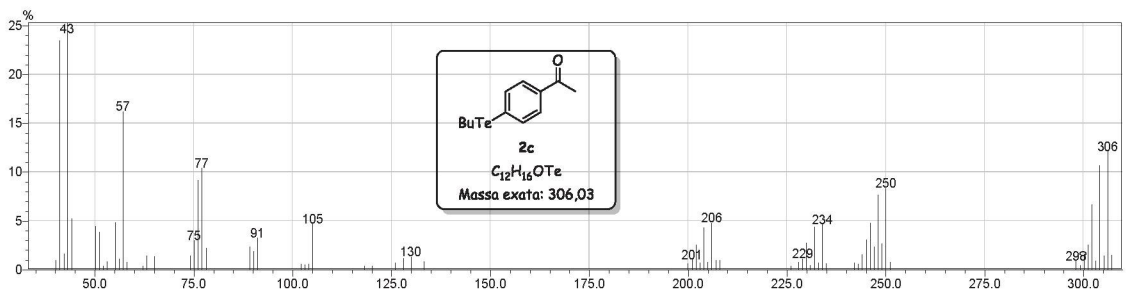
Espectro 16. RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$, TMS) da 1-(4-(butiltelanil)fenil)etanona (**2c**)



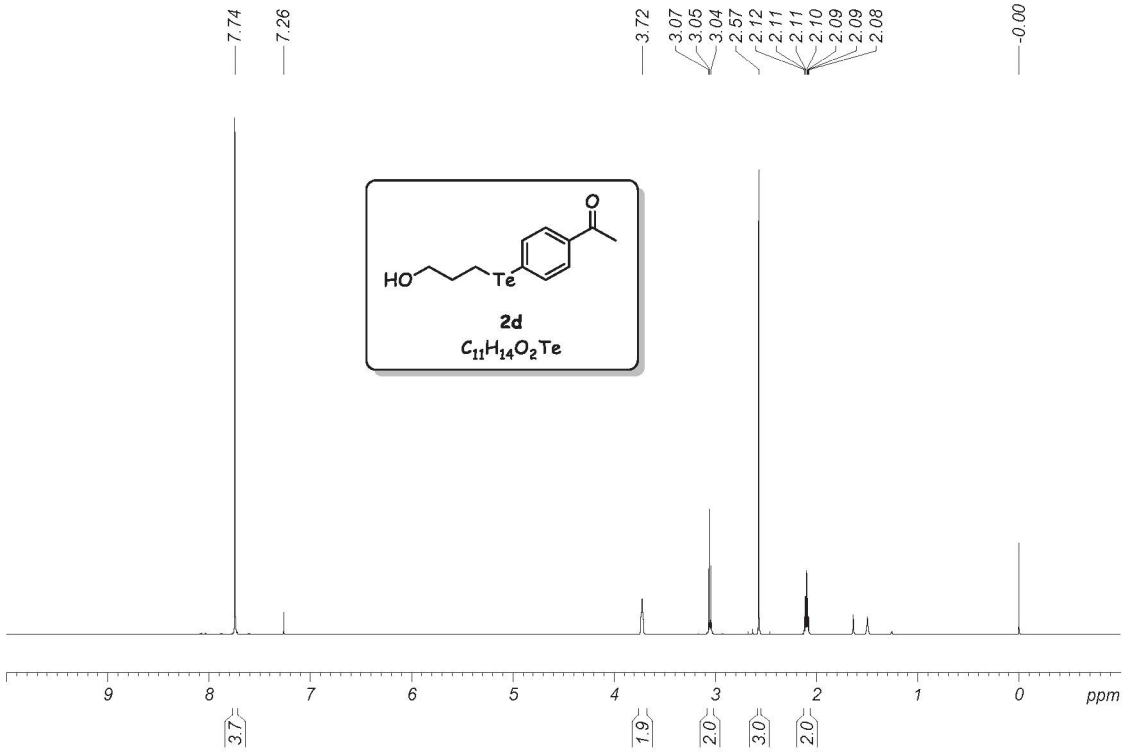
Espectro 17. RMN de ^{13}C (75,5 MHz, $CDCl_3$) da 1-(4-(butiltelanil)fenil)etanona (**2c**)



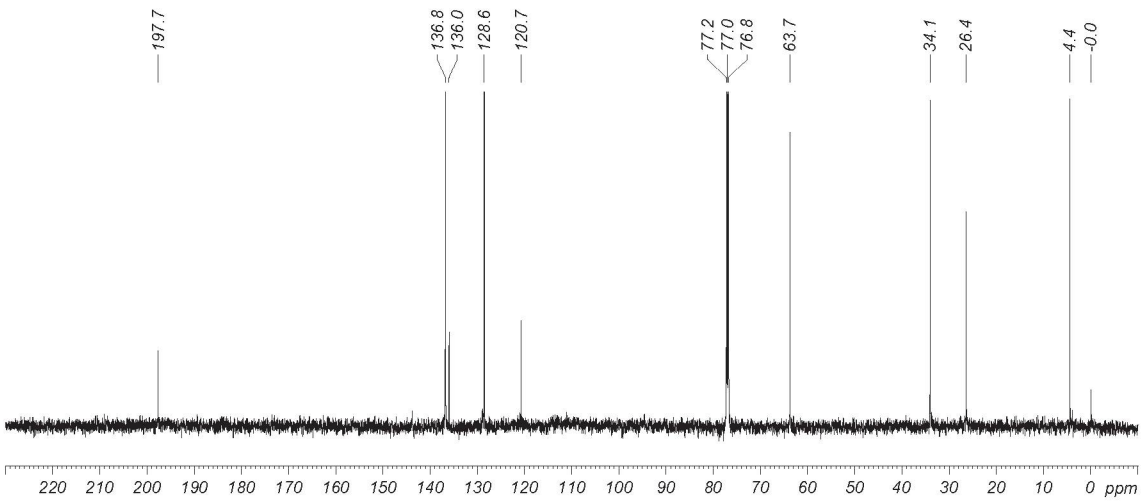
Espectro 18. IVTF da 1-(4-(butiltelanil)fenil)etanona (**2c**)



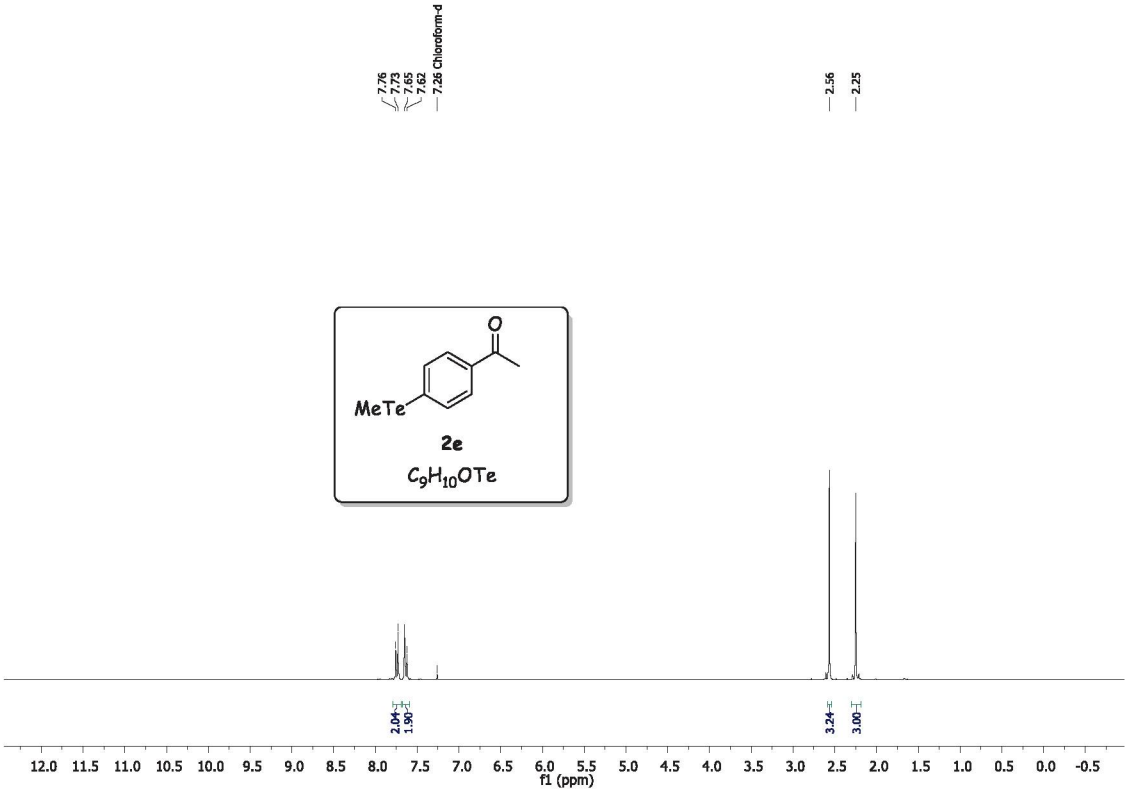
Espectro 19. Massas da 1-(4-(butiltelanil)fenil)etanona (**2c**)



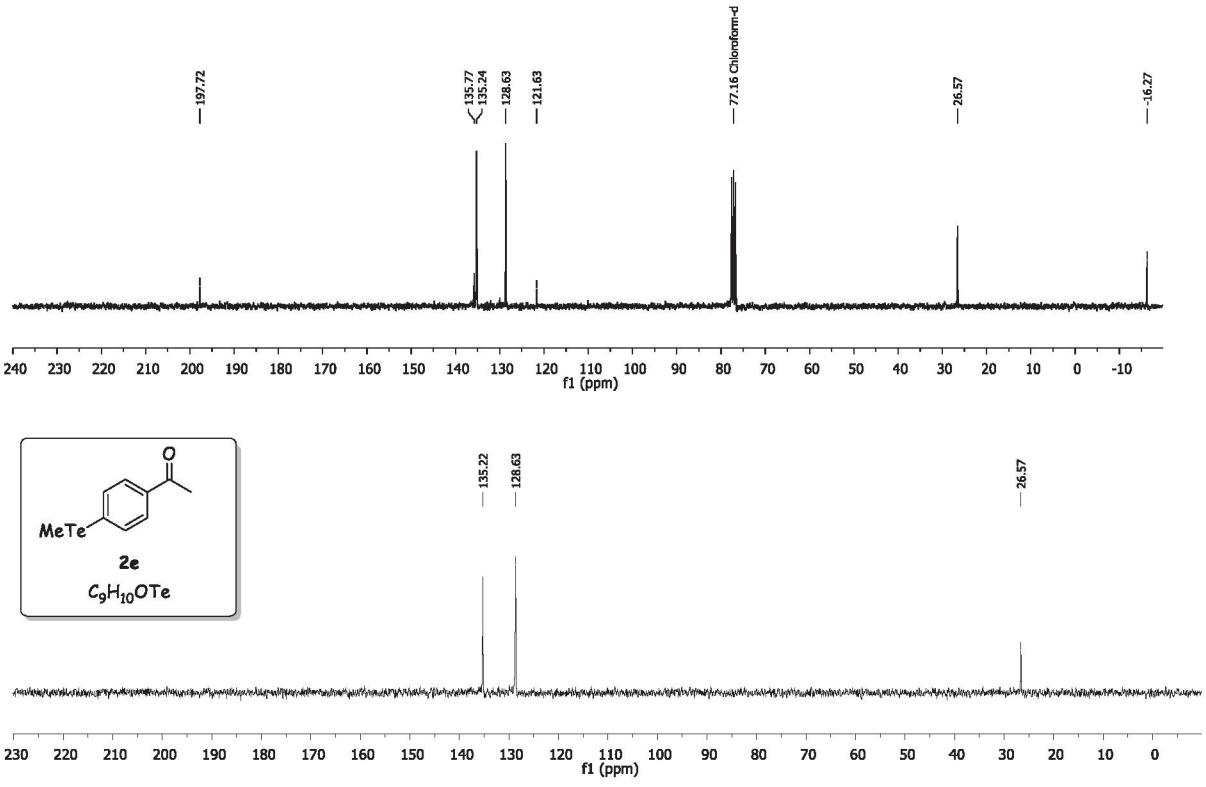
Espectro 20. RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$, TMS) do 3-(4-(acetofenil)telanil)propanol (**2d**)



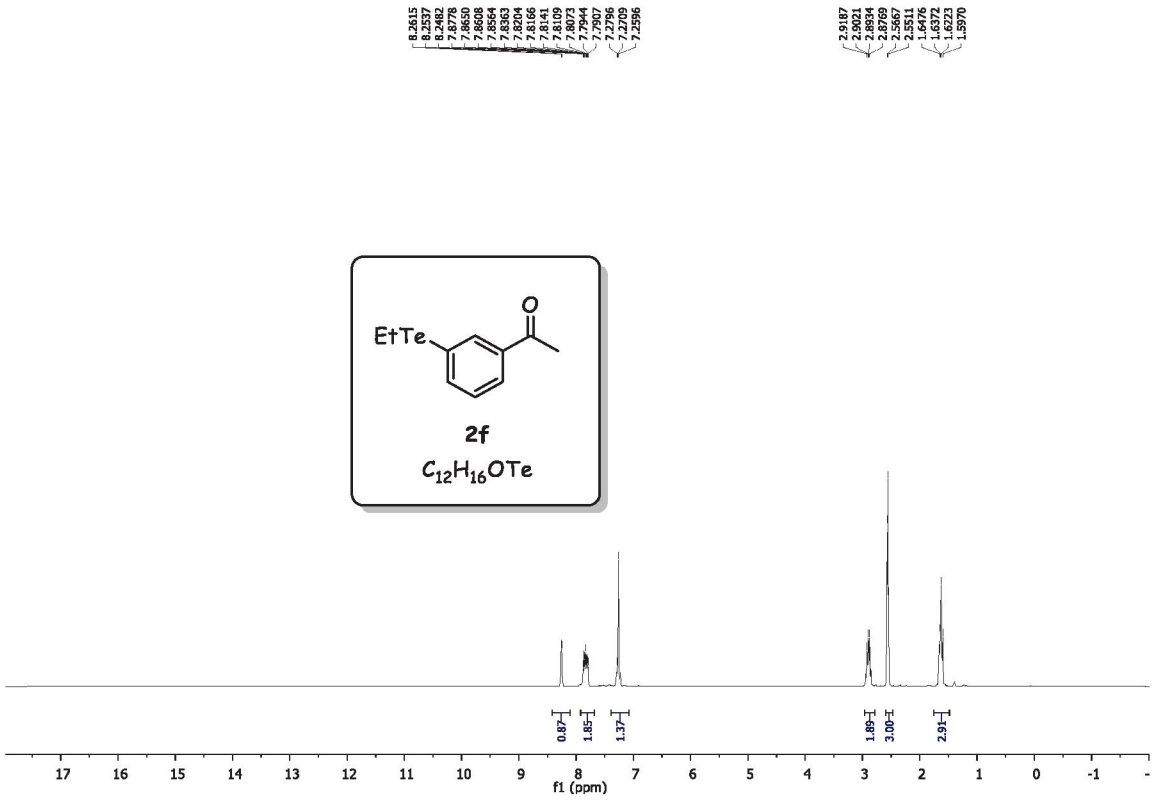
Espectro 21. RMN de ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) do 3-(4-(acetofenil)telanil)propanol (**2d**)



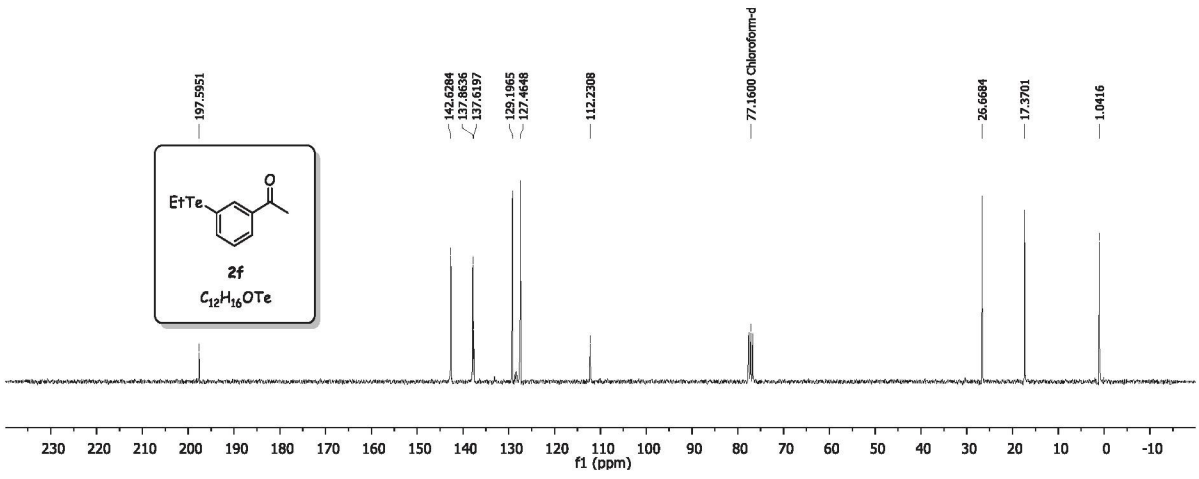
Espectro 22. RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) da 1-(4-(metiltelanil)fenil)etanona (**2e**)



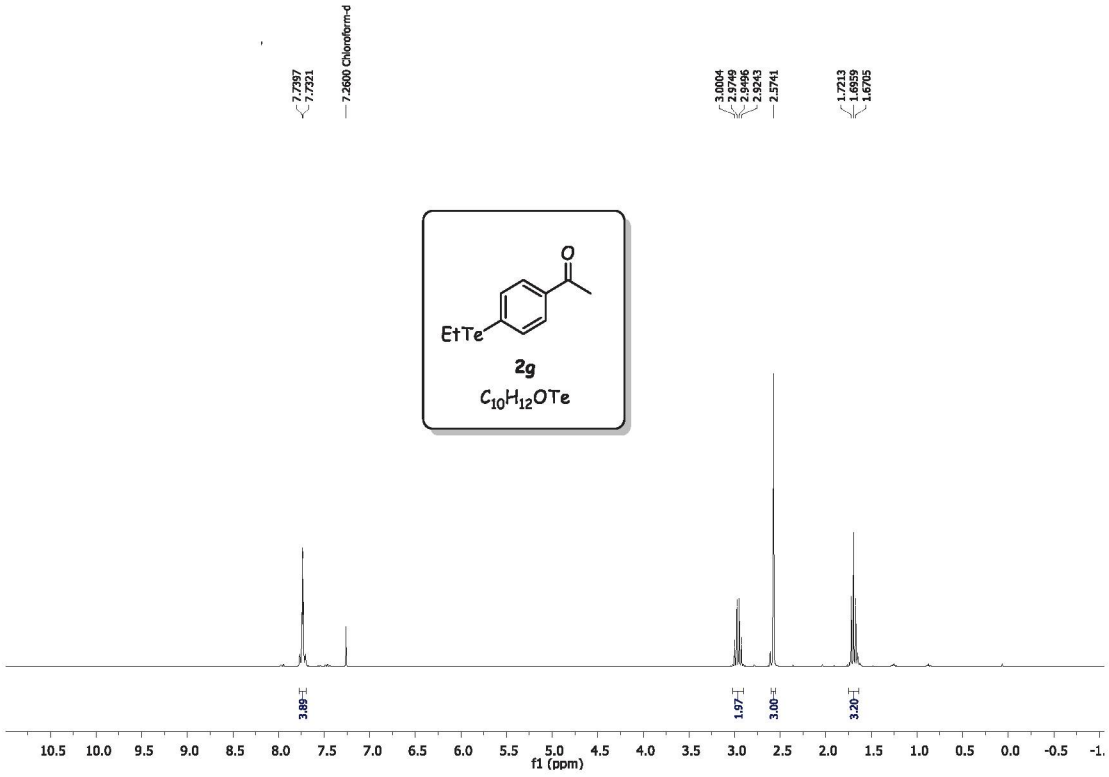
Espectro 23. RMN de ^{13}C/DEPT (75,5 MHz, $CDCl_3$) da 1-(4-(metiltelanil)fenil)etanona (**2e**)



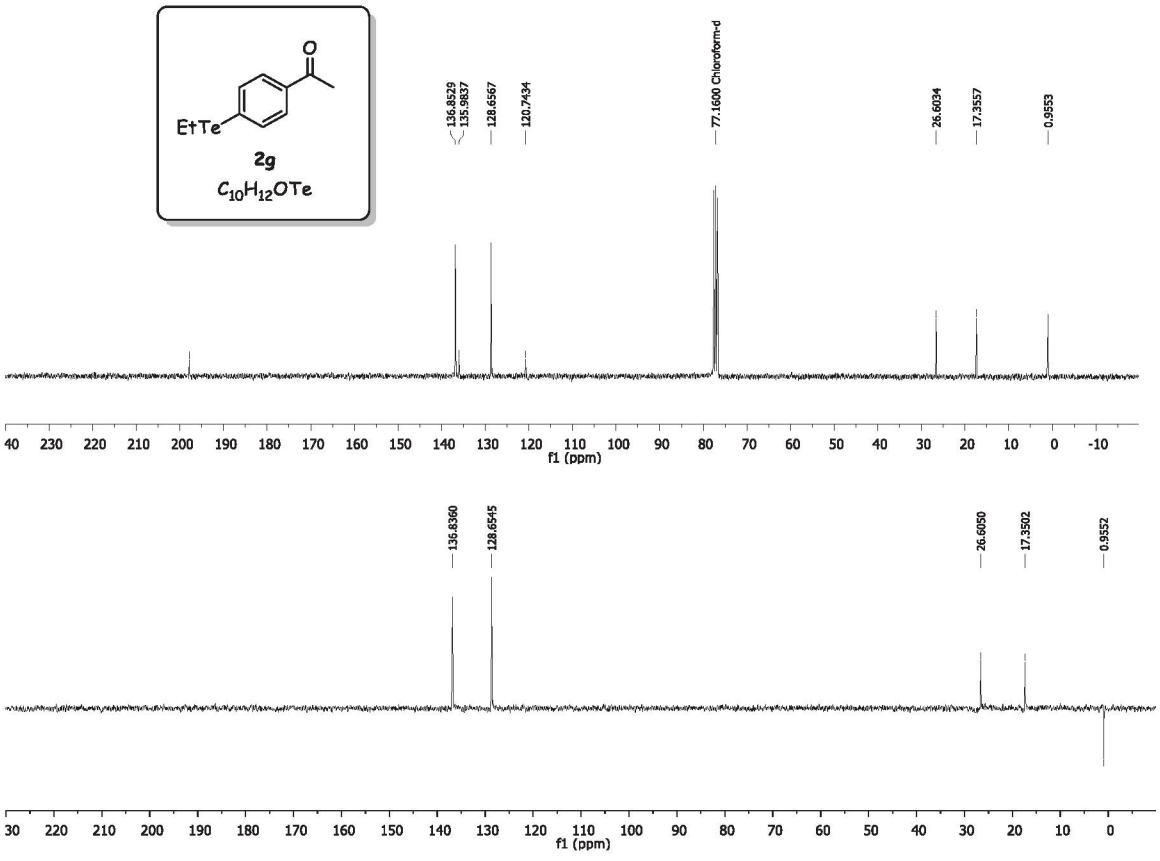
Espectro 24. RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) da 1-(3-(etiltelanil)fenil)etanona (**2f**)



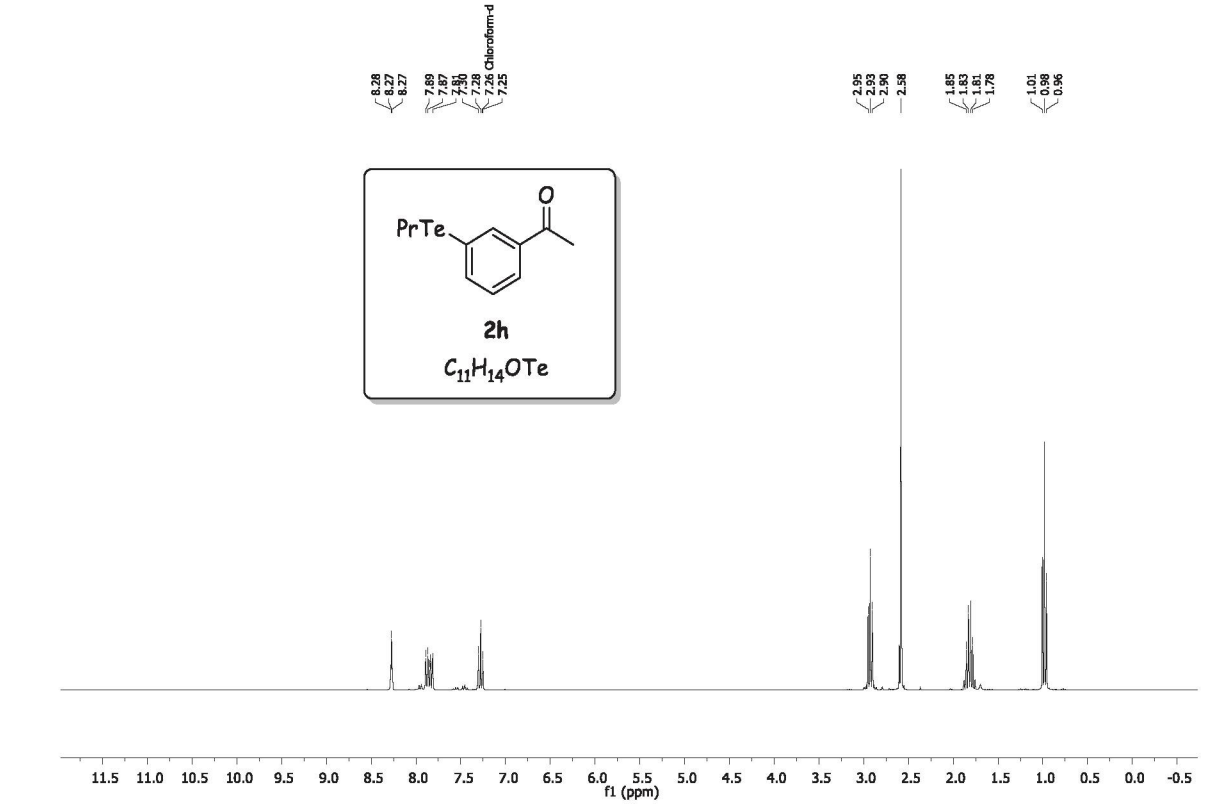
Espectro 25. RMN de ^{13}C (75,5 MHz, $CDCl_3$) da 1-(3-(etiltelanil)fenil)etanona (**2f**)



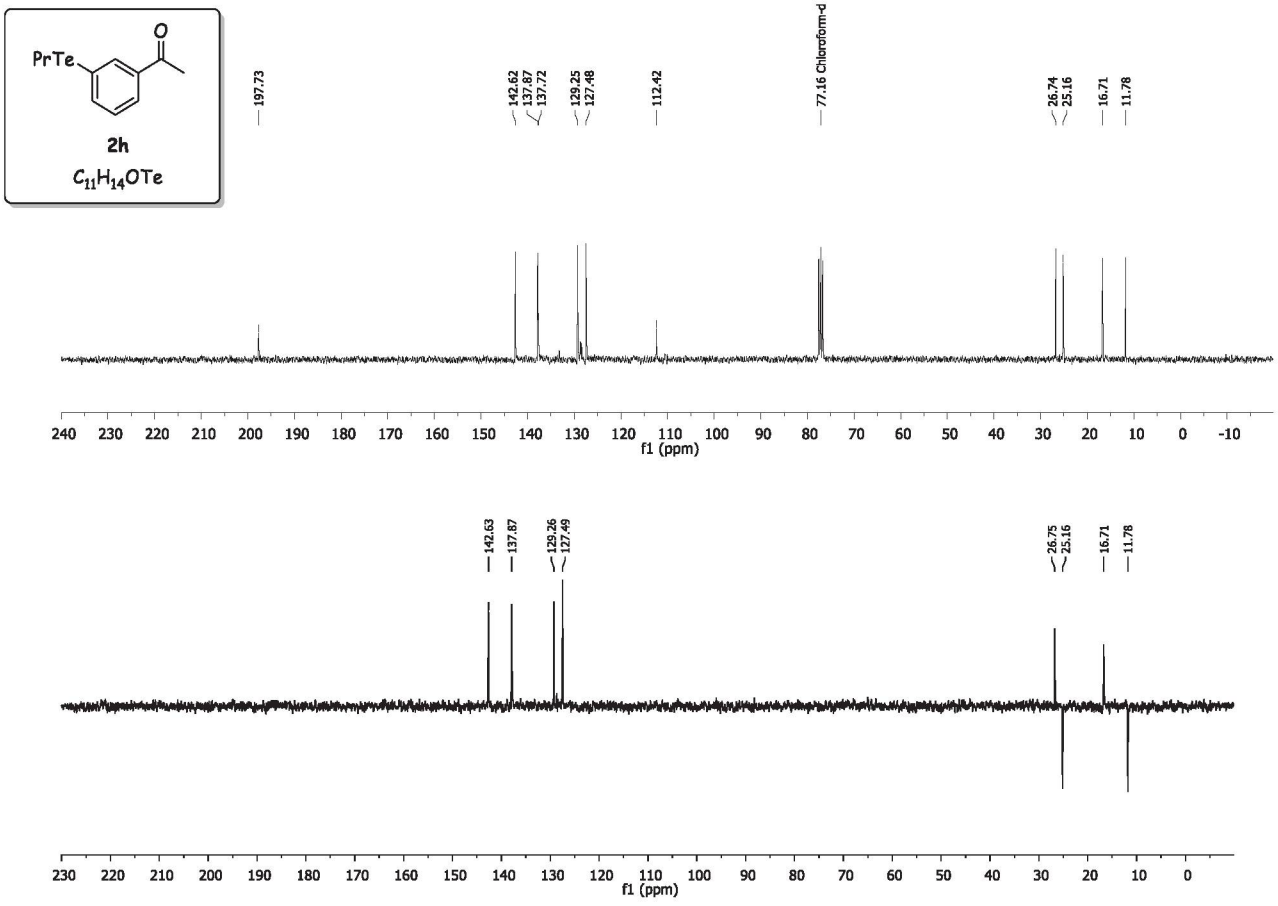
Espectro 26. RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) da 1-(4-(etiltelanil)fenil)etanona (**2g**)



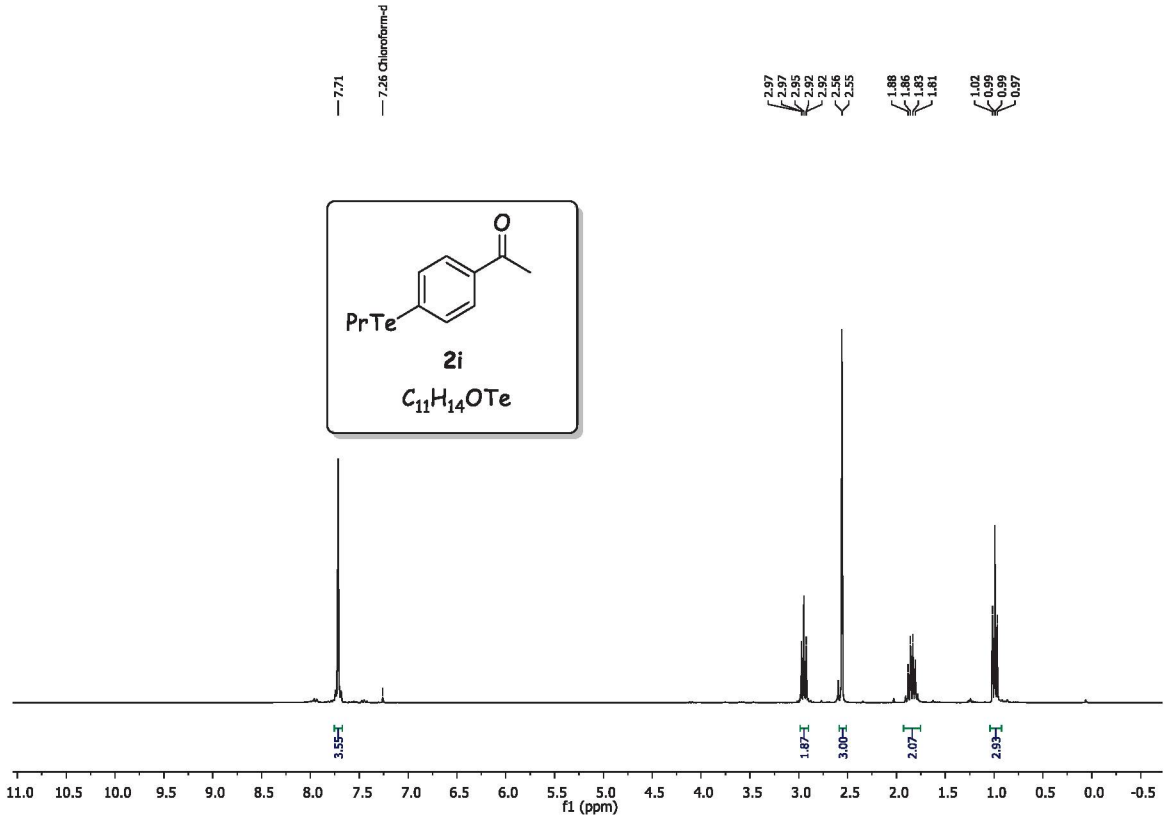
Espectro 27. RMN de ^{13}C/DEPT (75,5 MHz, $CDCl_3$) da 1-(4-(etiltelanil)fenil)etanona (**2g**)



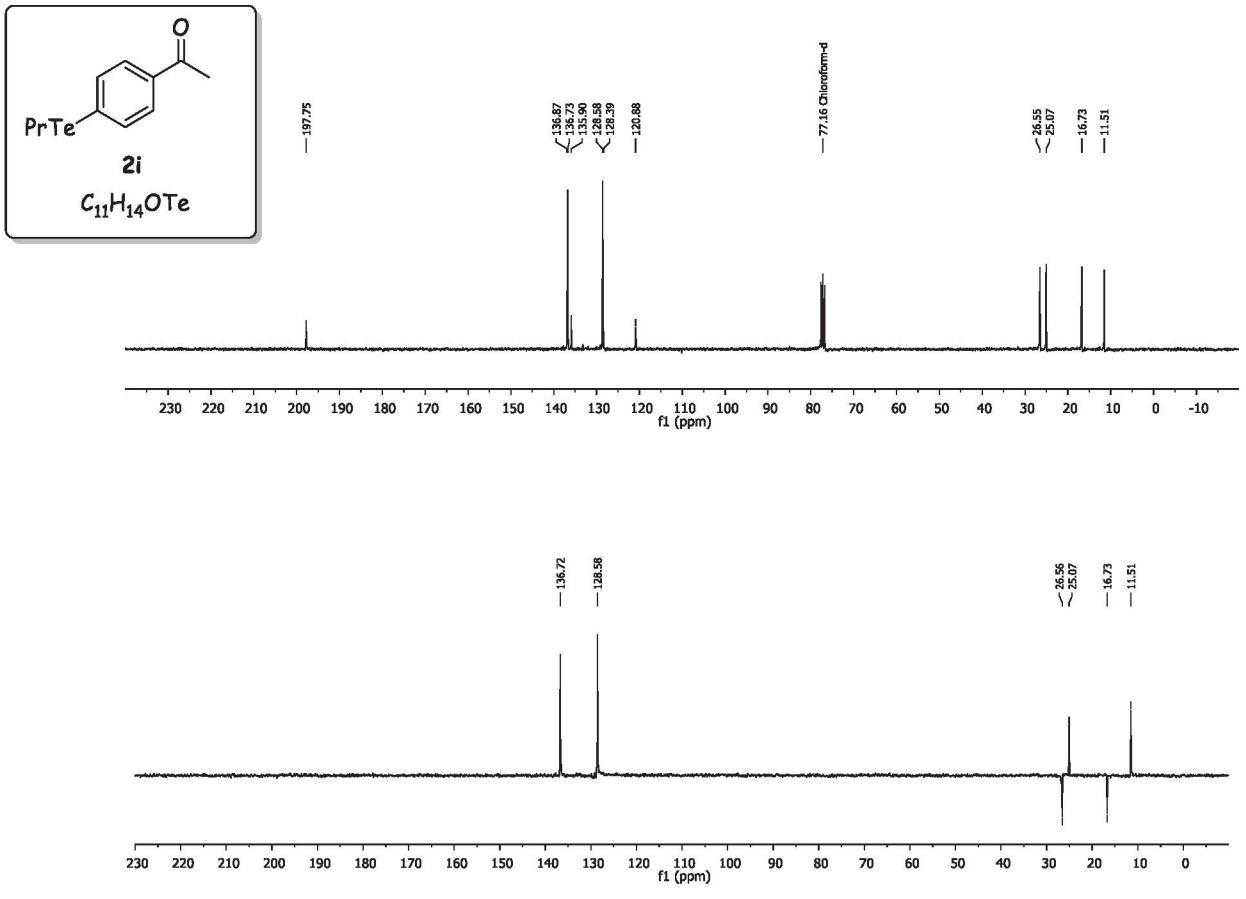
Espectro 28. RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) da 1-(3-(propiltelanil)fenil)etanona (**2h**)



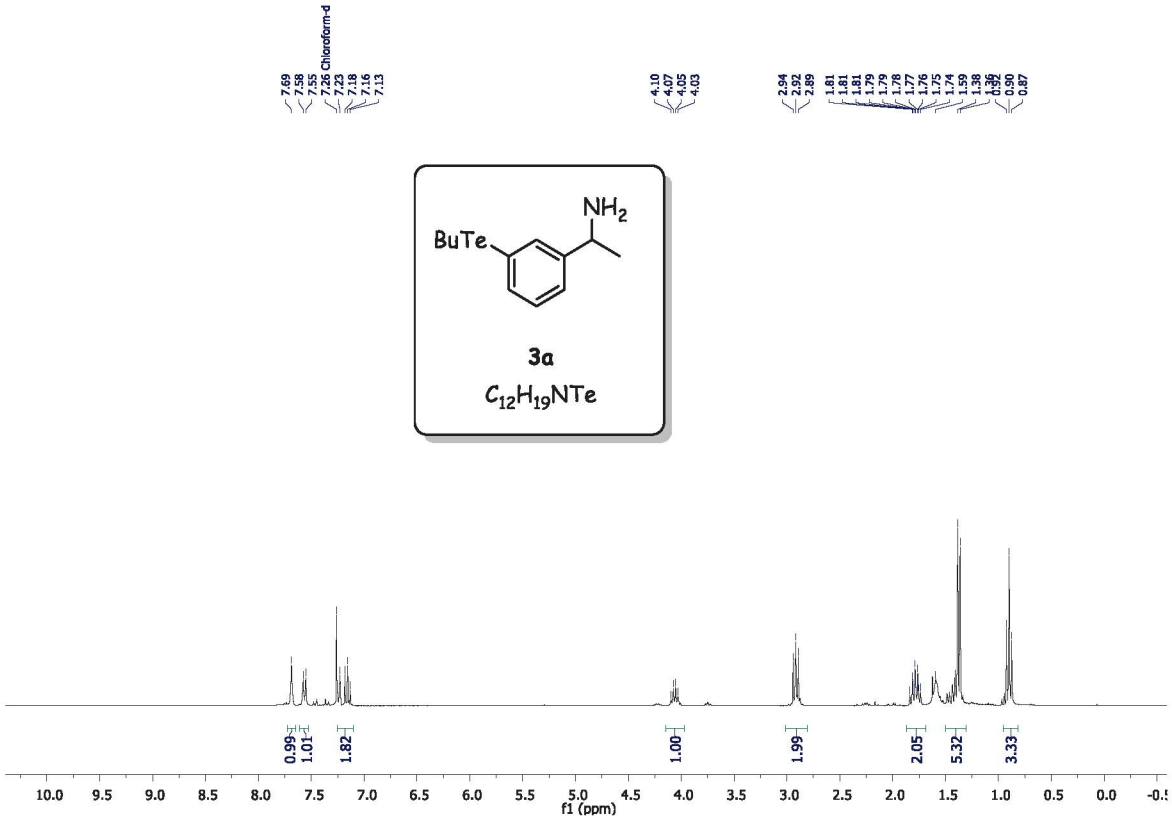
Espectro 29. RMN de ^{13}C/DEPT (75,5 MHz, $CDCl_3$) da 1-(3-(propiltelanil)fenil)etanona (**2h**)



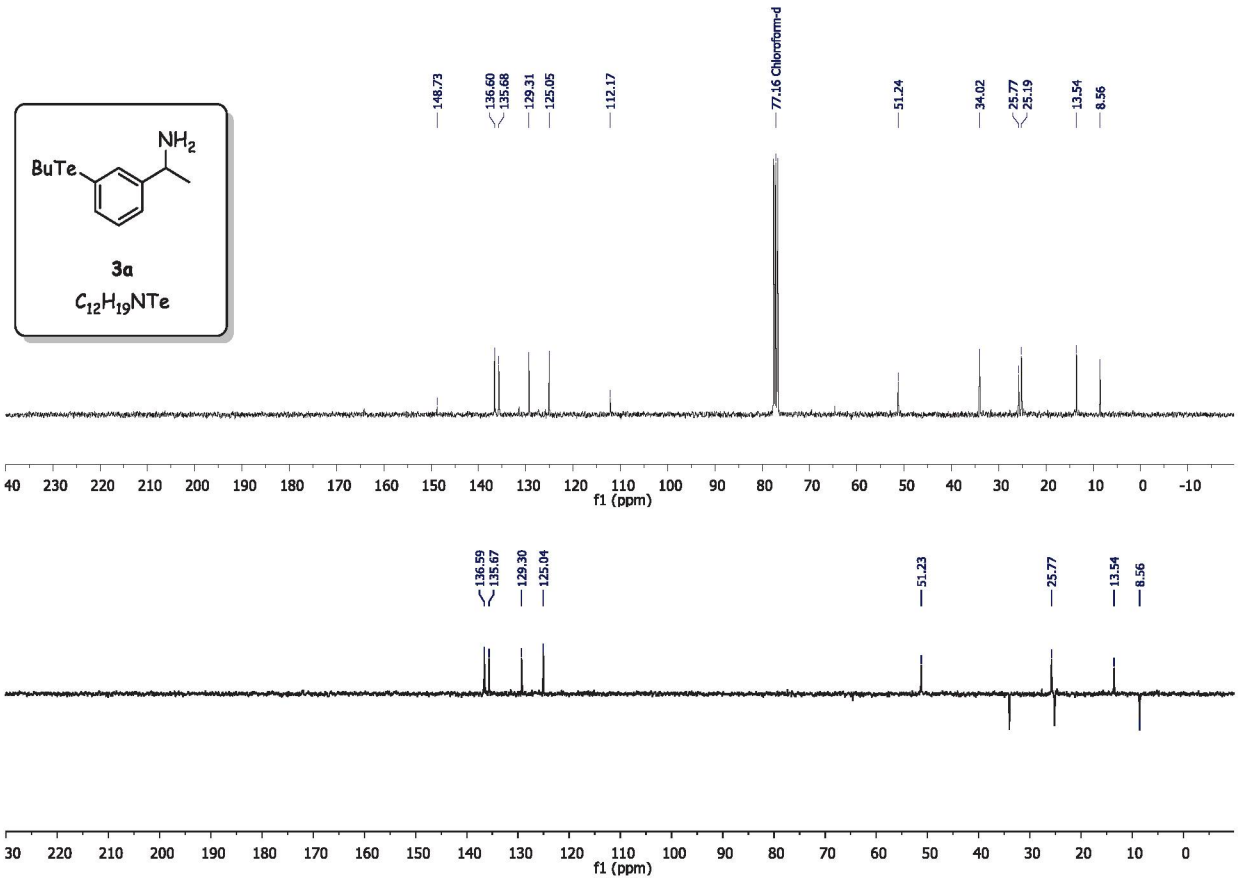
Espectro 30. RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) da 1-(4-(propiltelanil)fenil)etanona (**2i**)



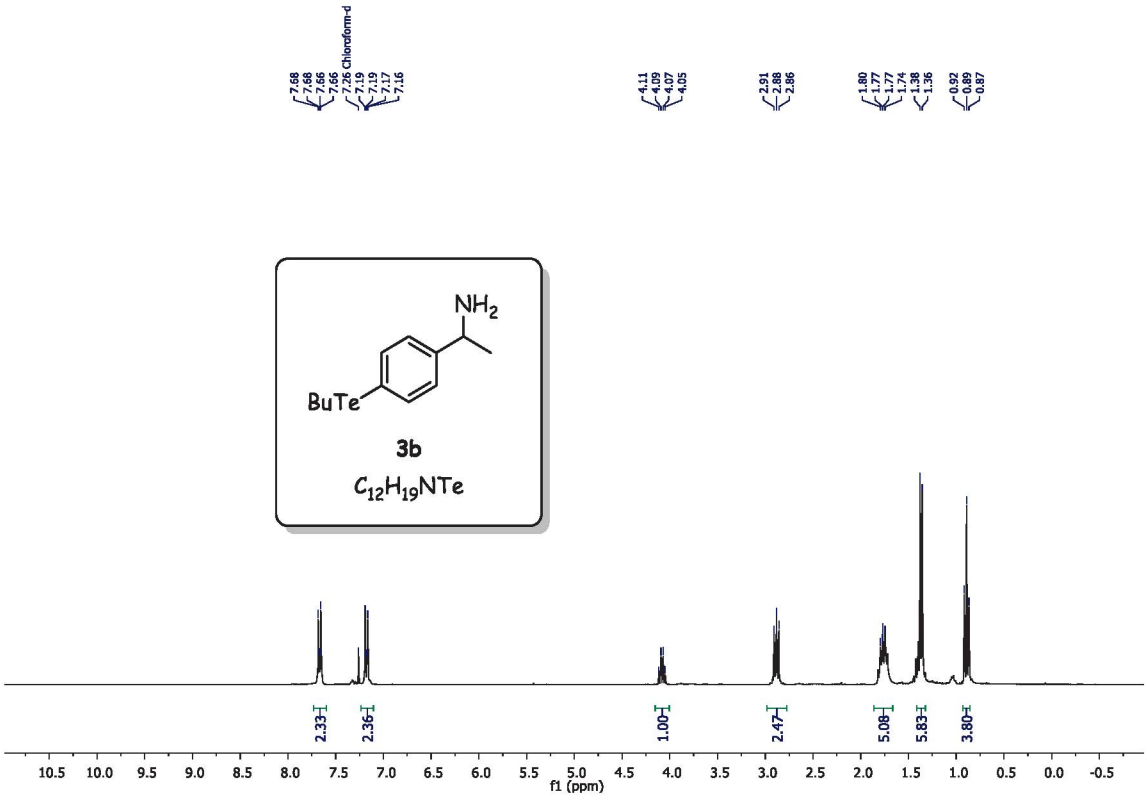
Espectro 31. RMN de ^{13}C/DEPT (75 MHz, $CDCl_3$) da 1-(4-(propiltelanil)fenil)etanona (**2i**)



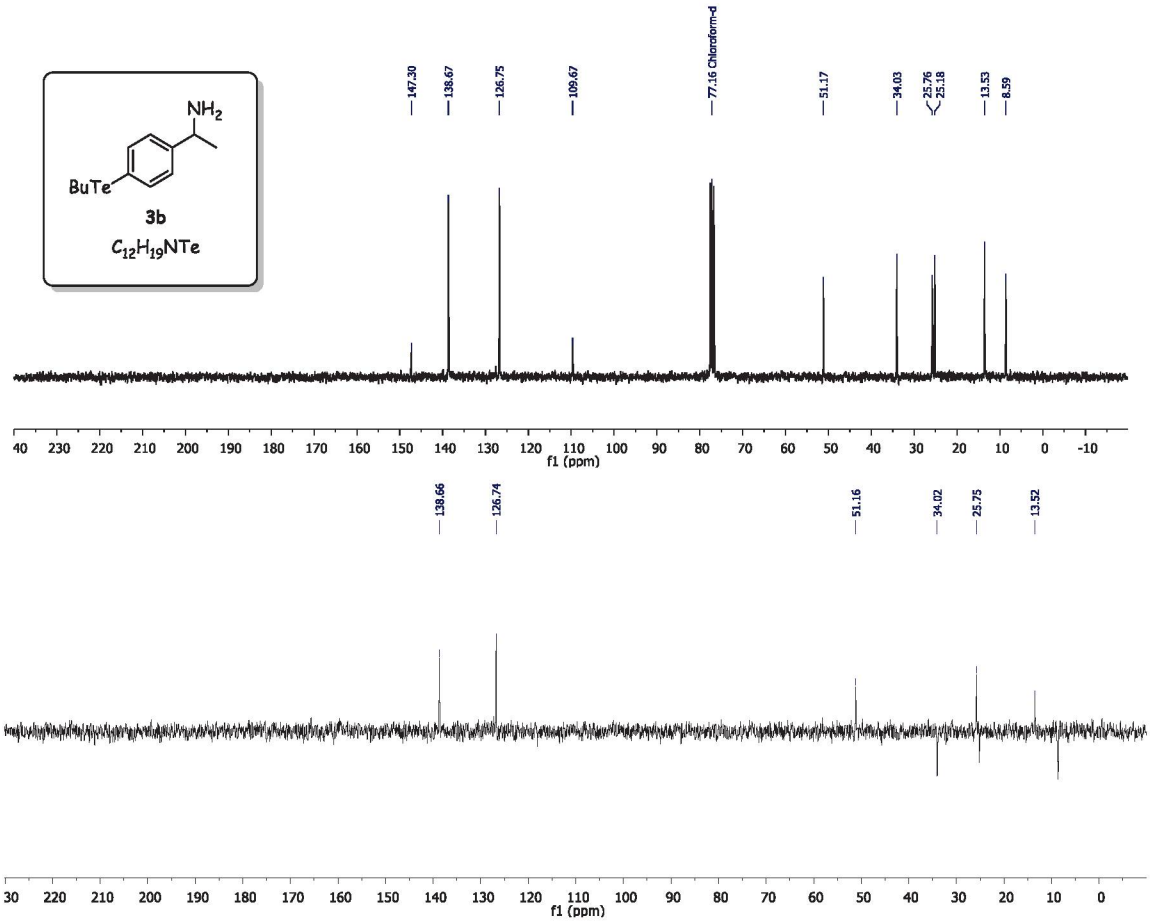
Espectro 32. RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) da 1-(3-butiltelanil)fenil)etanamina (**3a**)



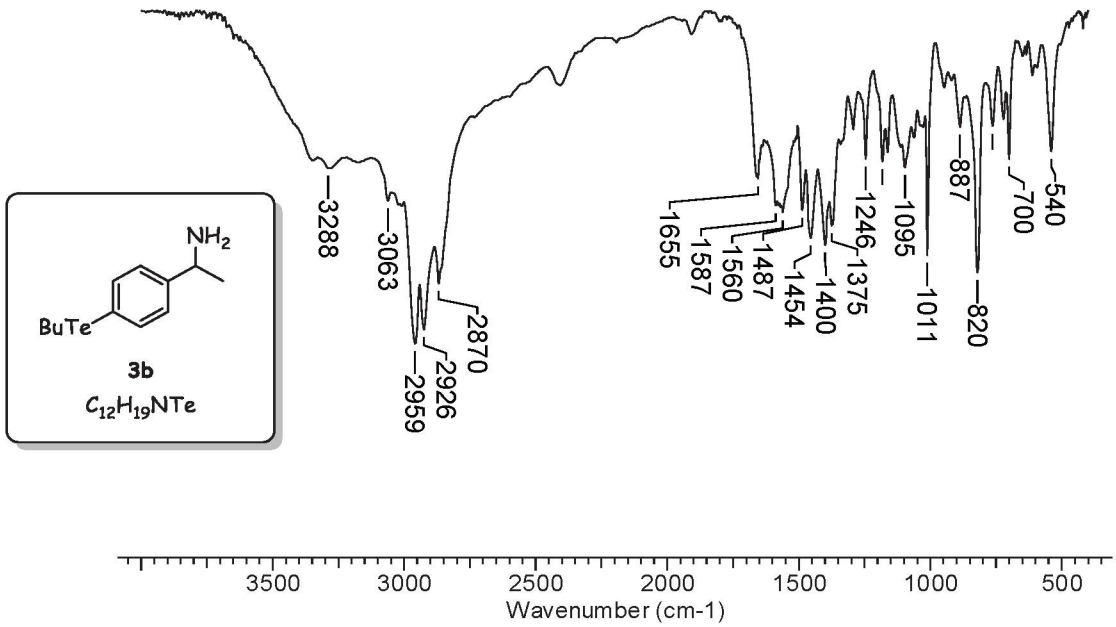
Espectro 33. RMN de ^{13}C/DEPT (75,5 MHz, $CDCl_3$) do 1-(3-(butiltelanil)fenil)etanamina (**3a**)



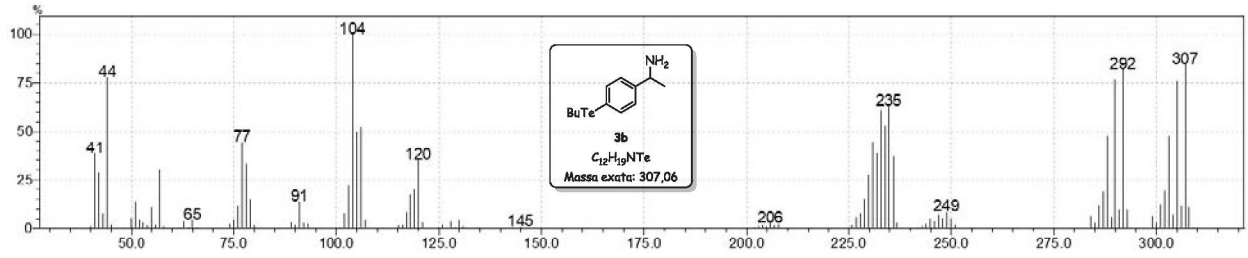
Espectro 34. RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) da 1-(4-(butiltelanil)fenil)etanamina (**3b**)



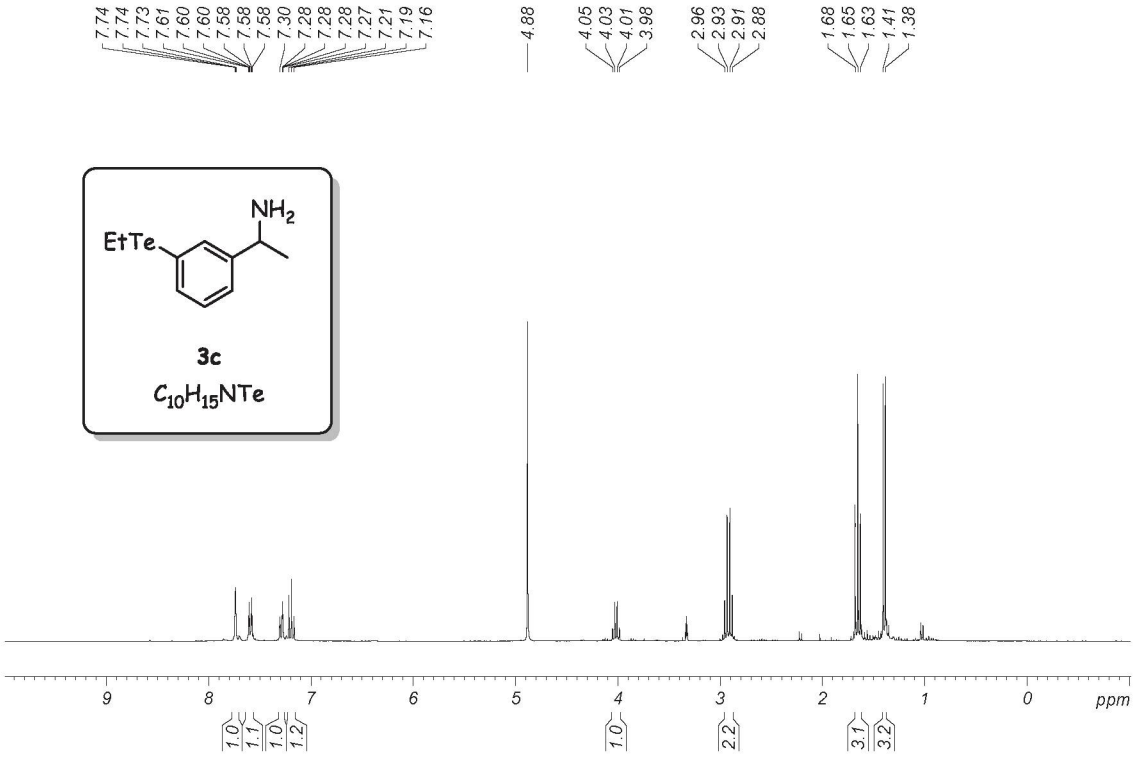
Espectro 35. RMN de ^{13}C/DEPT (75,5 MHz, $CDCl_3$) da 1-(4-(butiltelanil)fenil)etanamina (**3b**)



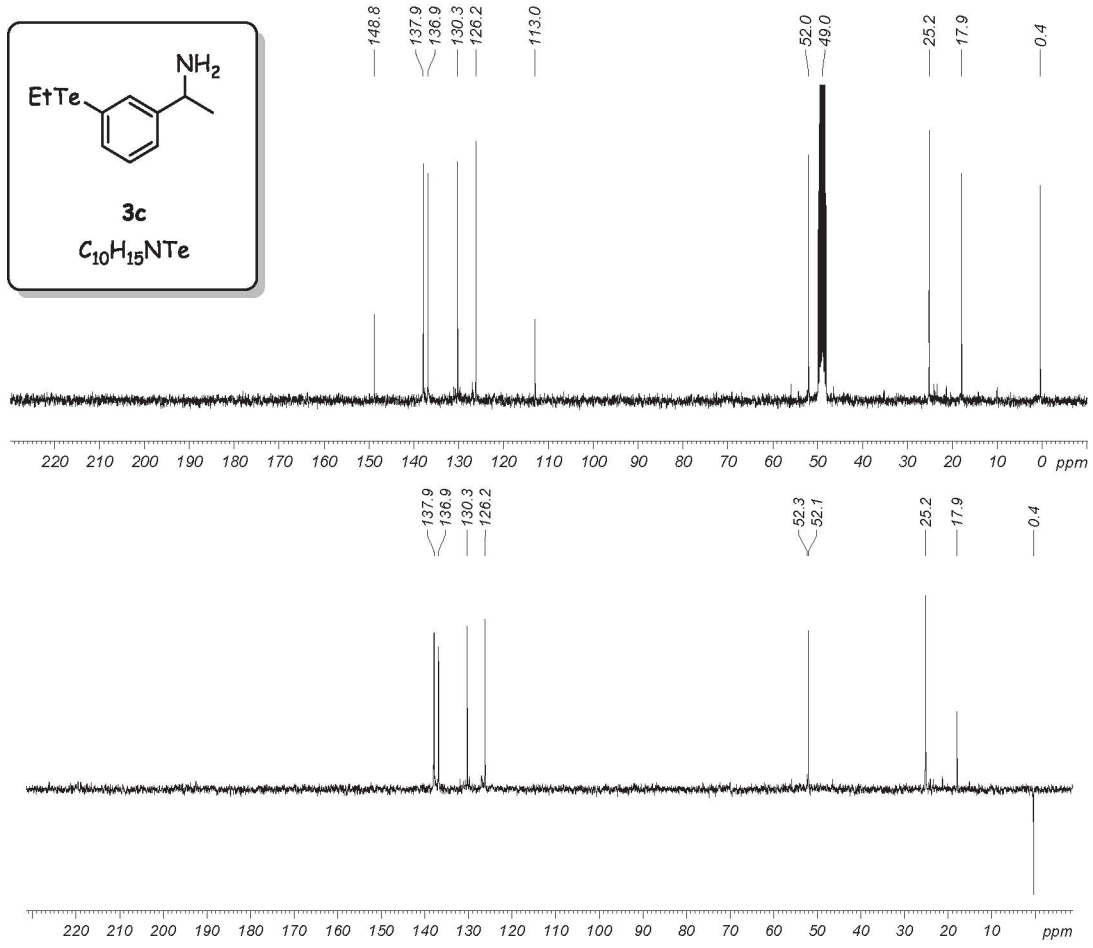
Espectro 36. IVTF da 1-(4-(butiltelanil)fenil)etanamina (**3b**)



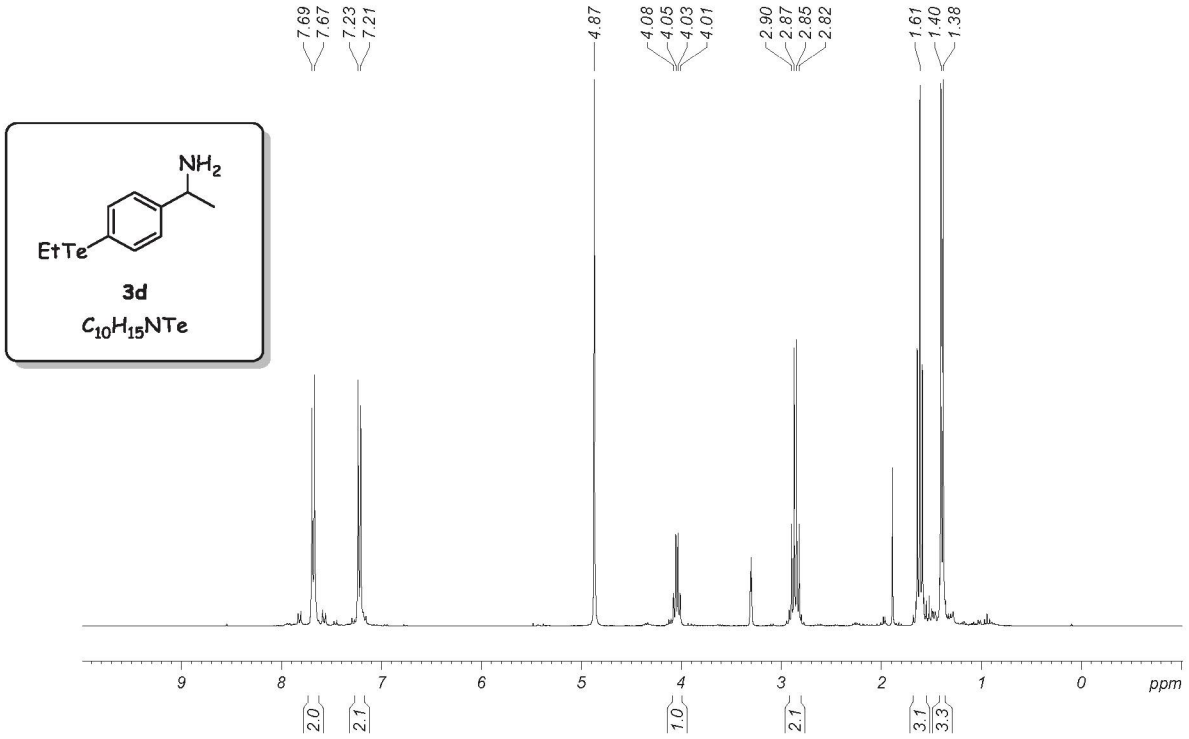
Espectro 37. Massas da 1-(4-(butiltelanil)fenil)etanamina (**3b**)



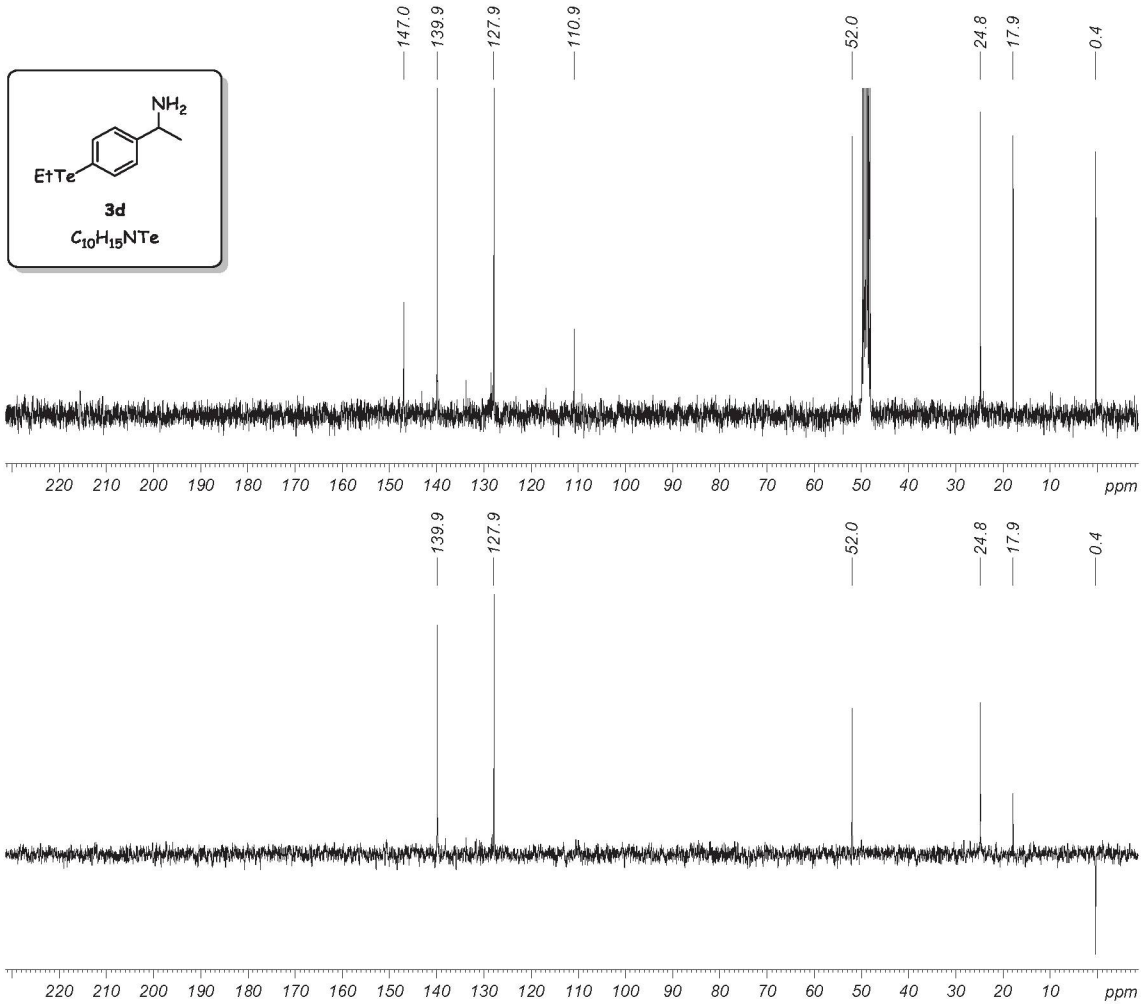
Espectro 38. RMN de ^{1}H (300 MHz, CD_3OD) da 1-(3-(etiltelanil)fenil)etanamina (**3c**)



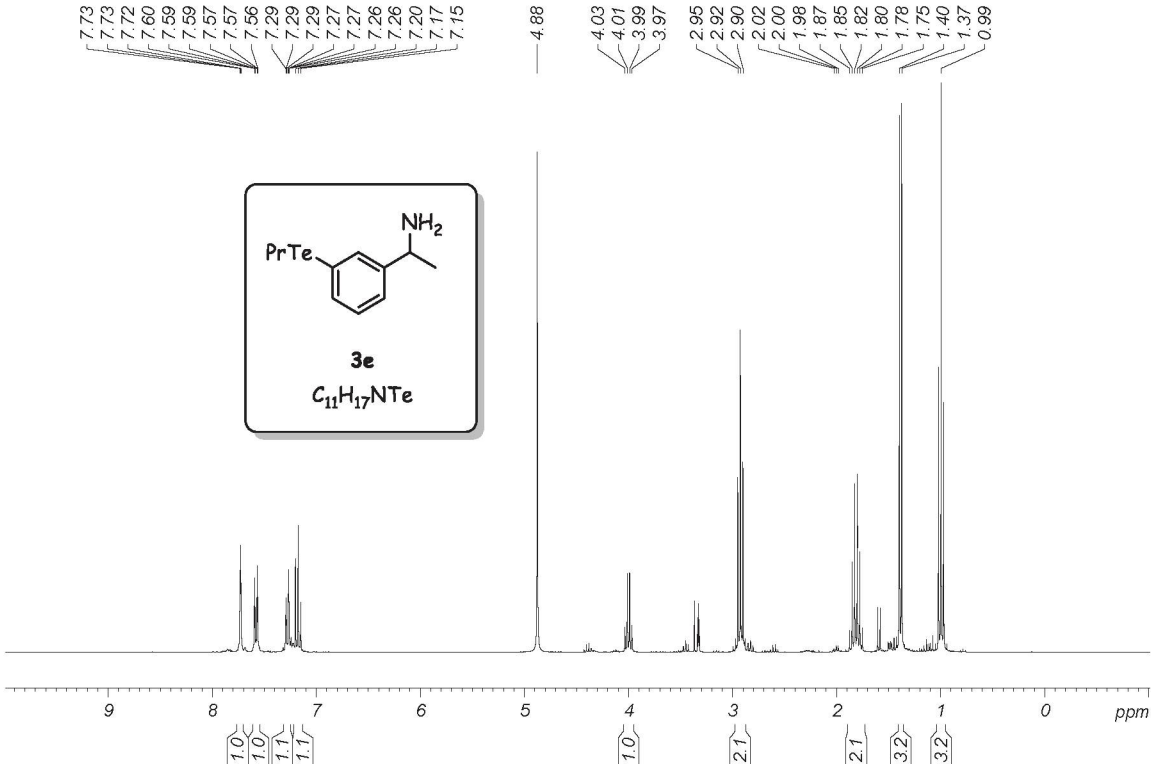
Espectro 39. RMN de ^{13}C/DEPT (75,5 MHz, CD_3OD) da 1-(3-(etiltelanil)fenil)etanamina (**3c**)



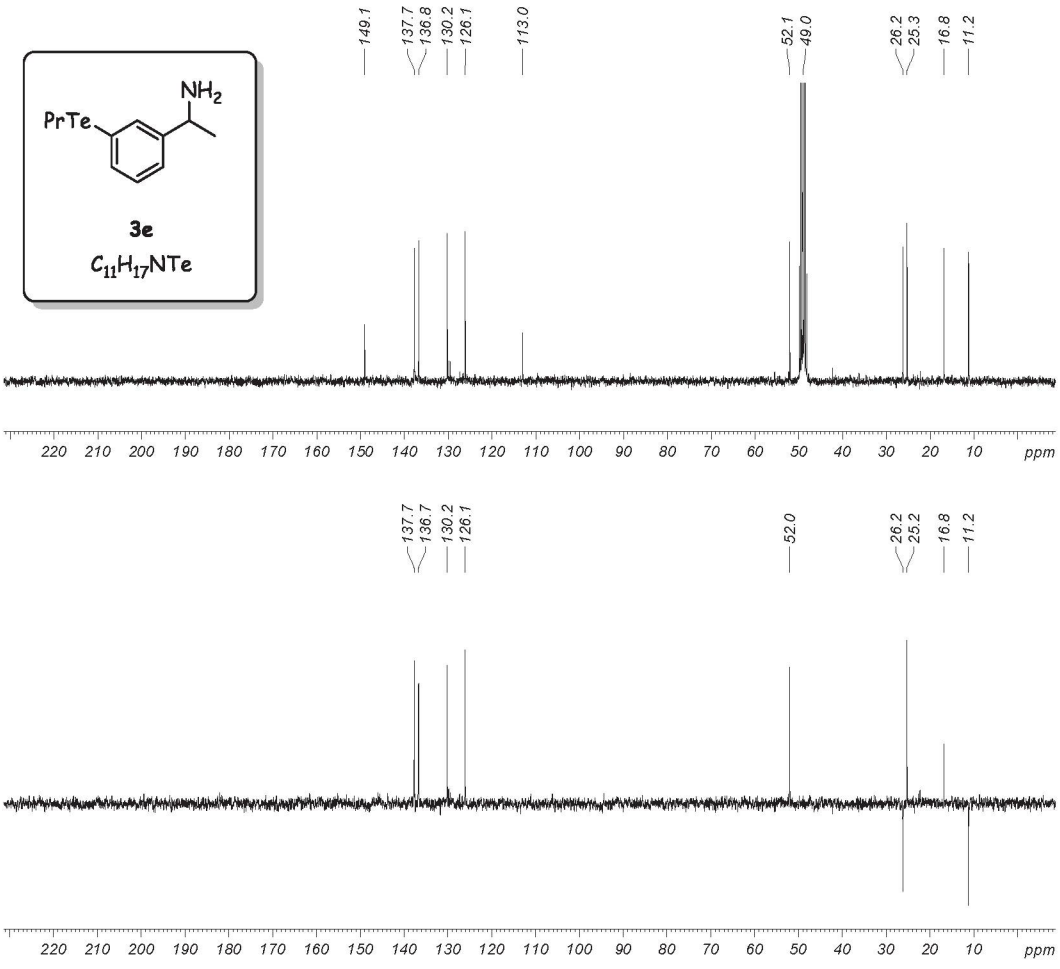
Espectro 40. RMN de ^{1}H (300 MHz, CD_3OD) da 1-(4-(etiltelanil)fenil)etanamina (**3d**



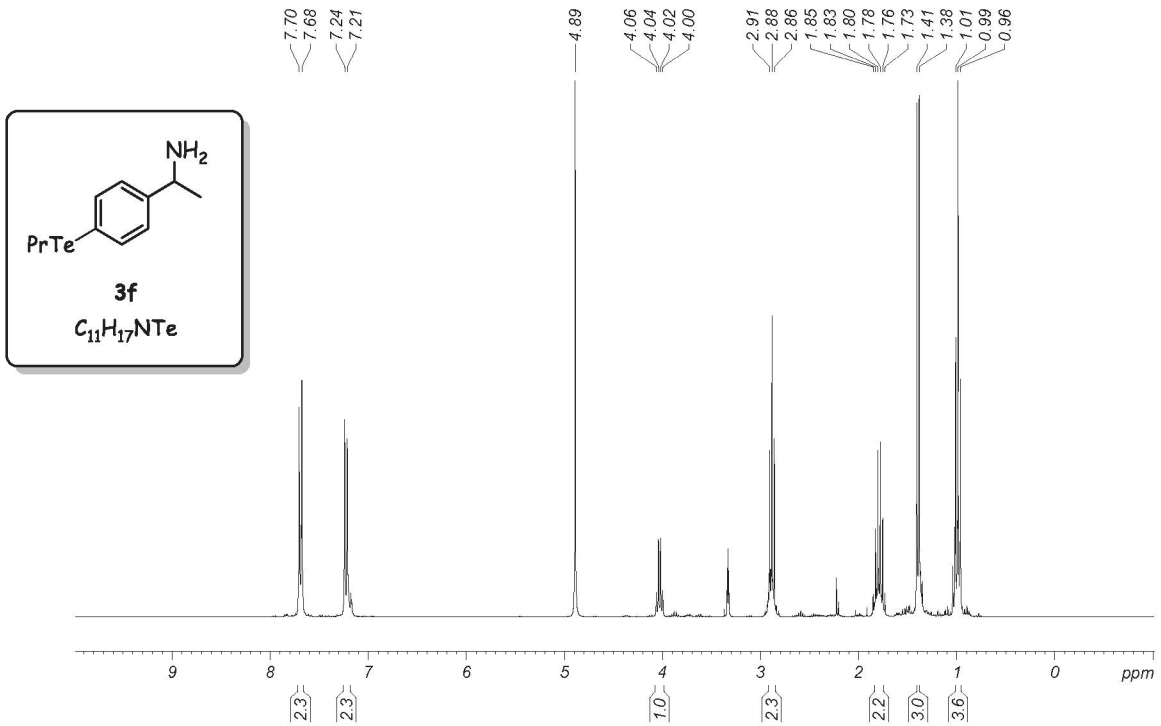
Espectro 41. RMN de ^{13}C/DEPT (75,5 MHz, CD_3OD) da 1-(4-(etiltelanil)fenil)etanamina (**3d**)



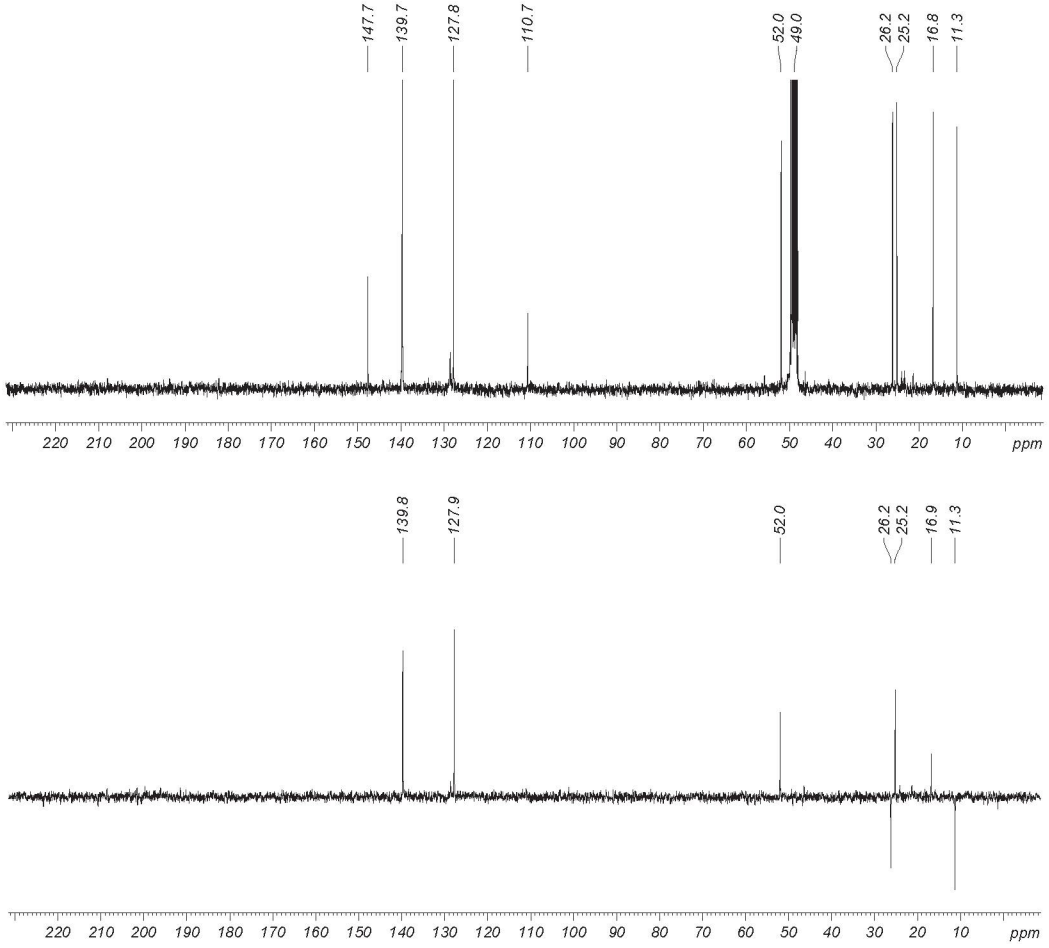
Espectro 42. RMN de ^{1}H (300 MHz, CD_3OD) da 1-(3-(propiltelanil)fenil)etanamina (**3e**)



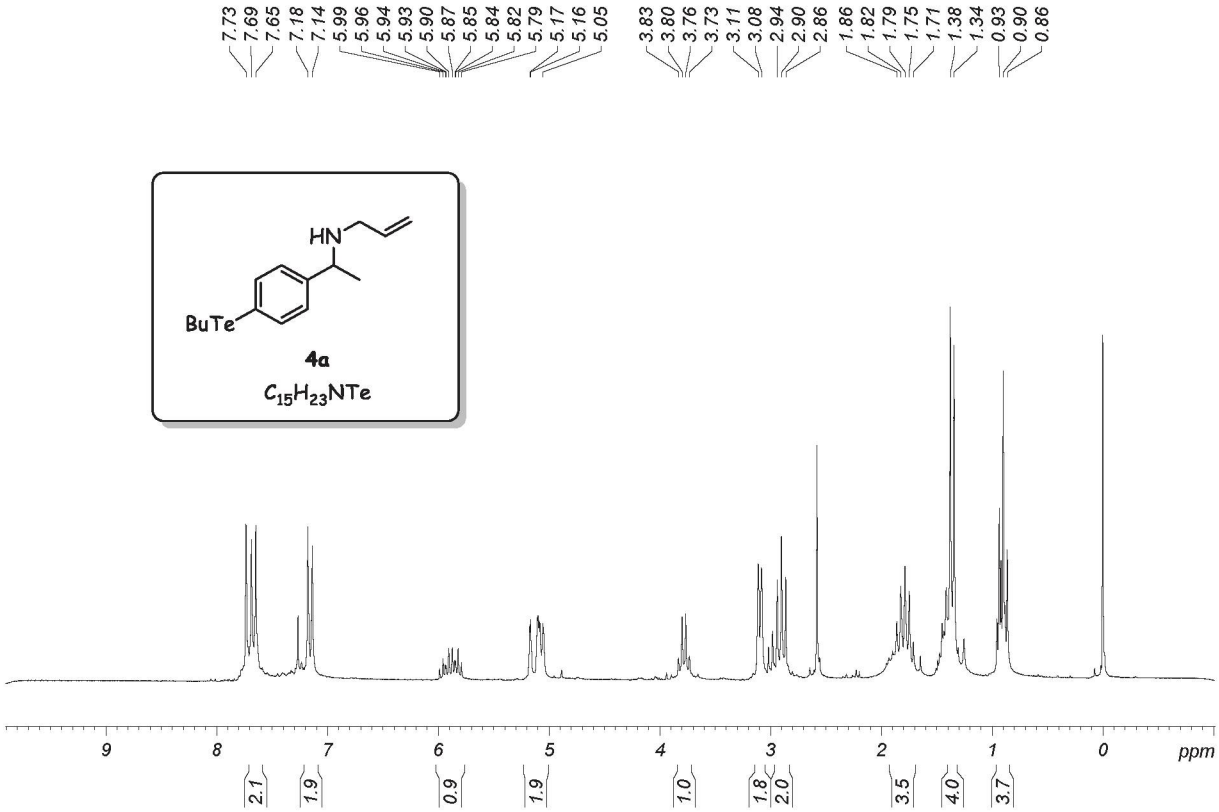
Espectro 43. RMN de ^{13}C/DEPT (75,5 MHz, CD_3OD) da 1-(3-(propiltelanil)fenil)etanamina (**3e**)



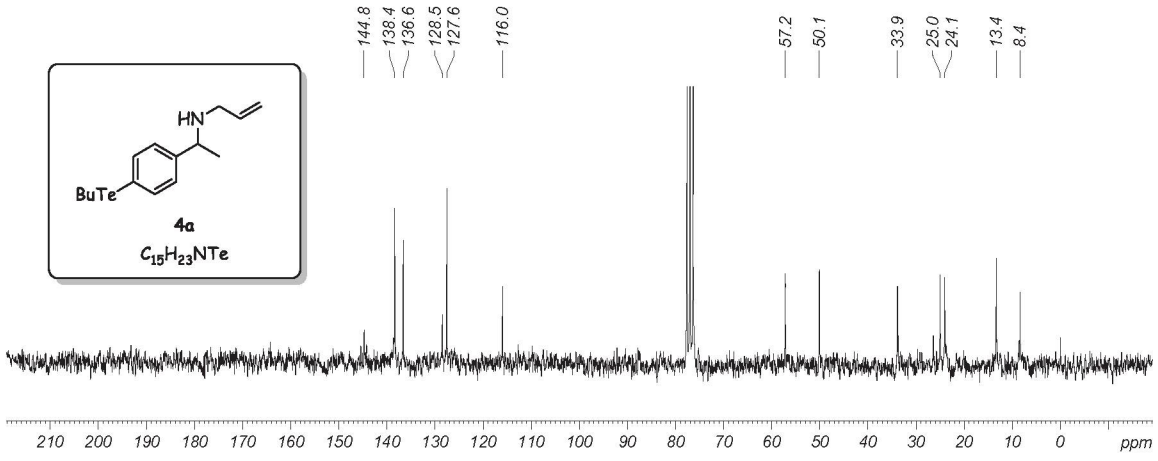
Espectro 44. RMN de ^{1}H (300 MHz, CD_3OD) da 1-(4-(propiltelanil)fenil)etanamina (**3f**)



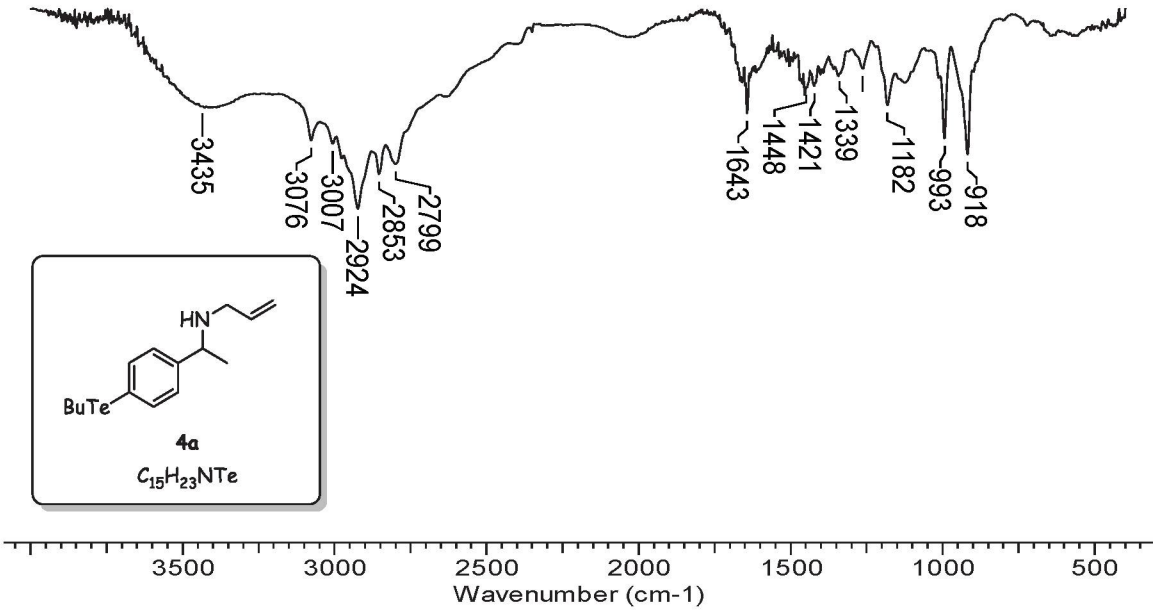
Espectro 45. RMN de ^{13}C/DEPT (75,5 MHz, CD_3OD) da 1-(4-(propiltelanil)fenil)etanamina (**3f**)



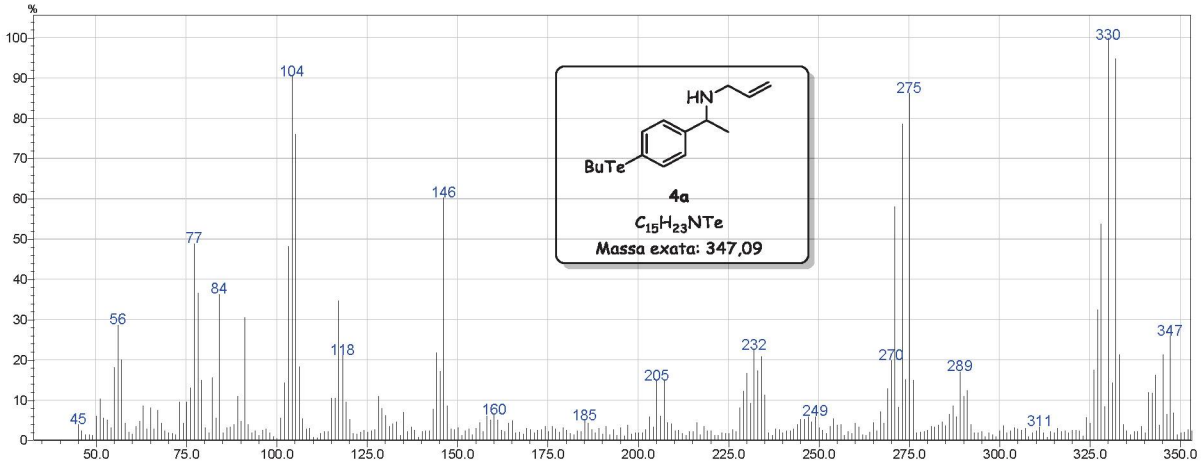
Espectro 46. RMN de ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$, TMS) da N-(1-(4-(butiltelanil)fenil)etil)prop-2-en-1-amina (**4a**)



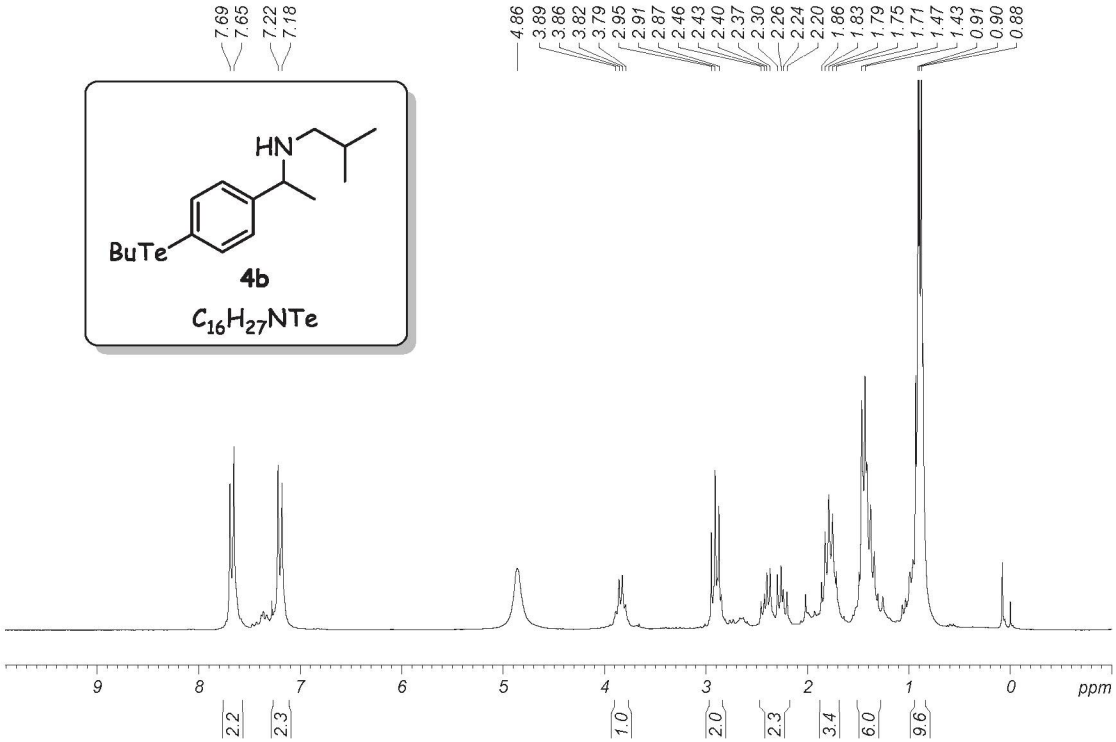
Espectro 47. RMN de ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$) da N-(1-(4-(butiltelanil)fenil)etil)prop-2-en-1-amina (**4a**)



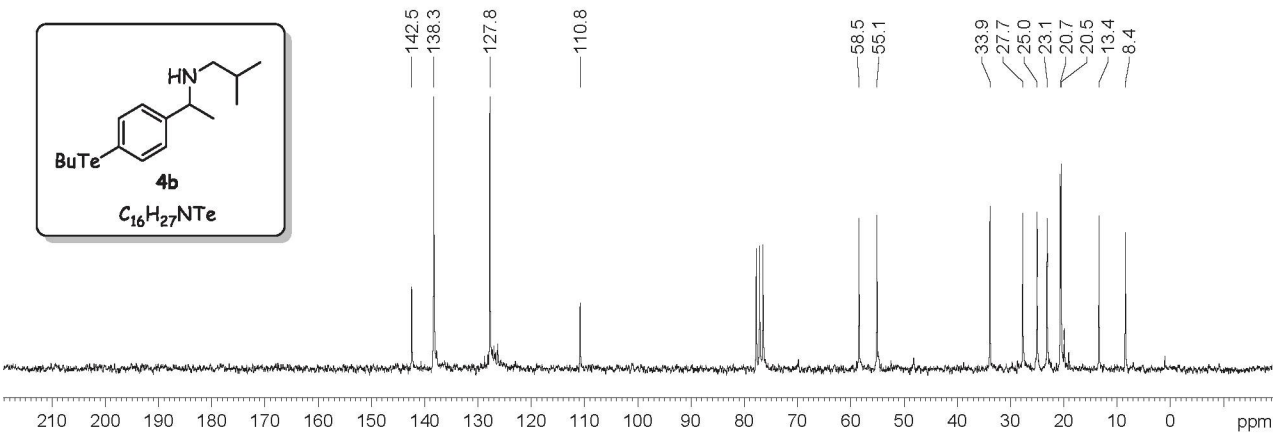
Espectro 48. IVTF da N-(1-(4-(butiltelanil)fenil)etil)prop-2-en-1-amina (**4a**)



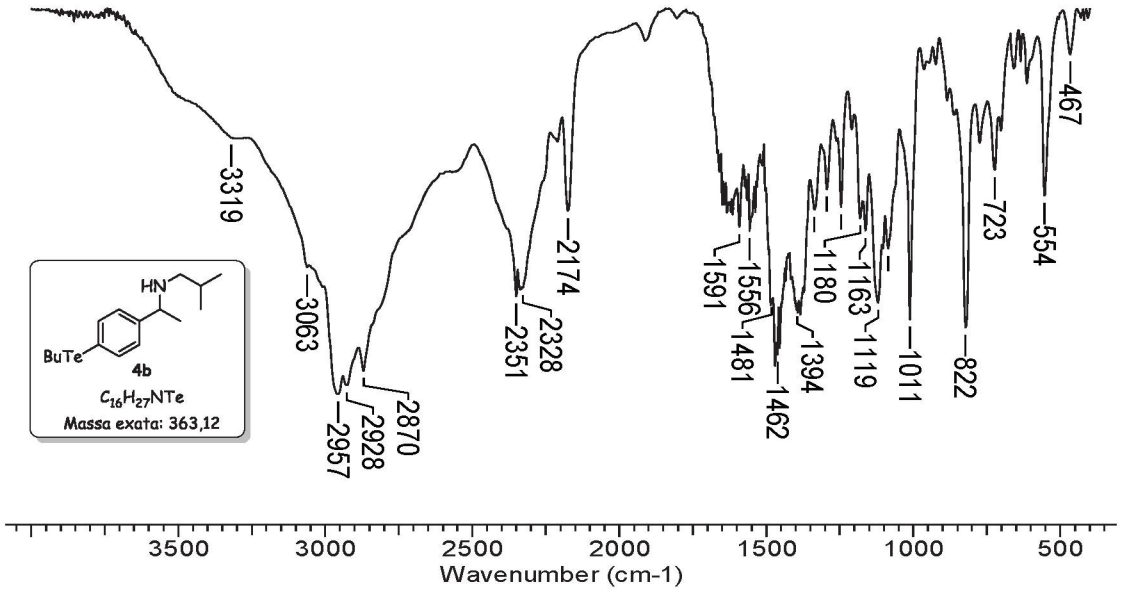
Espectro 49. Massas da N-(1-(4-(butiltelanil)fenil)etil)prop-2-en-1-amina (**4a**)



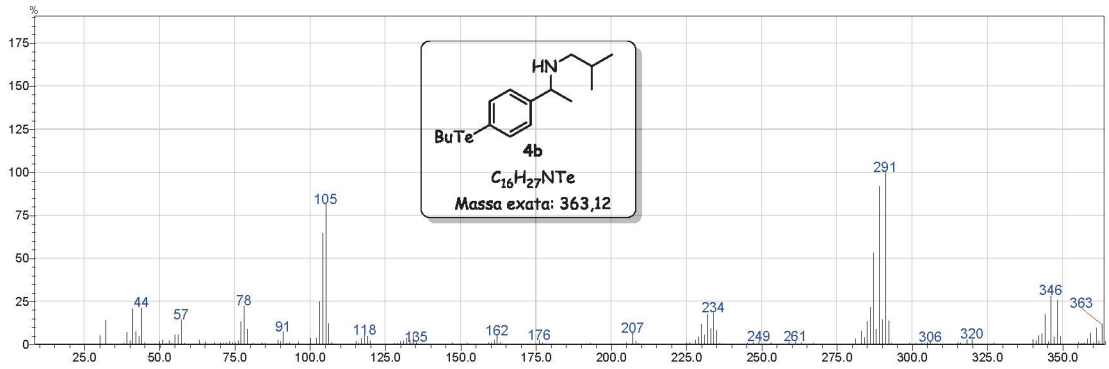
Espectro 50. RMN de ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$, TMS) da N-(1-(4-(butiltelanil)fenil)etil)-2-metilpropan-1-amina (**4b**)



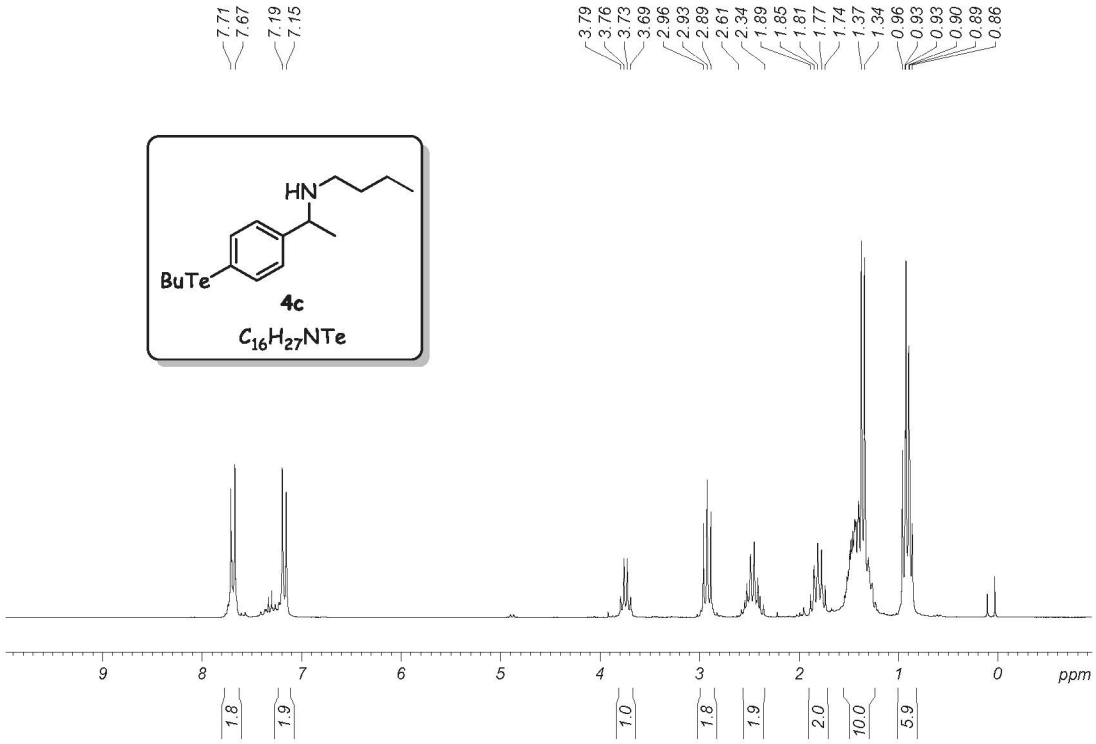
Espectro 51. RMN de ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$) da N-(1-(4-(butiltelanil)fenil)etil)-2-metilpropan-1-amina (**4b**)



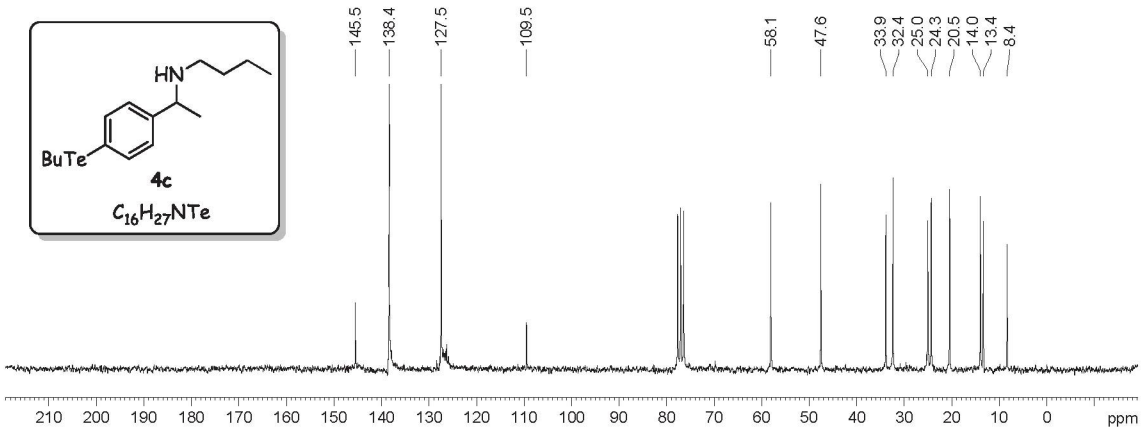
Espectro 52. IVTF da N-(1-(4-(butiltelanil)fenil)etil)-2-metilpropan-1-amina (**4b**)



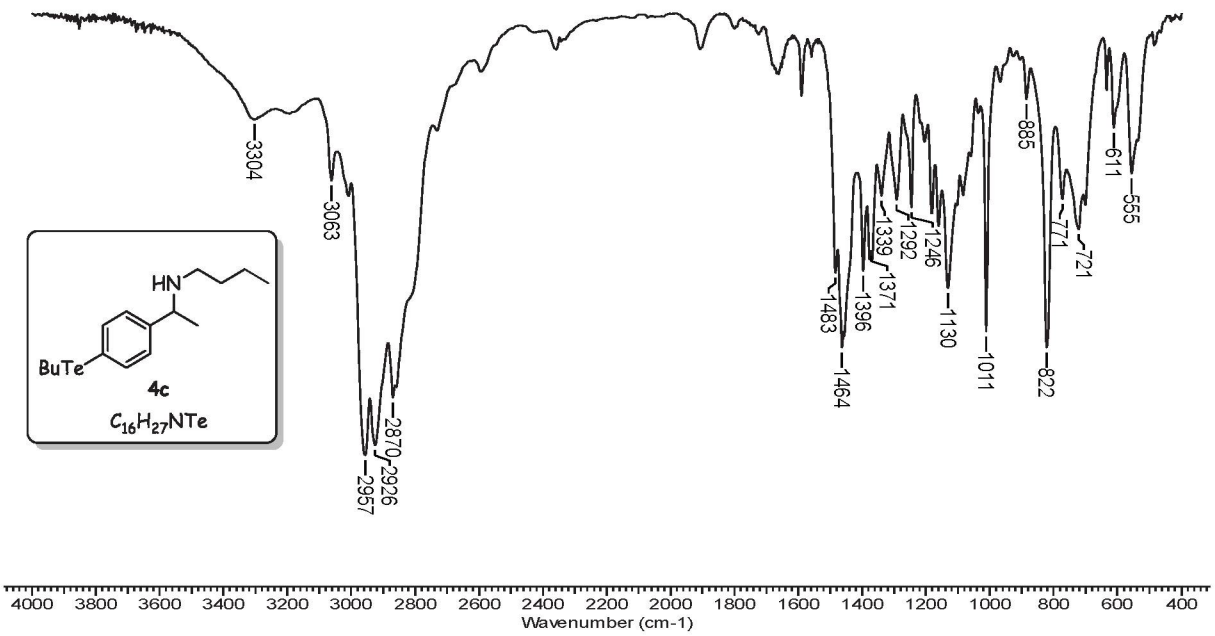
Espectro 53. Massas da N-(1-(4-(butiltelanil)fenil)etil)-2-metilpropan-1-amina (**4b**)



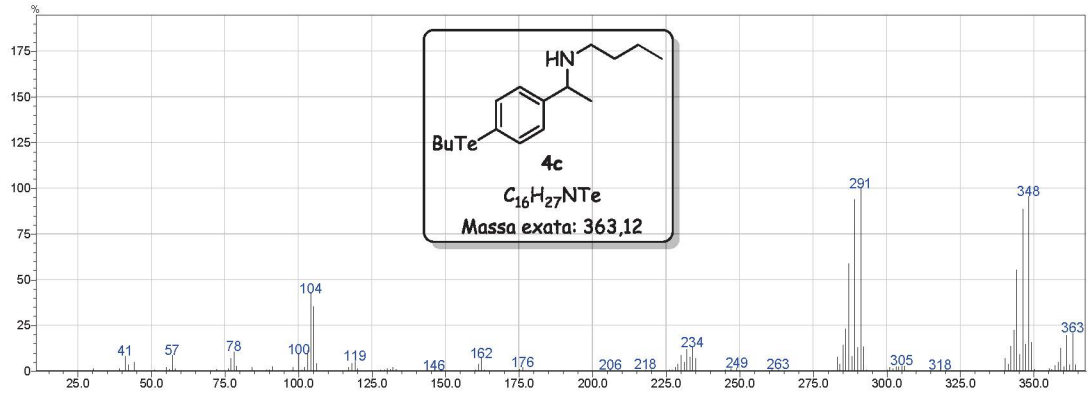
Espectro 54. RMN de ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$) da N-(1-(4-(butiltelanil)fenil)etil)butan-1-amina (**4c**)



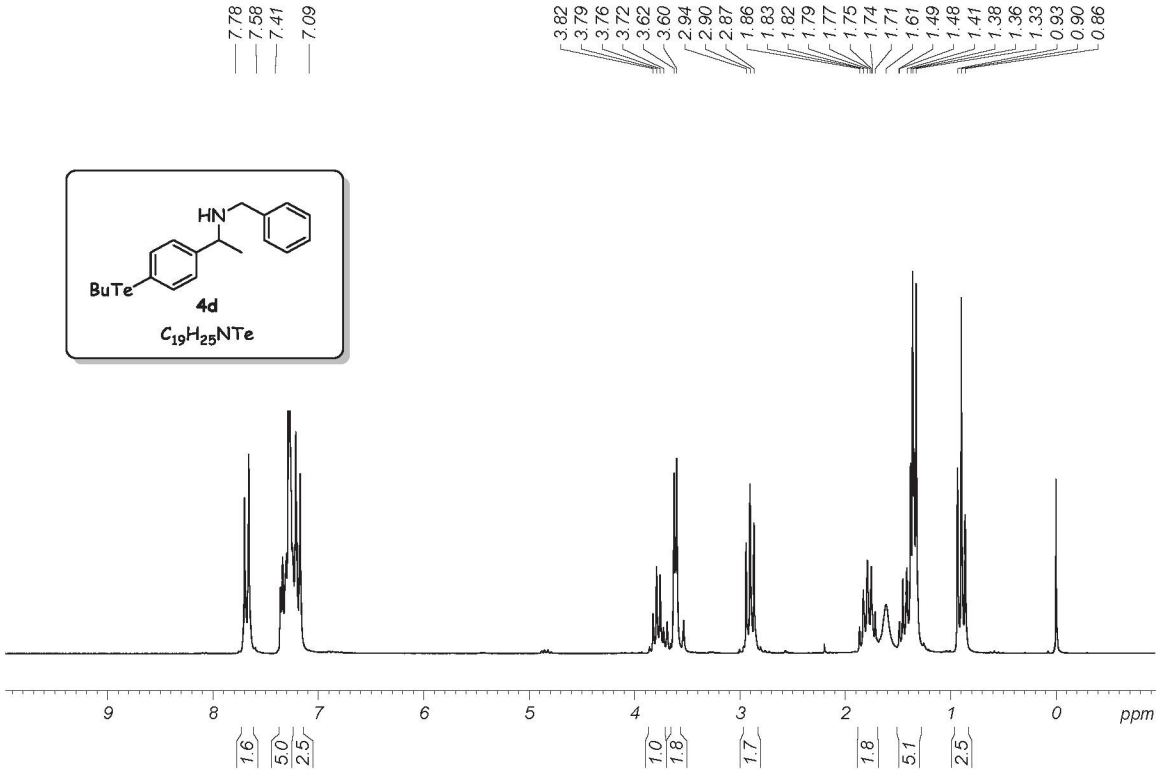
Espectro 55. RMN de ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$) da N-(1-(4-(butiltelanil)fenil)etil)butan-1-amina (**4c**)



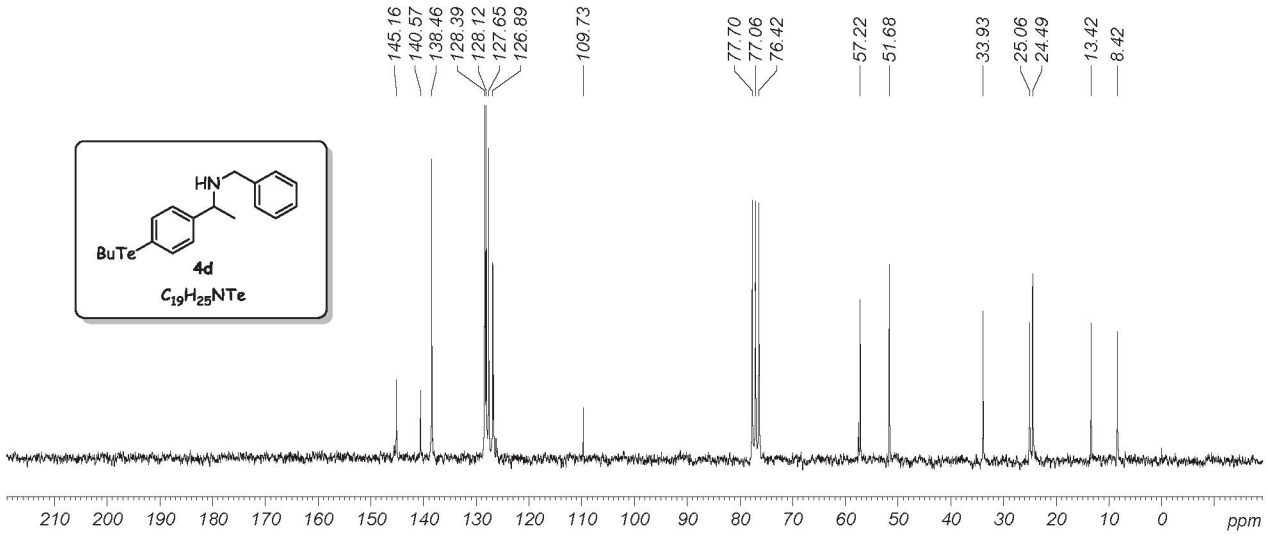
Espectro 56. IVTF da N-(1-(4-(butiltelanil)fenil)etil)butan-1-amina (**4c**)



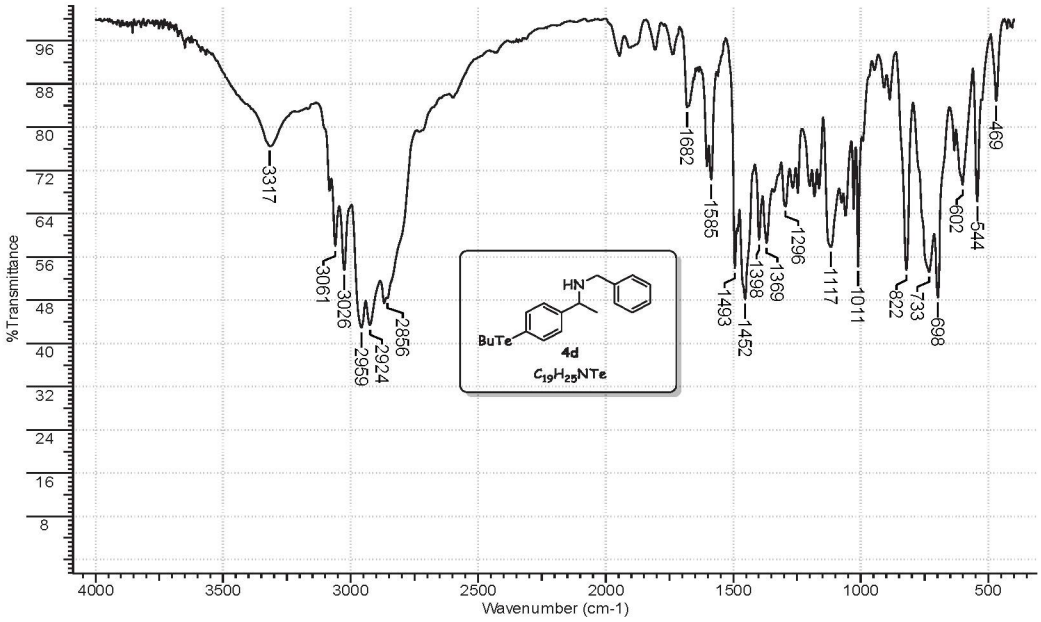
Espectro 57. Massas da N-(1-(4-(butiltelanil)fenil)etil)butan-1-amina (**4c**)



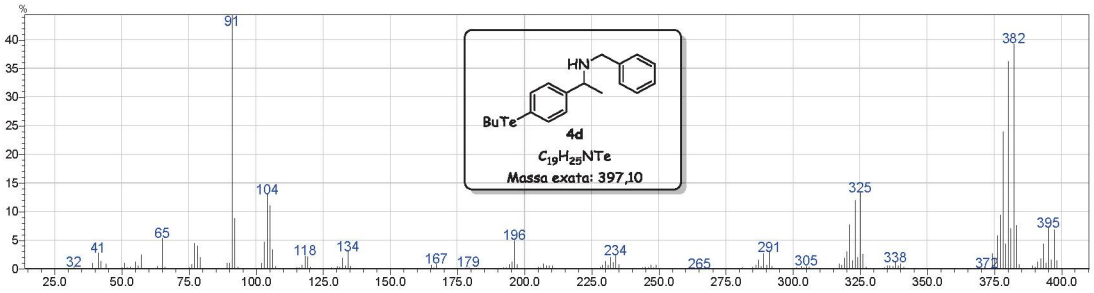
Espectro 58. RMN de ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$, TMS) da N-benzil-1-(4-(butiltelanil)fenil)etanamina (**4d**)



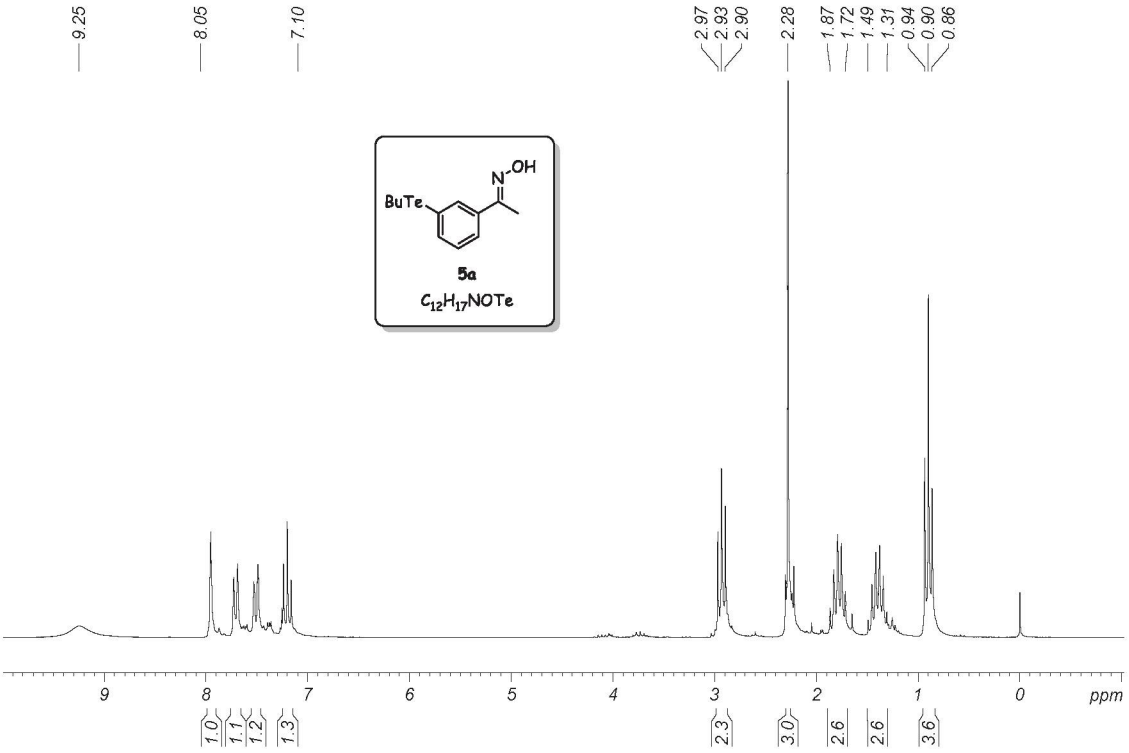
Espectro 59. RMN de ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$) da N-benzil-1-(4-(butiltelanil)fenil)etanamina (**4d**)



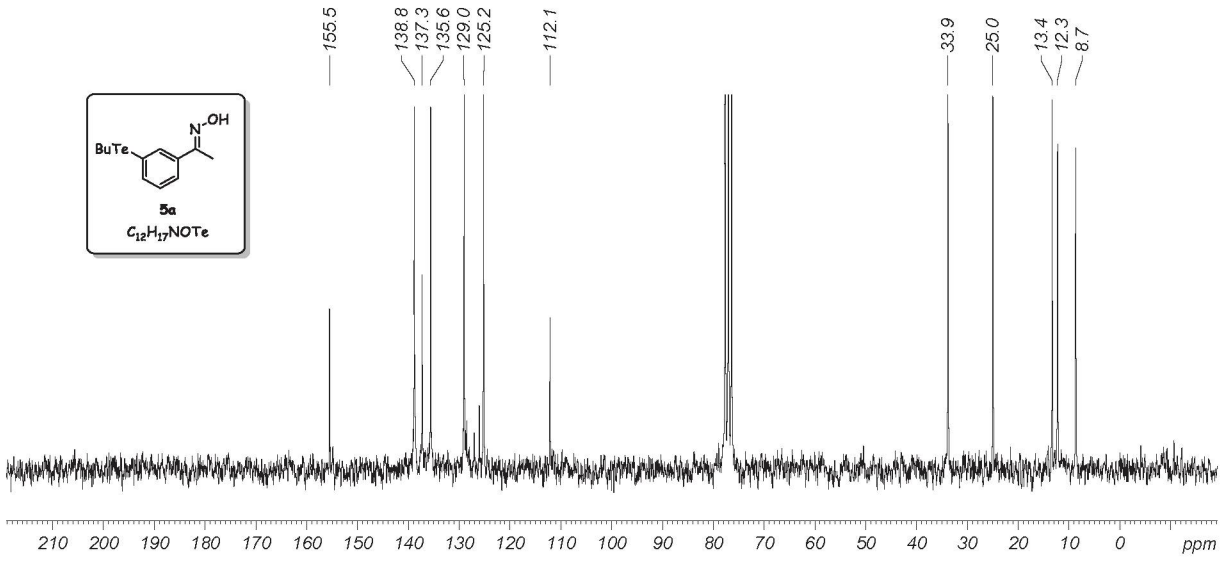
Espectro 60. IVTF da N-benzil-1-(4-(butiltelanil)fenil)etanamina (**4d**)



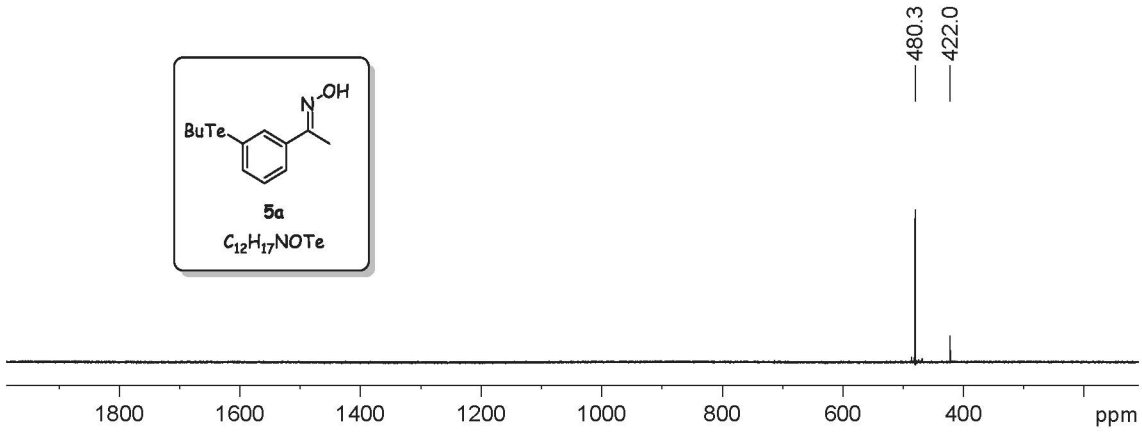
Espectro 61. Massas da N-benzil-1-(4-(butiltelanil)fenil)etanamina (**4d**)



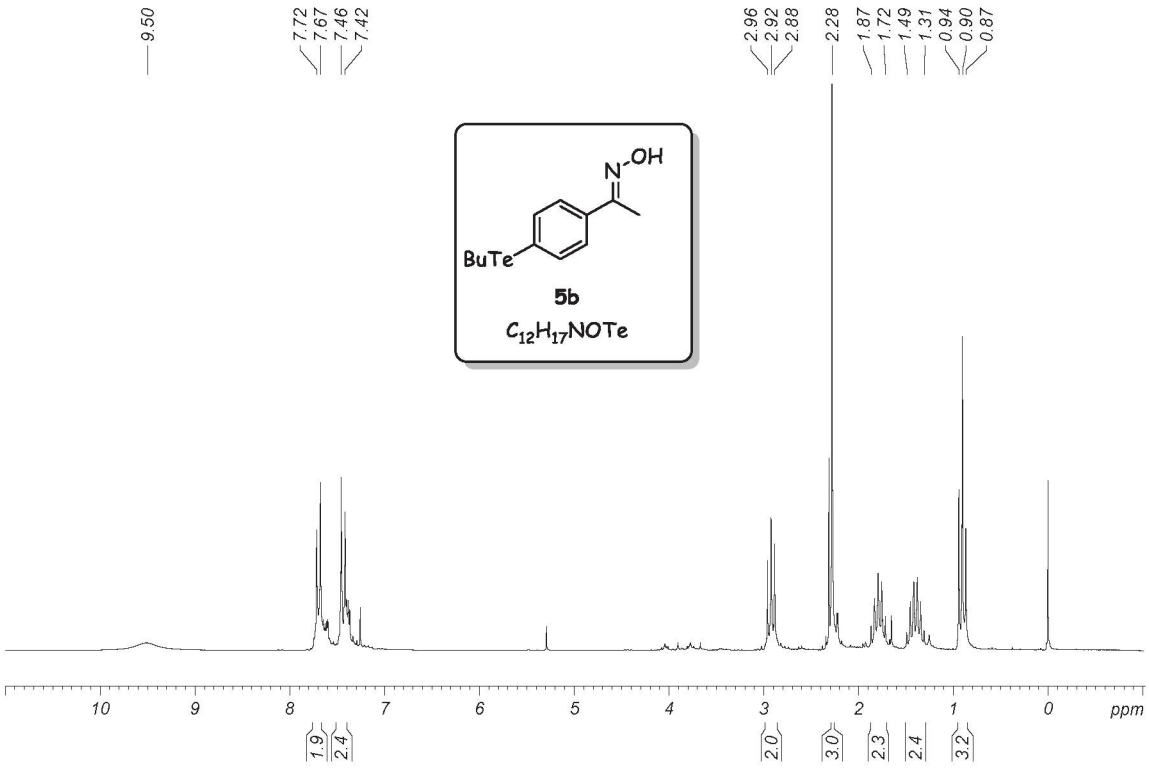
Espectro 62. RMN de ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$, TMS) da (E)-1-(3-(butiltelanil)fenil)etanona oxima (**5a**)



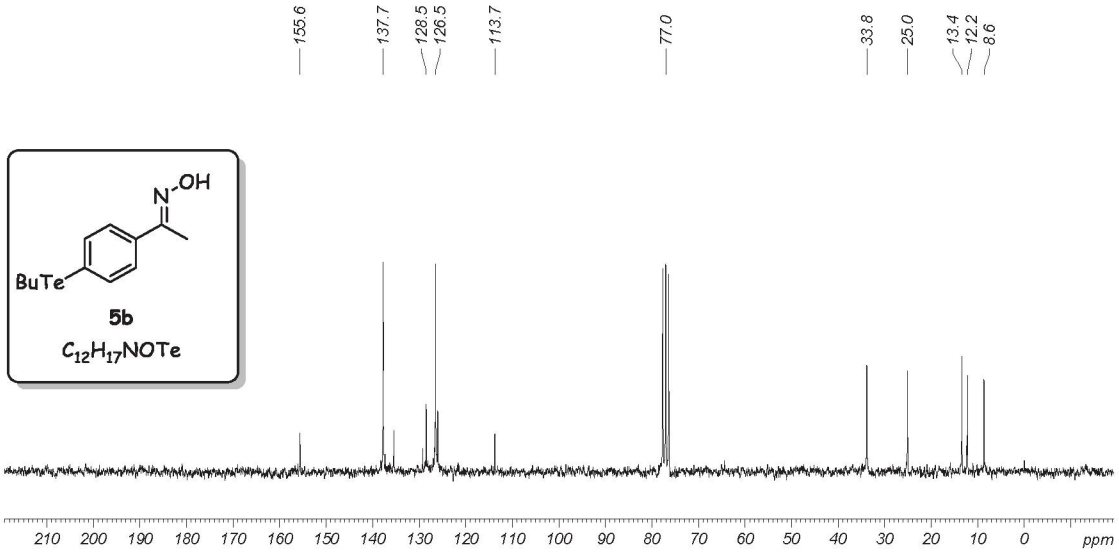
Espectro 63. RMN de ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$) da (E)-1-(3-(butiltelanil)fenil)etanona oxima (**5a**)



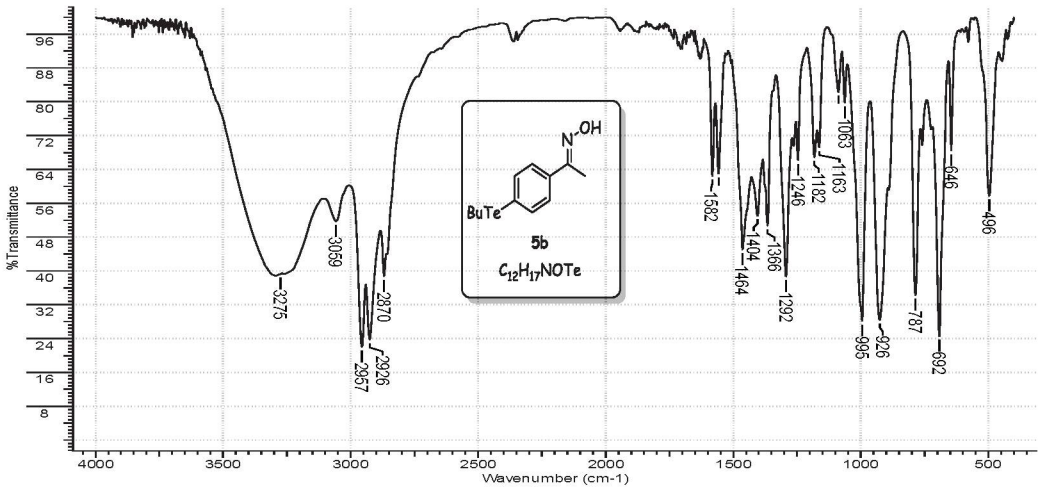
Espectro 64. RMN de ^{125}Te (126,2 MHz, $CDCl_3$, PhTeTePh) da (E)-1-(3-(butiltelanil)fenil)etanona oxima (**5a**)



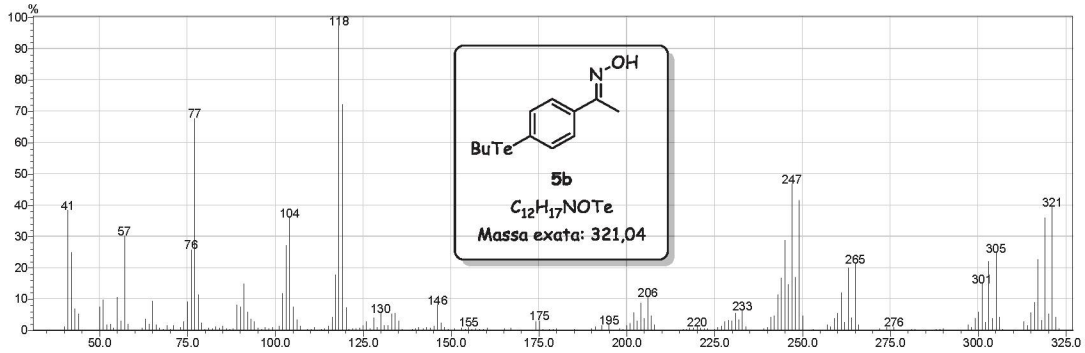
Espectro 65. RMN de ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$, TMS) da (E)-1-(4-(butiltelanil)fenil)etanona oxima (**5b**)



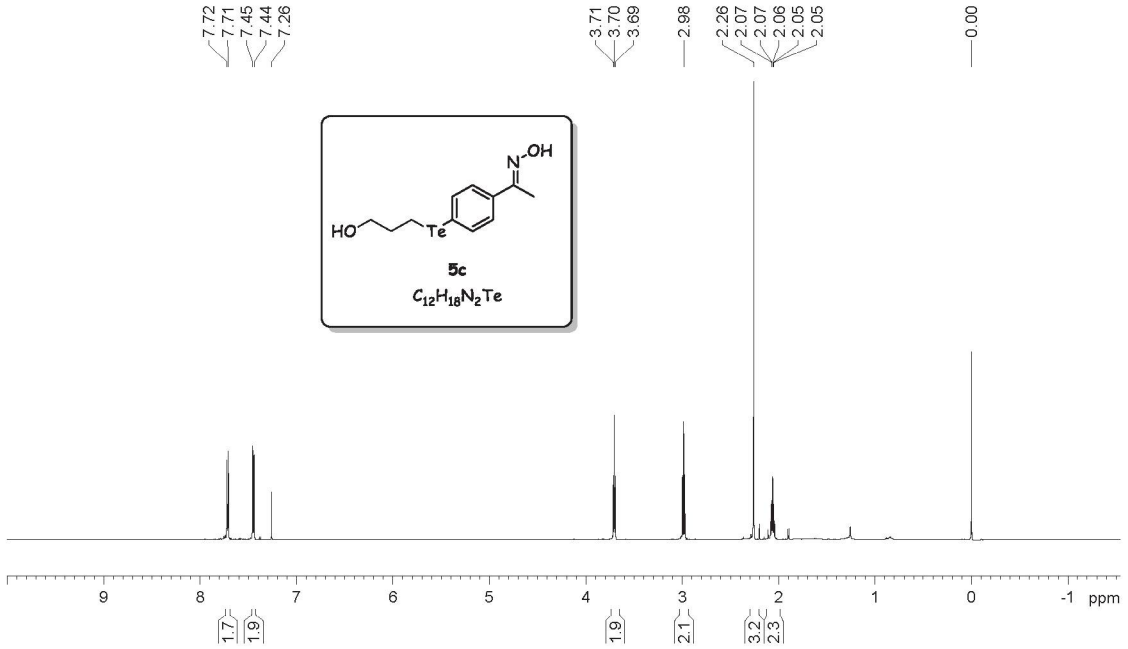
Espectro 66. RMN de ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$) da (E)-1-(4-(butiltelanil)fenil)etanona oxima (**5b**)



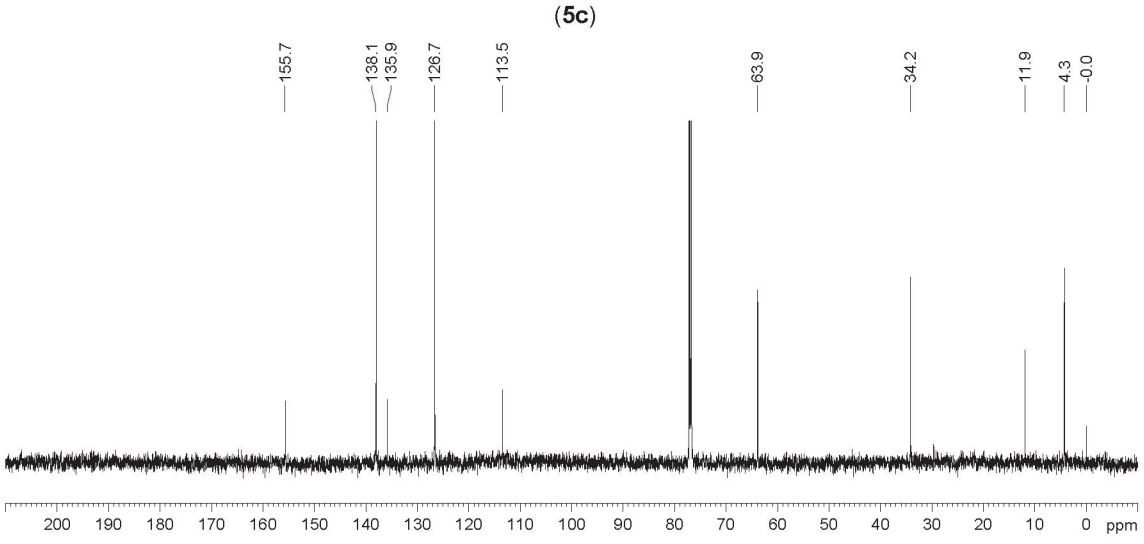
Espectro 67. IVTF da (E)-1-(4-(butiltelanil)fenil)etanona oxima (**5b**)



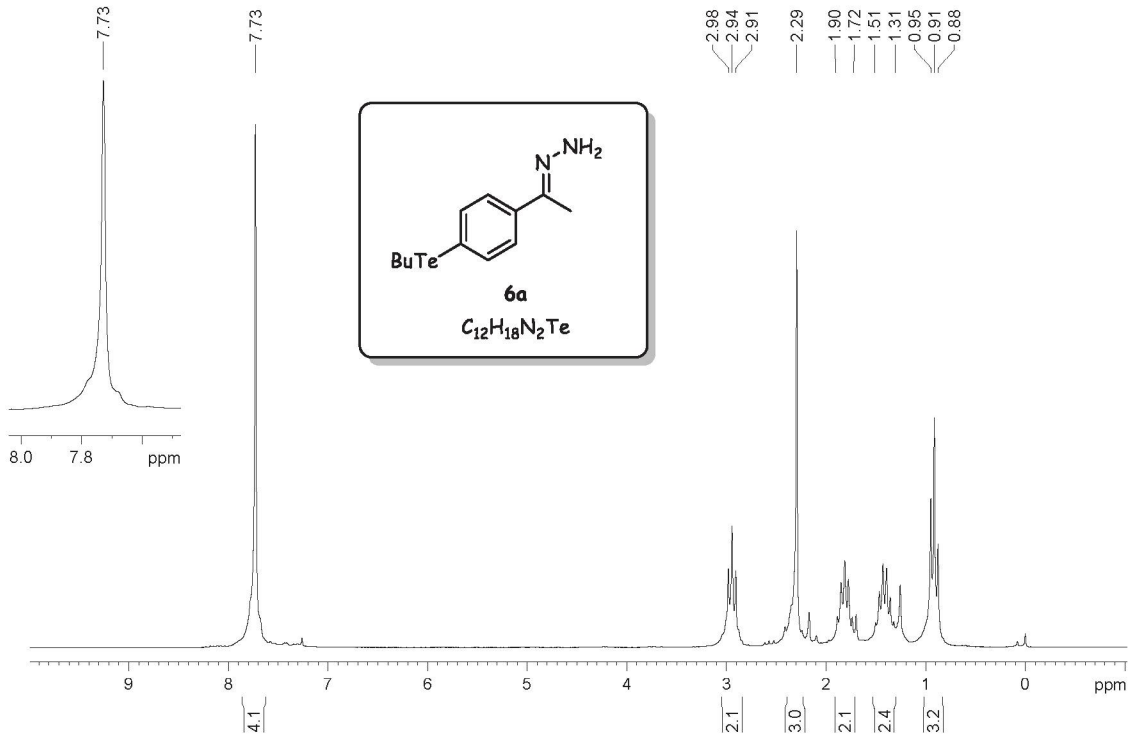
Espectro 68. Massas da do 1-(4-(butiltelanil)fenil)etanonaoxima (**5b**)



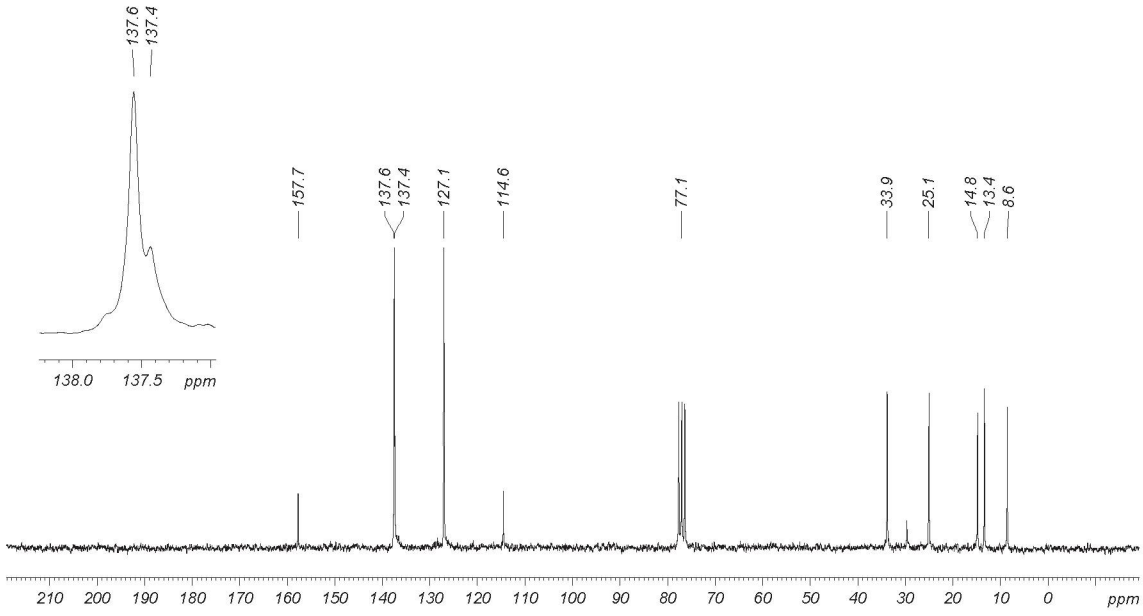
Espectro 69. RMN de ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$, TMS) da (E)-1-(4-((2-hidroxipropil)telanil)fenil)etanona oxima



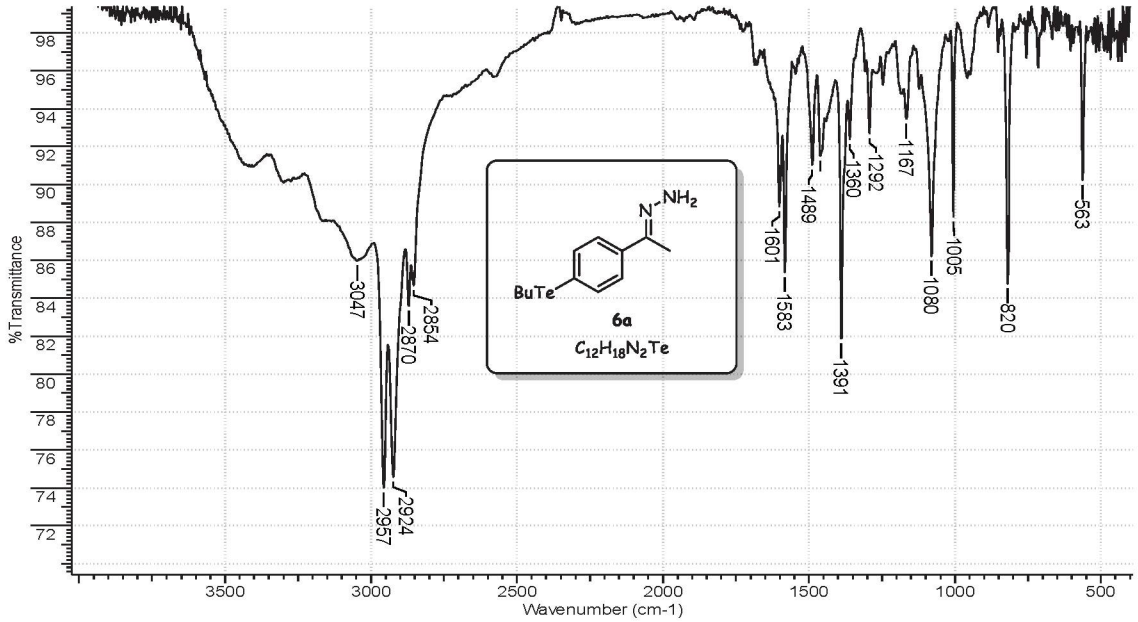
Espectro 70. RMN de ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$) da (E)-1-(4-((2-hidroxipropil)telanil)fenil)etanona oxima (**5c**)



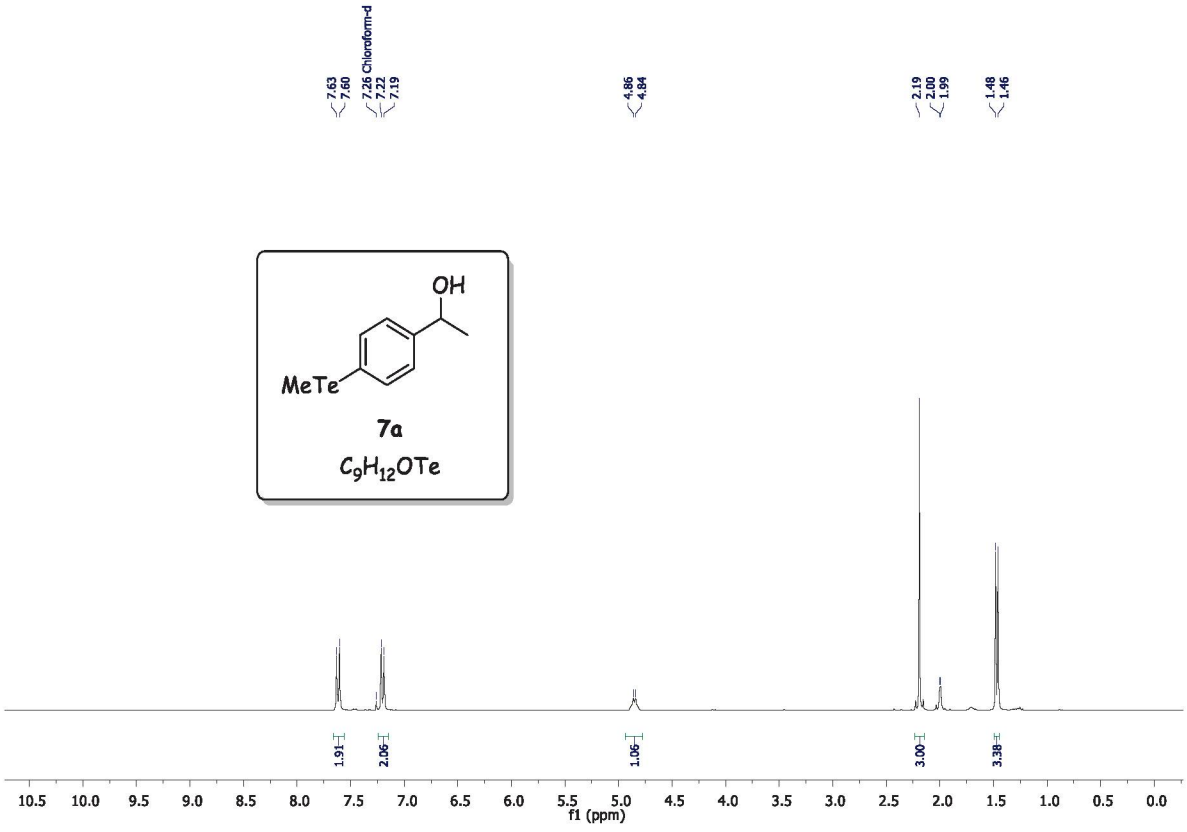
Espectro 71. RMN de ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$, TMS) da (E)-(1-(4-(butiltelanil)fenil)etilideno) hidrazina (**6a**)



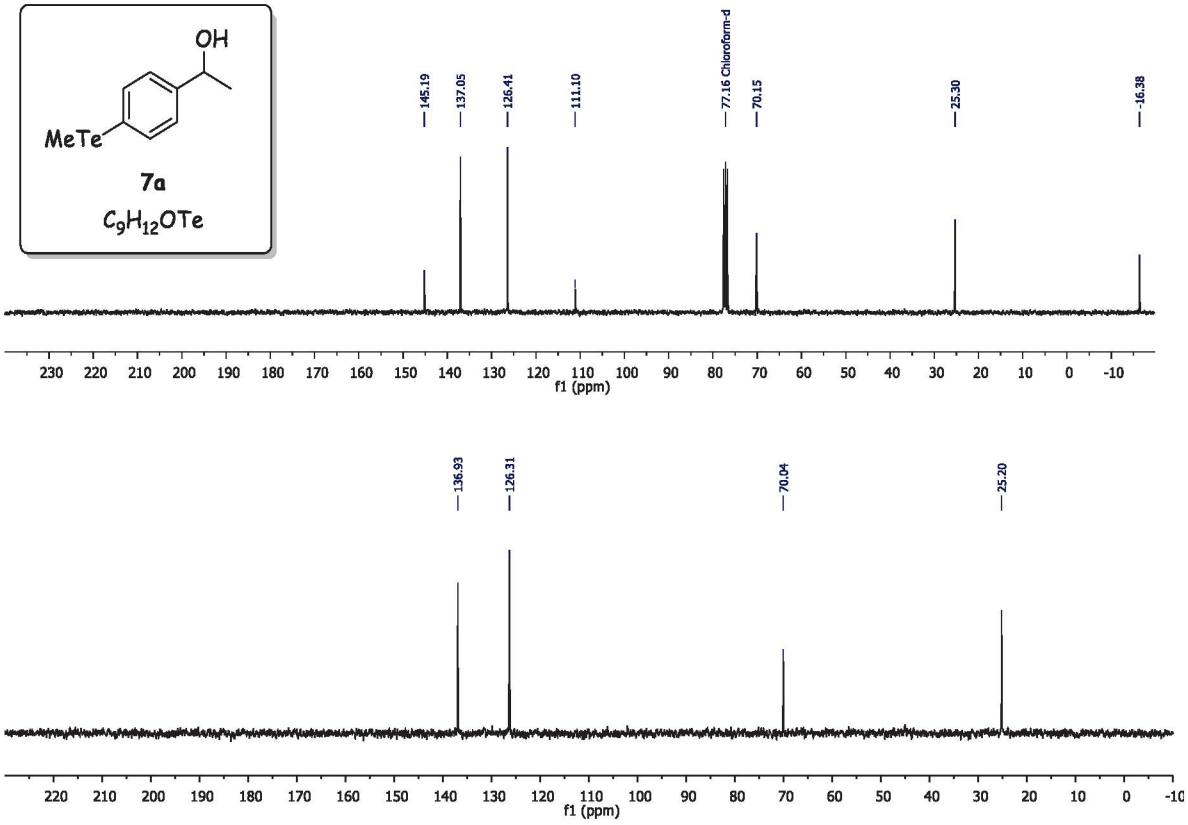
Espectro 72. RMN de ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$) da (E)-(1-(4-(butiltelanil)fenil)etilideno) hidrazina (**6a**)



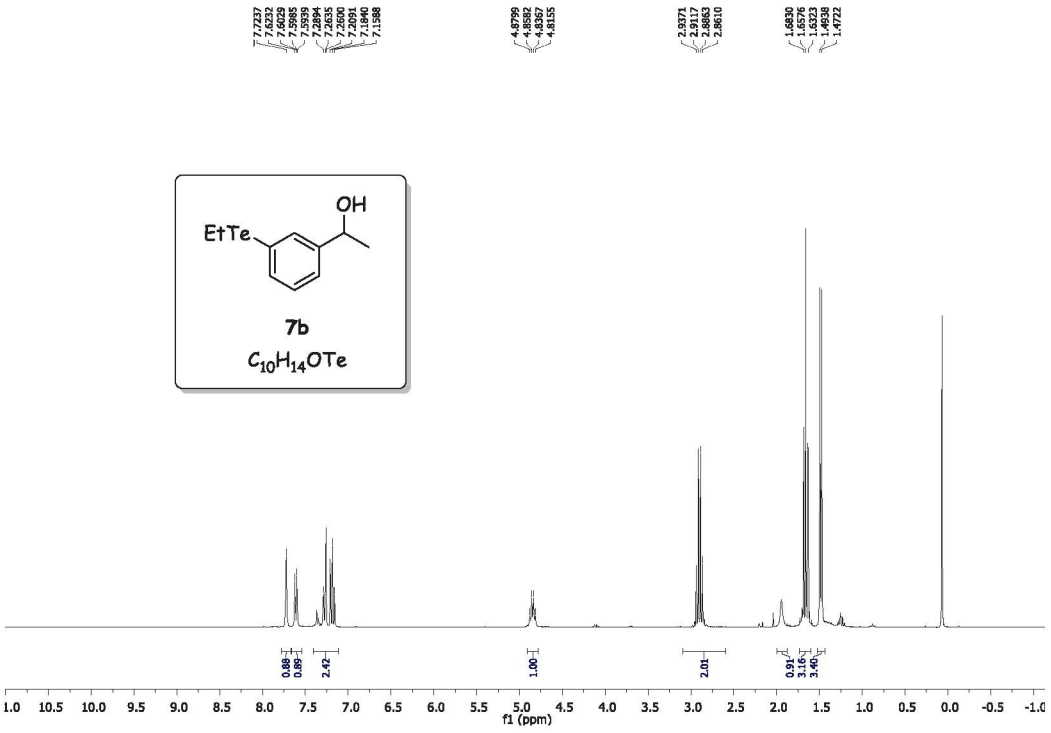
Espectro 73. IVTF da (E)-(1-(4-(butiltelanil)fenil)etilideno) hidrazina (**6a**)



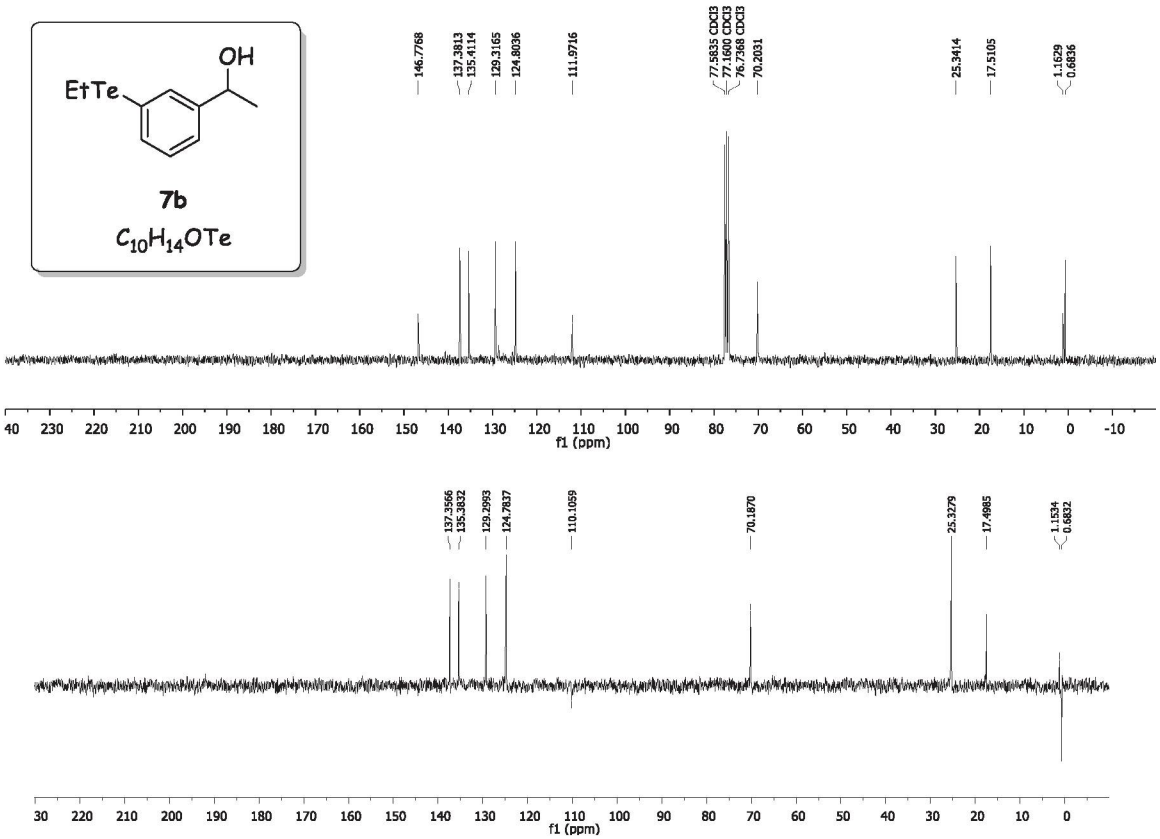
Espectro 74. RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) do 1-(4-(metiltelanil)fenil)etanol (**7a**)



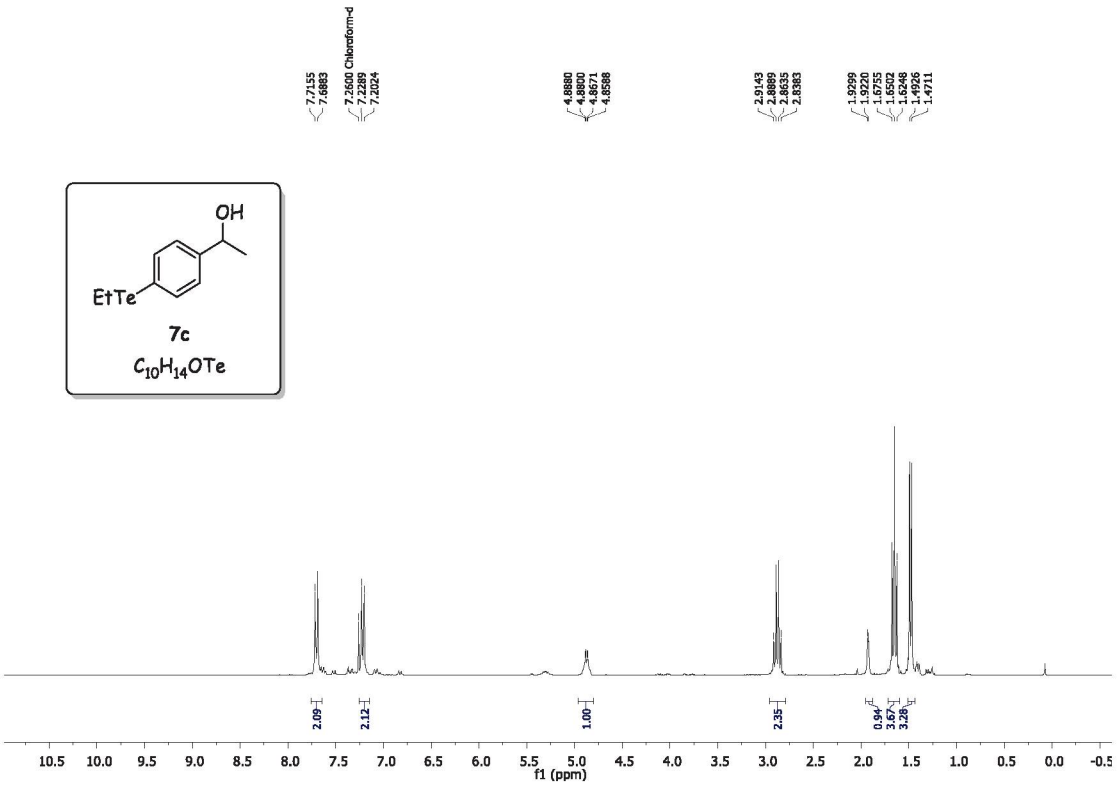
Espectro 75. RMN de ^{13}C/DEPT (75,5 MHz, $CDCl_3$) do 1-(4-(metiltelanil)fenil)etanol (**7a**)



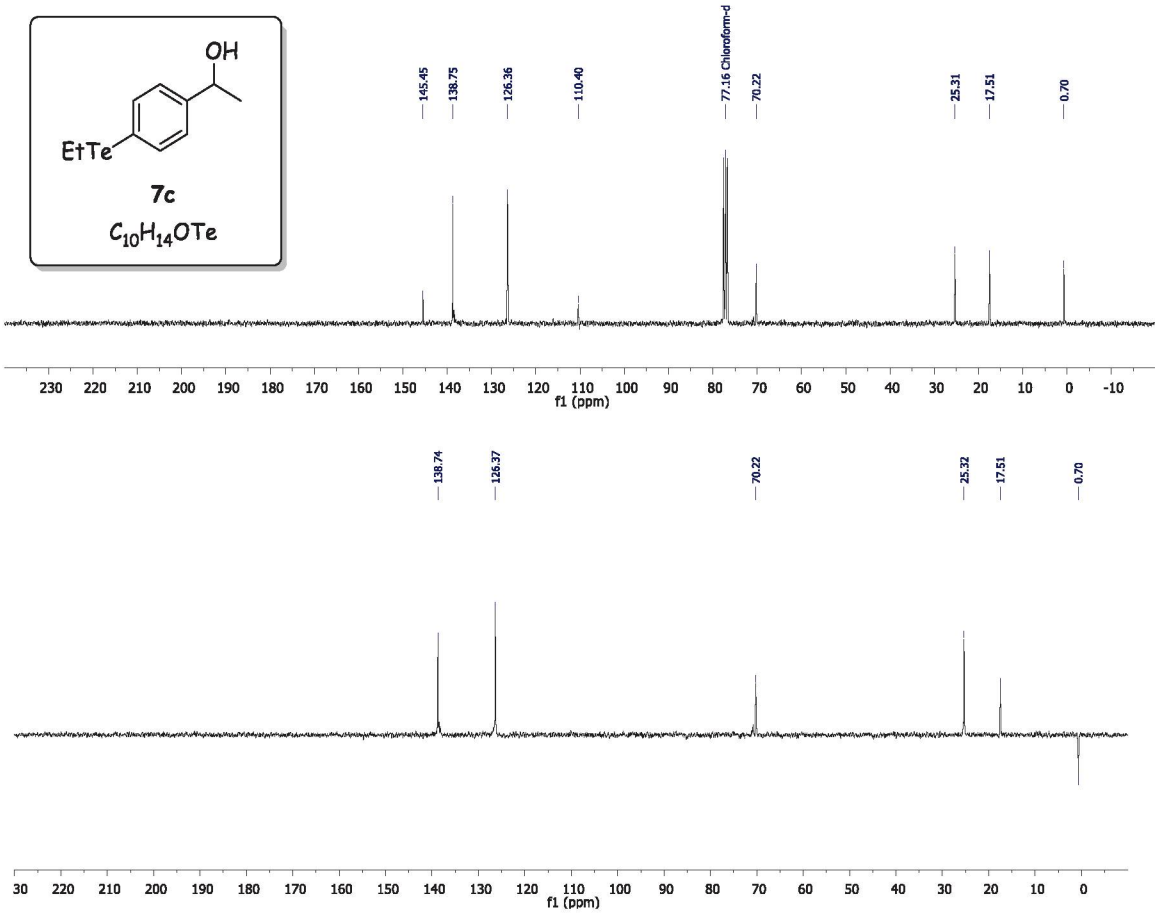
Espectro 76. RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) do 1-(3-(etiltelanil)fenil)etanol (**7b**)



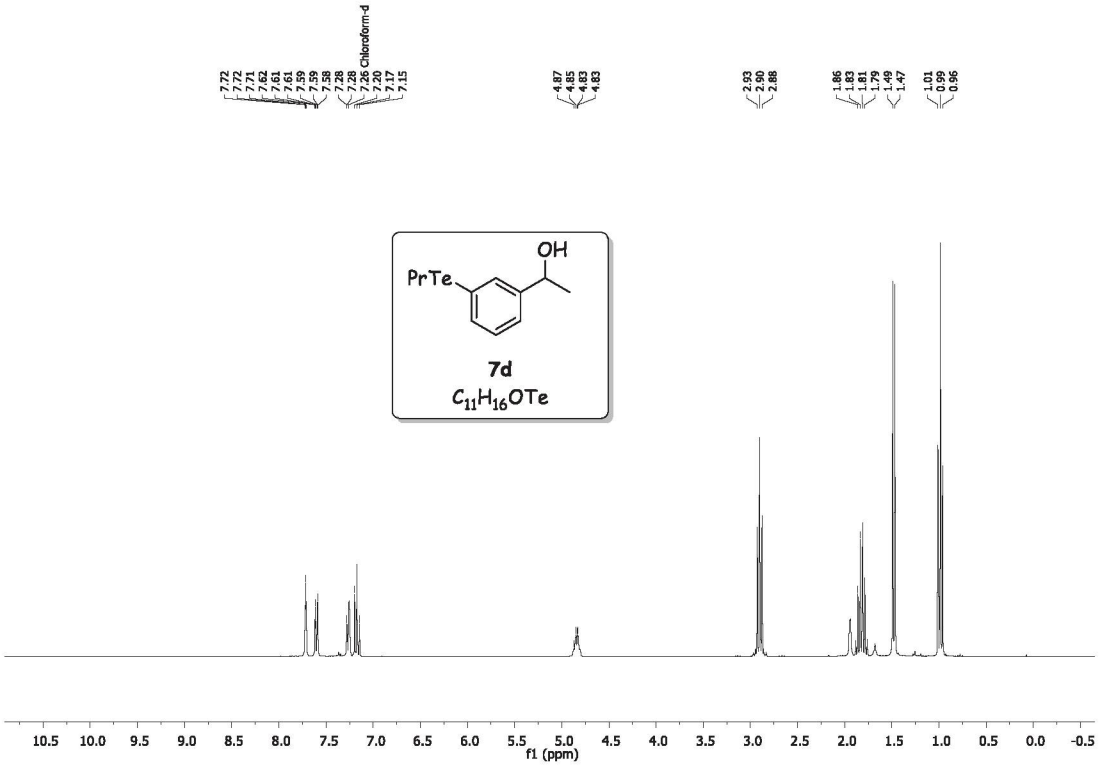
Espectro 77. RMN de ^{13}C/DEPT (75,5 MHz, $CDCl_3$) do 1-(3-(etiltelanil)fenil)etanol (**7b**)



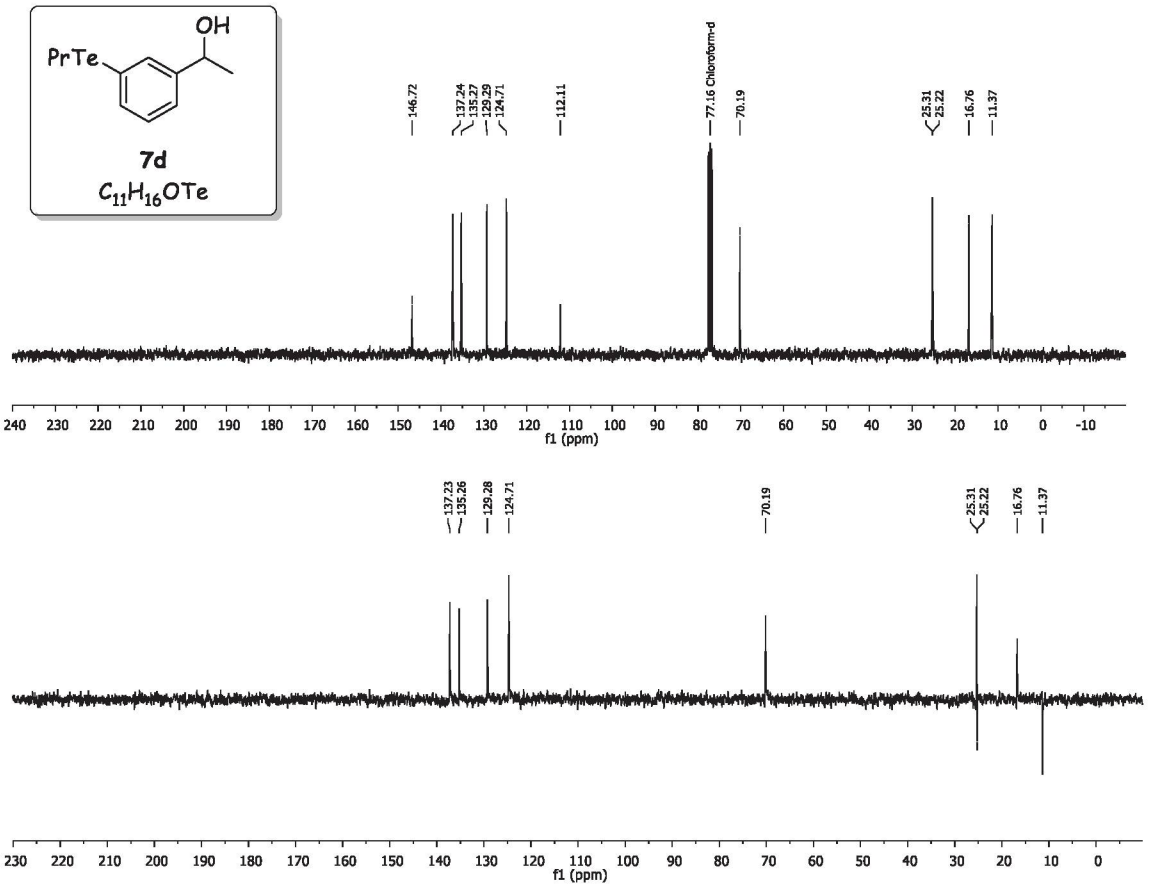
Espectro 78. RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) do 1-(4-(etiltelanil)fenil)etanol (**7c**)



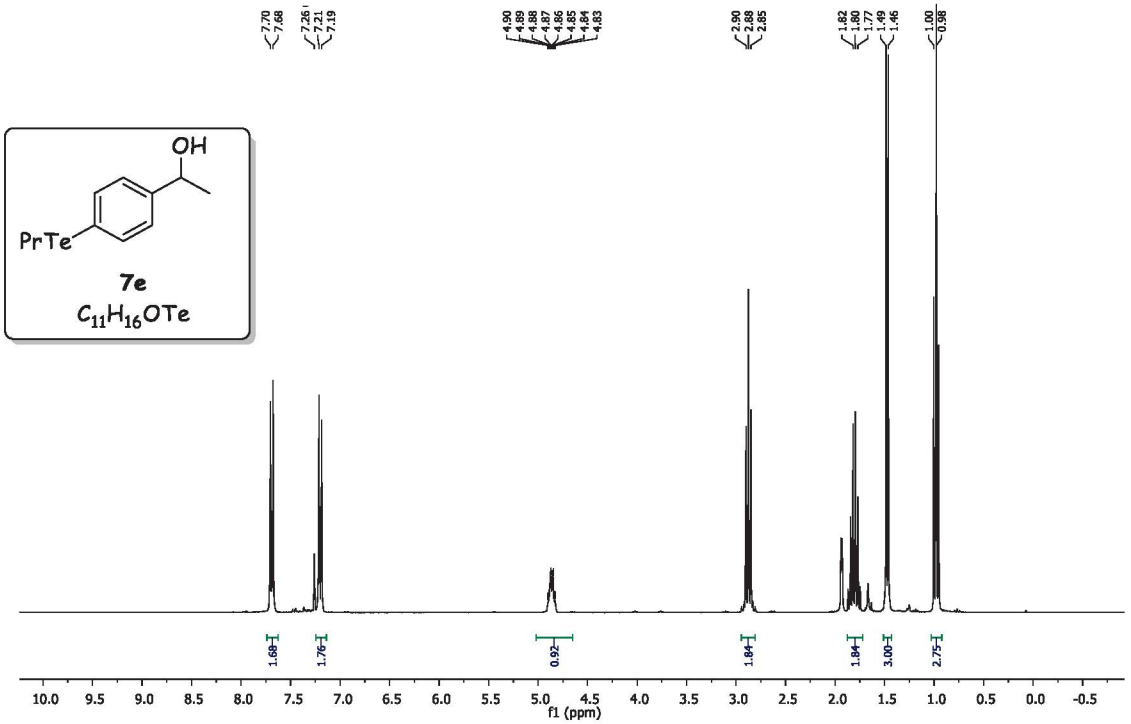
Espectro 79. RMN de ^{13}C/DEPT (75,5 MHz, $CDCl_3$) do 1-(4-(etiltelanil)fenil)etanol (**7c**)



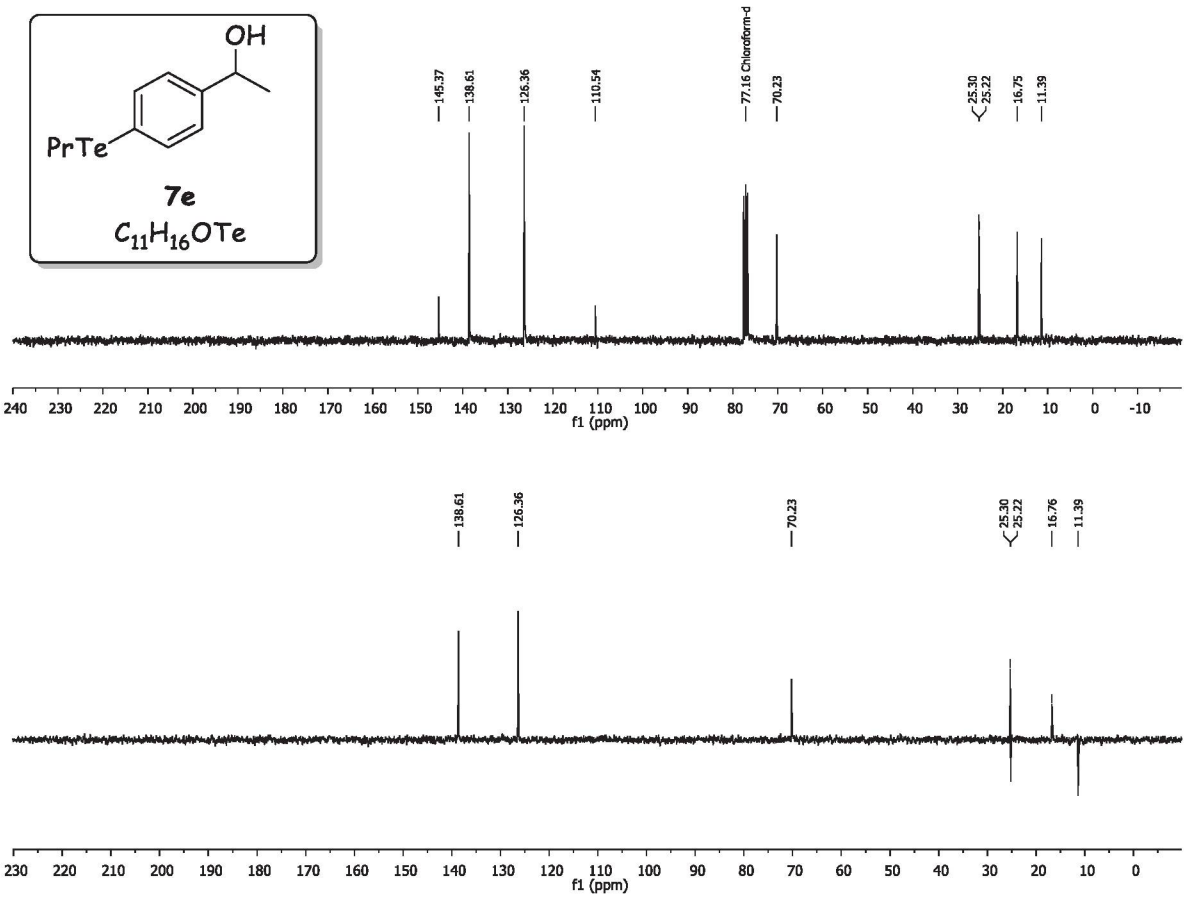
Espectro 80. RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) do 1-(3-(propiltelanil)fenil)etanol (**7d**)



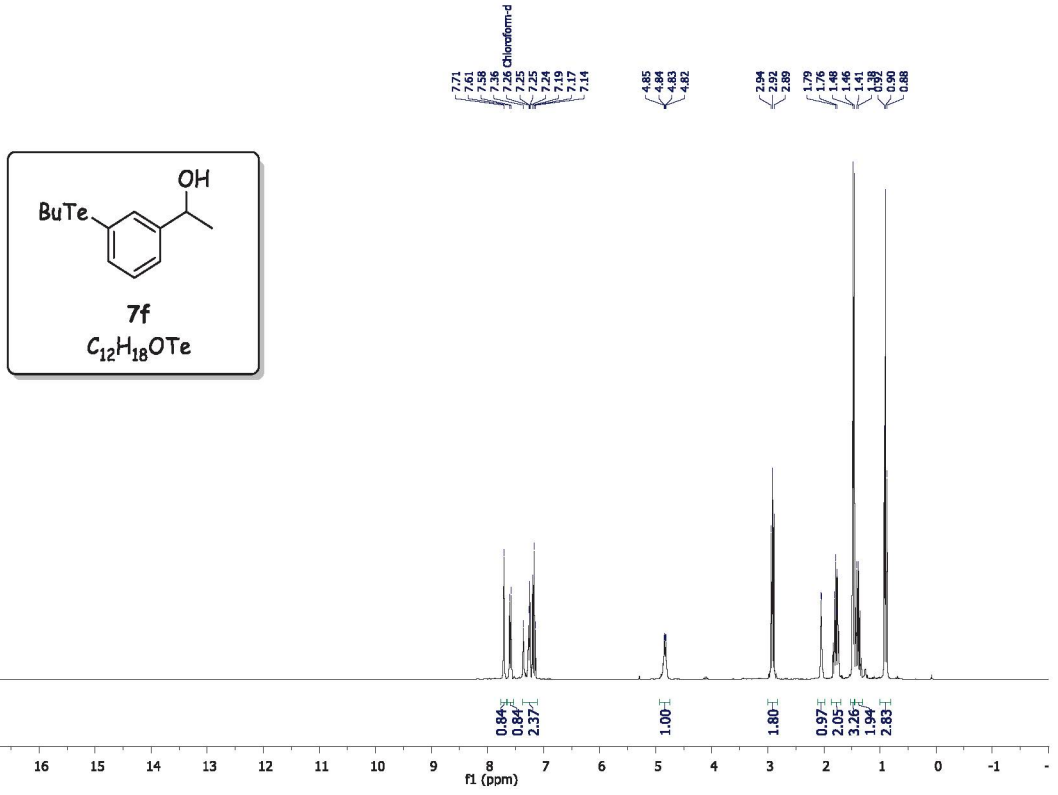
Espectro 81. RMN de ^{13}C/DEPT (75,5 MHz, $CDCl_3$) do 1-(3-(propiltelanil)fenil)etanol (**7d**)



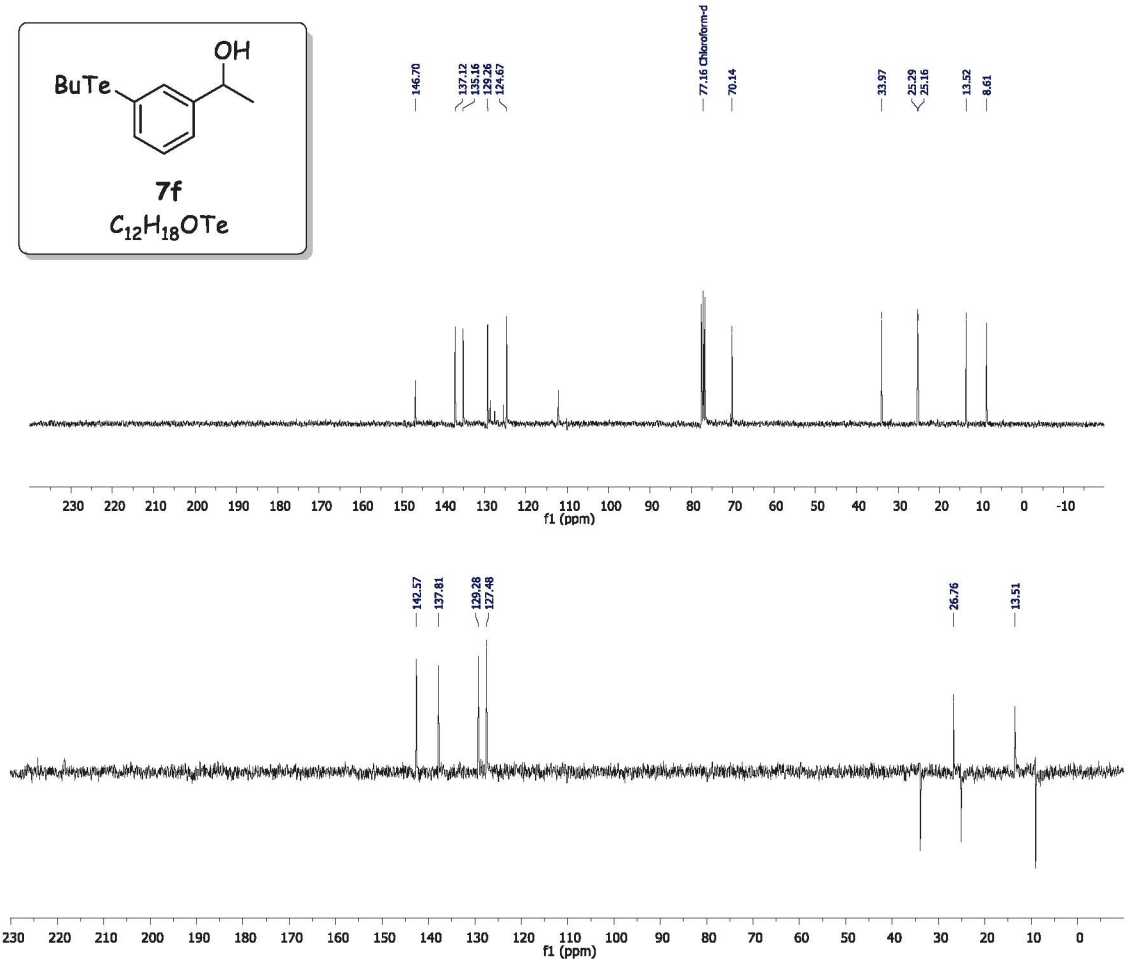
Espectro 82. RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) do 1-(4-(propiltelanil)fenil)etanol (**7e**)



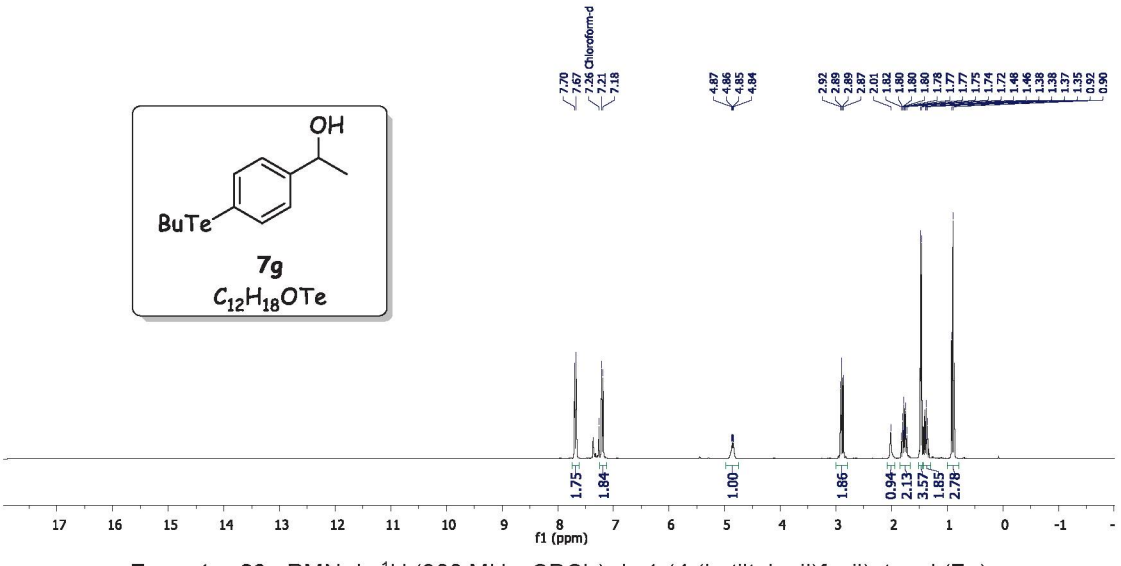
Espectro 83. RMN de ^{13}C/DEPT (75,5 MHz, $CDCl_3$) do 1-(4-(propiltelanil)fenil)etanol (**7e**)



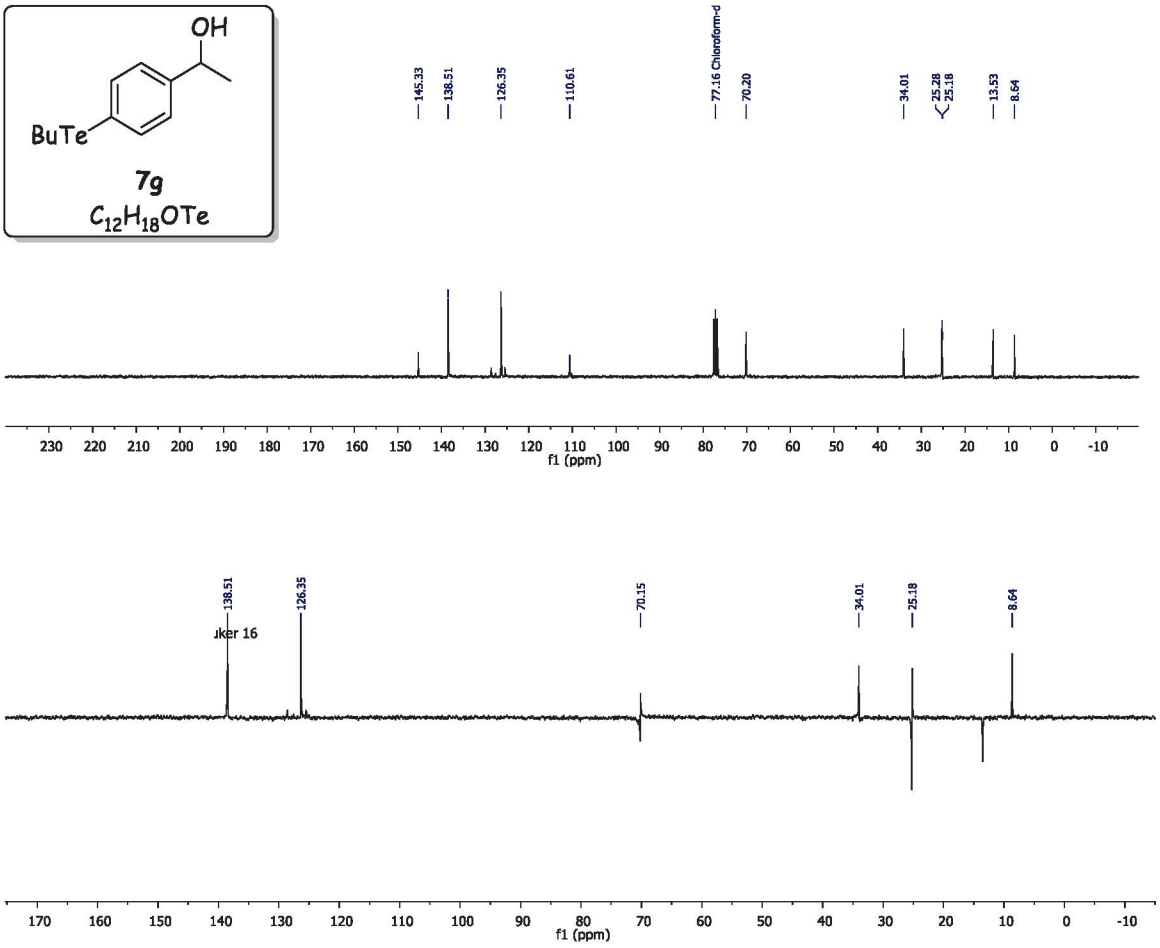
Espectro 84. RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) do 1-(3-(butiltelanil)fenil)etanol (**7f**)



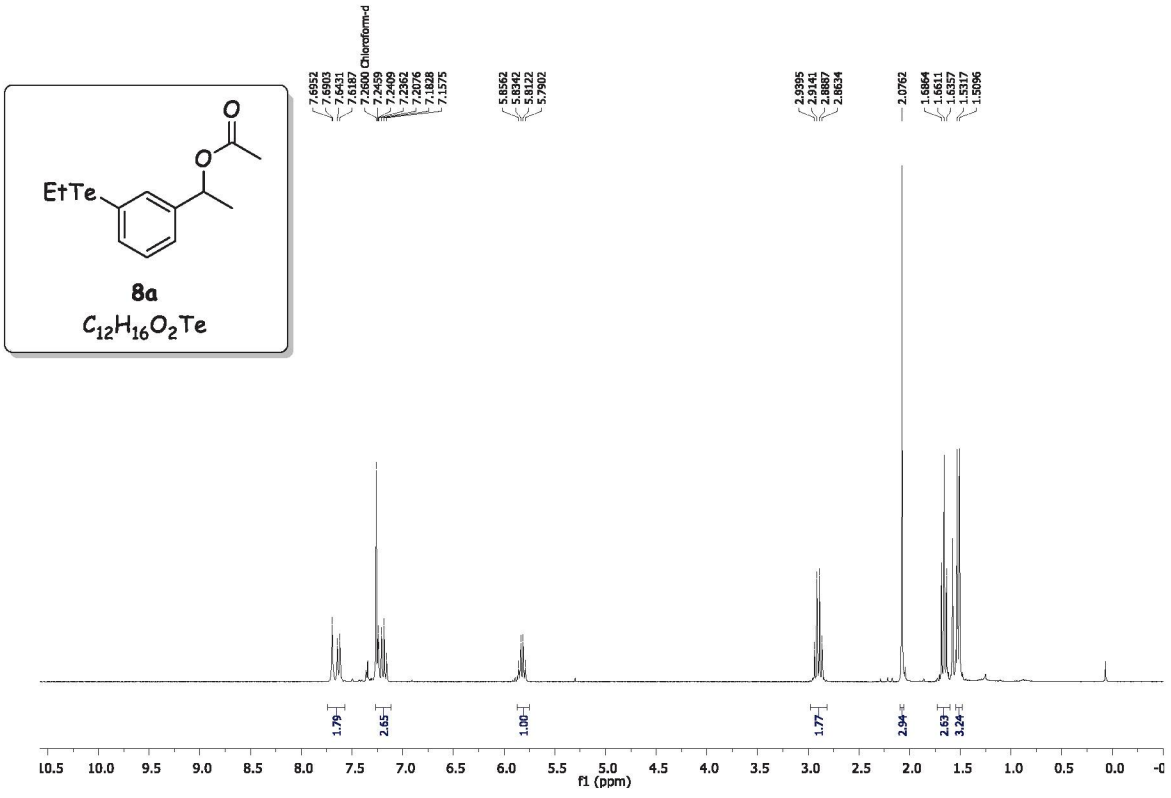
Espectro 85. RMN de ^{13}C/DEPT (75,5 MHz, $CDCl_3$) do 1-(3-(butiltelanil)fenil)etanol (**7f**)



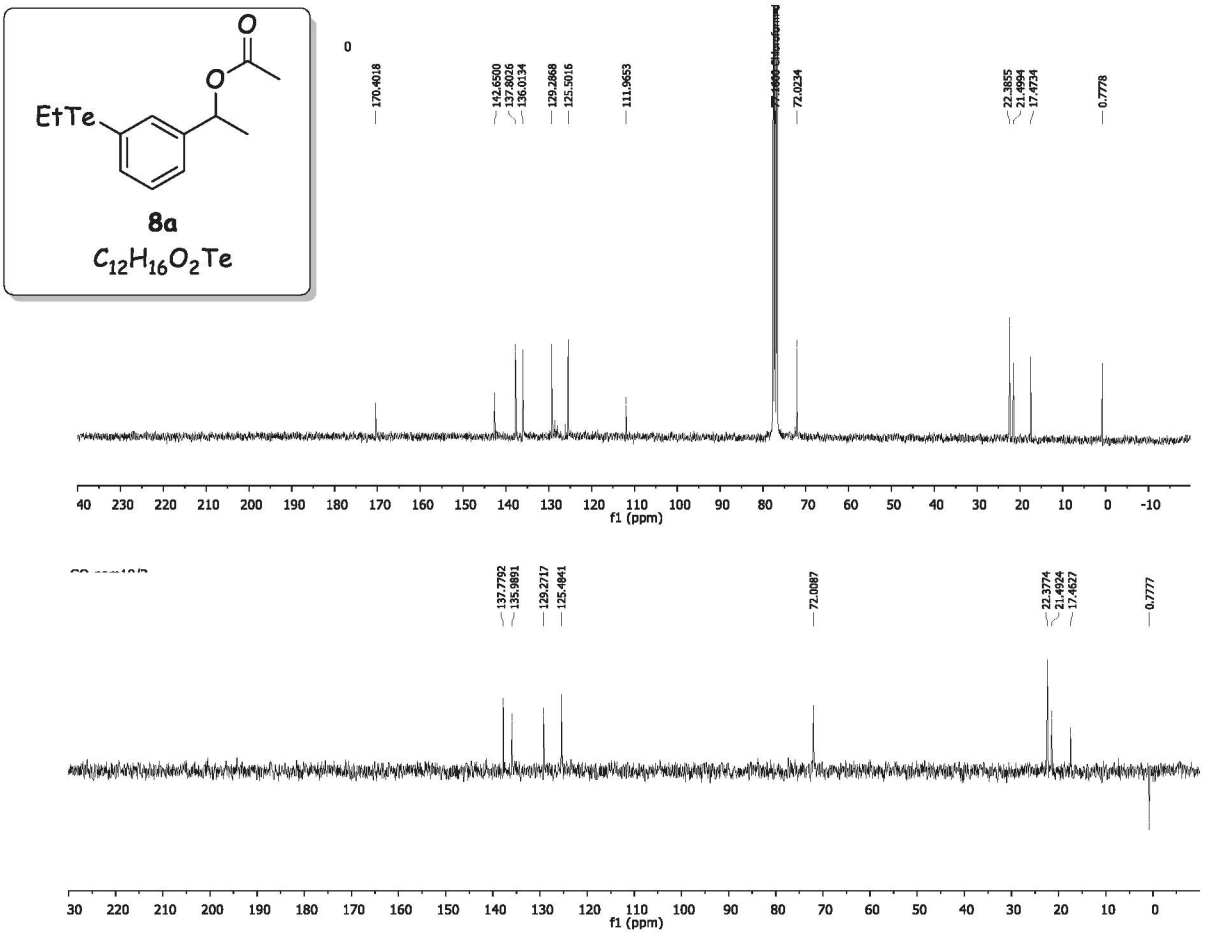
Espectro 86. RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) do 1-(4-(butiltelanil)fenil)etanol (**7g**)



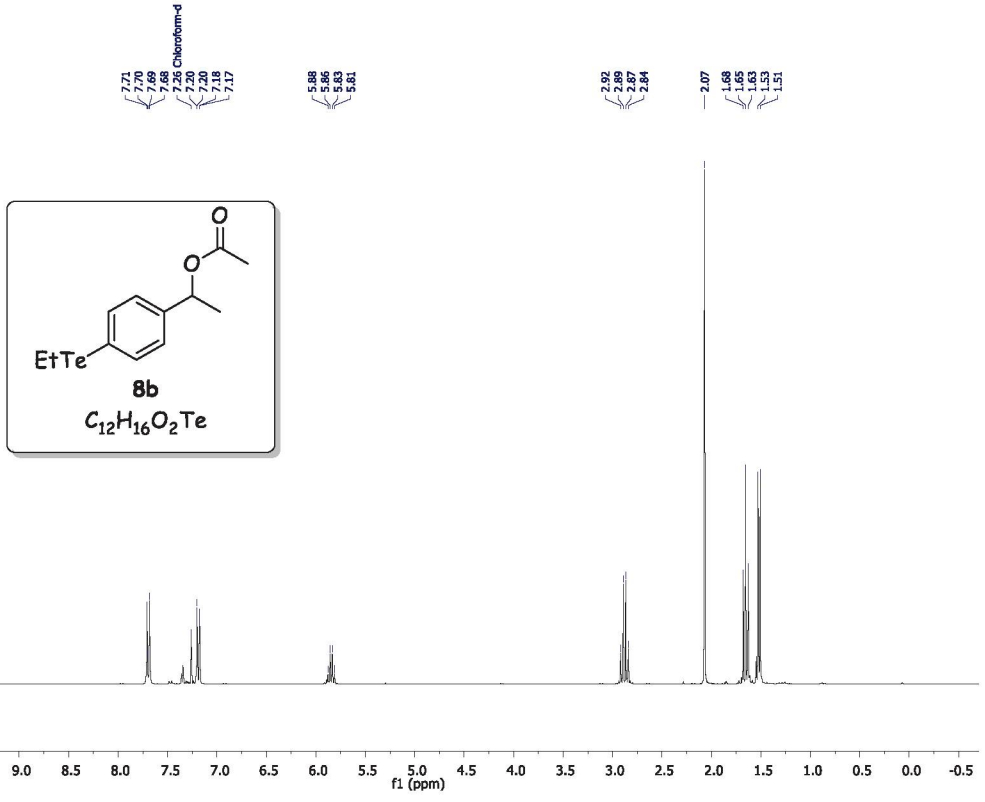
Espectro 87. RMN de ^{13}C/DEPT (75,5 MHz, $CDCl_3$) do 1-(4-(butiltelanil)fenil)etanol (**7g**)



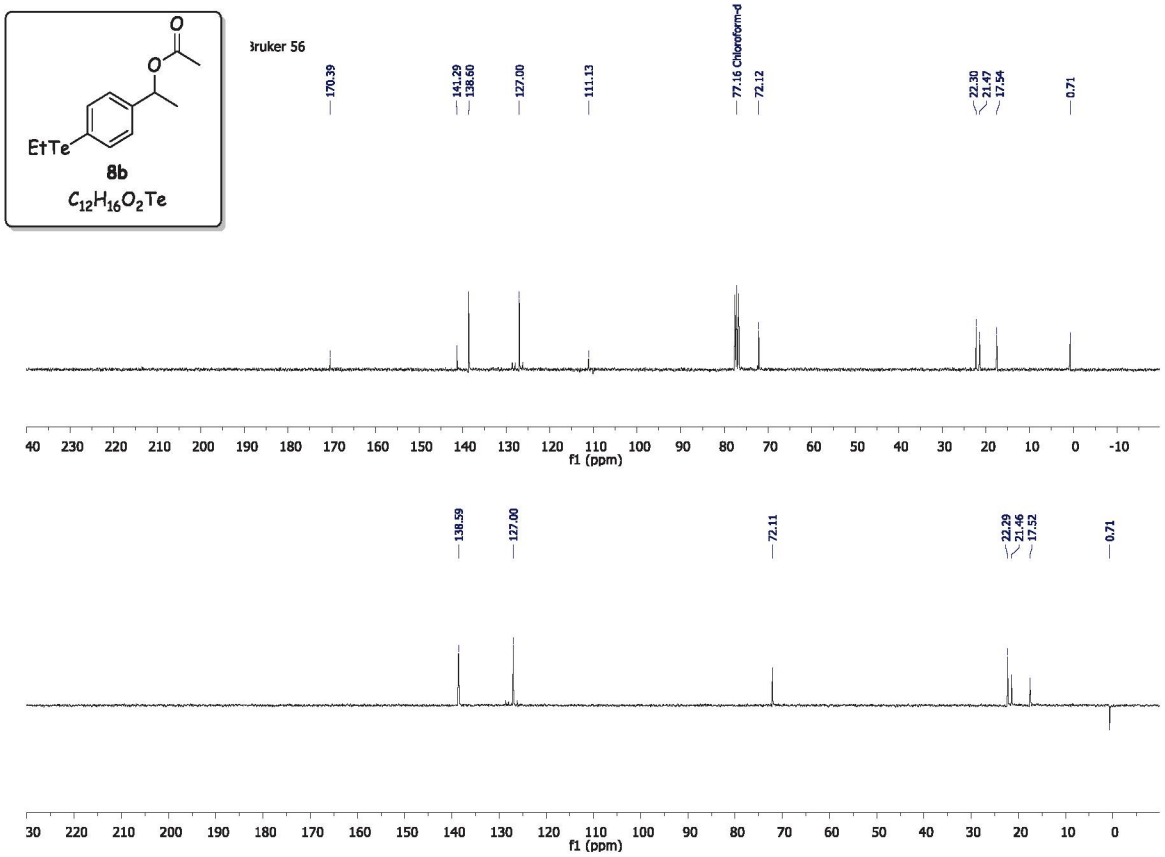
Espectro 88. RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) do acetato de 1-(3-(etiltelanil)fenil)etila (**8a**)



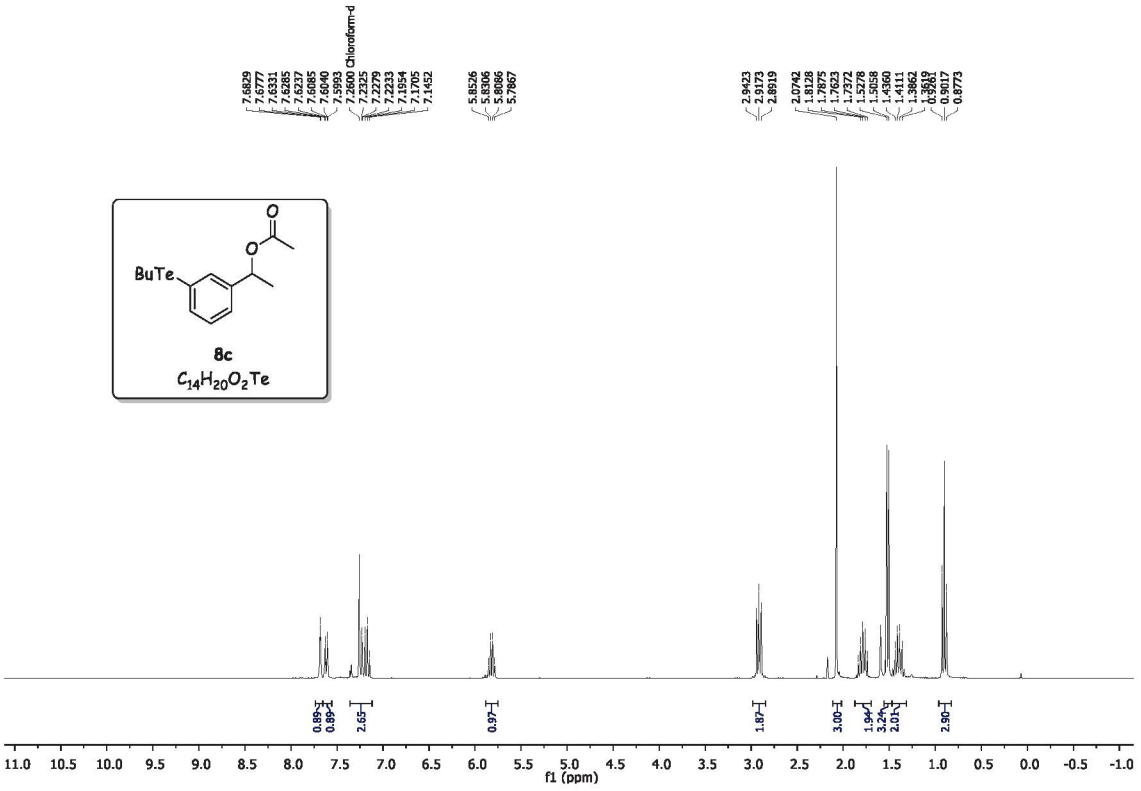
Espectro 89. RMN de ^{13}C/DEPT (75,5 MHz, $CDCl_3$) do acetato de 1-(3-(etiltelanil)fenil)etila (**8a**)



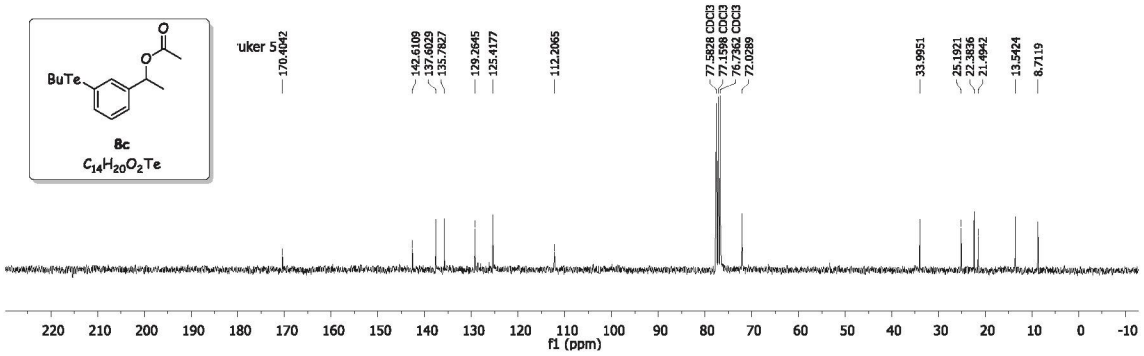
Espectro 90. RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) do acetato de 1-(4-(etiltelanil)fenil)etila (**8b**)



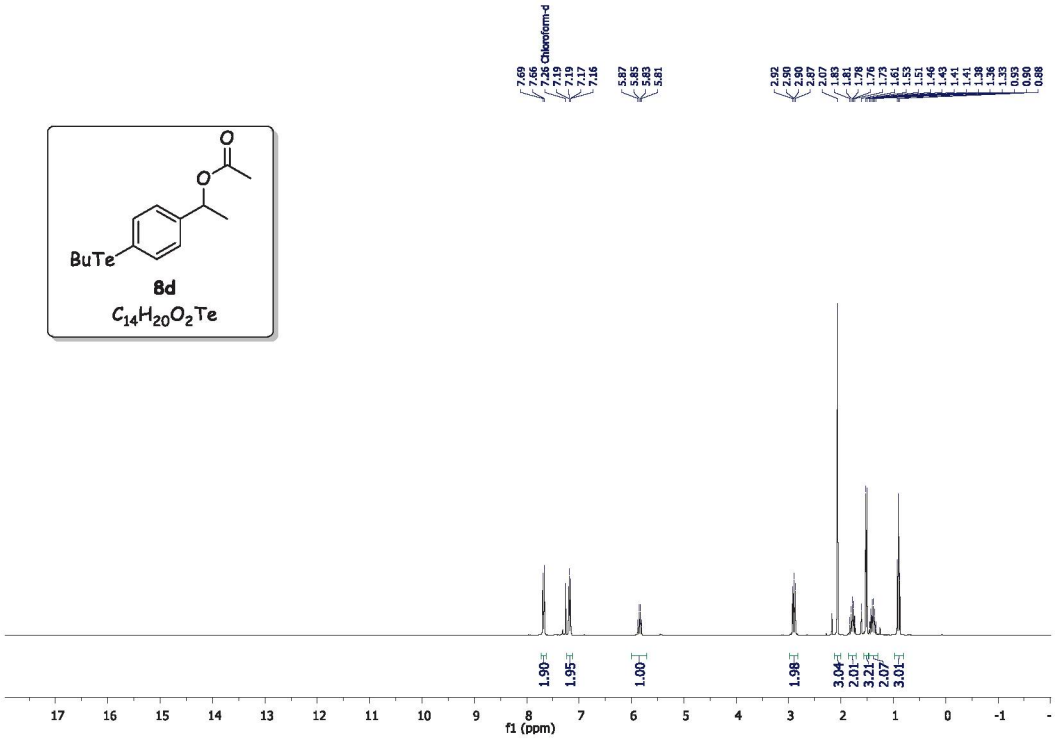
Espectro 91. RMN de ^{13}C/DEPT (75,5 MHz, $CDCl_3$) do acetato de 1-(4-(etiltelanil)fenil)etila (**8b**)



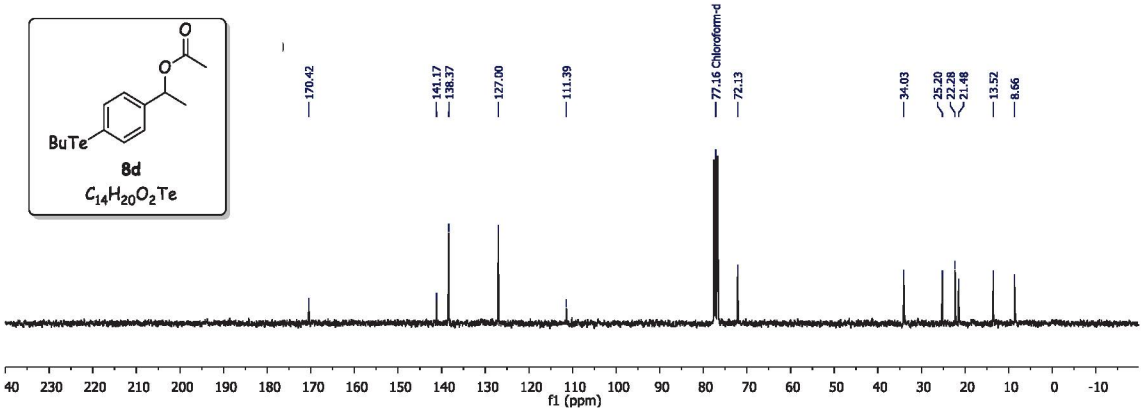
Espectro 92. RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) do acetato de 1-(3-(butiltelanil)fenil)etila (**8c**)



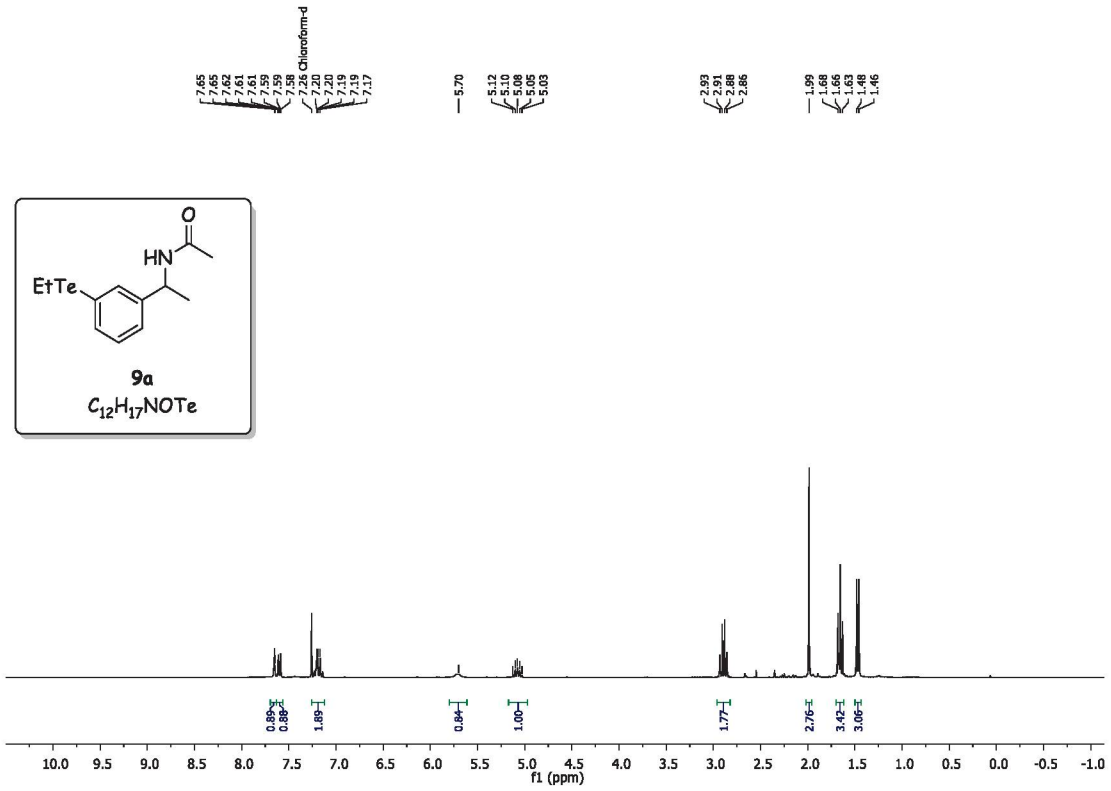
Espectro 93. RMN de ^{13}C (75,5 MHz, $CDCl_3$) do acetato de 1-(3-(butiltelanil)fenil)etila (**8c**)



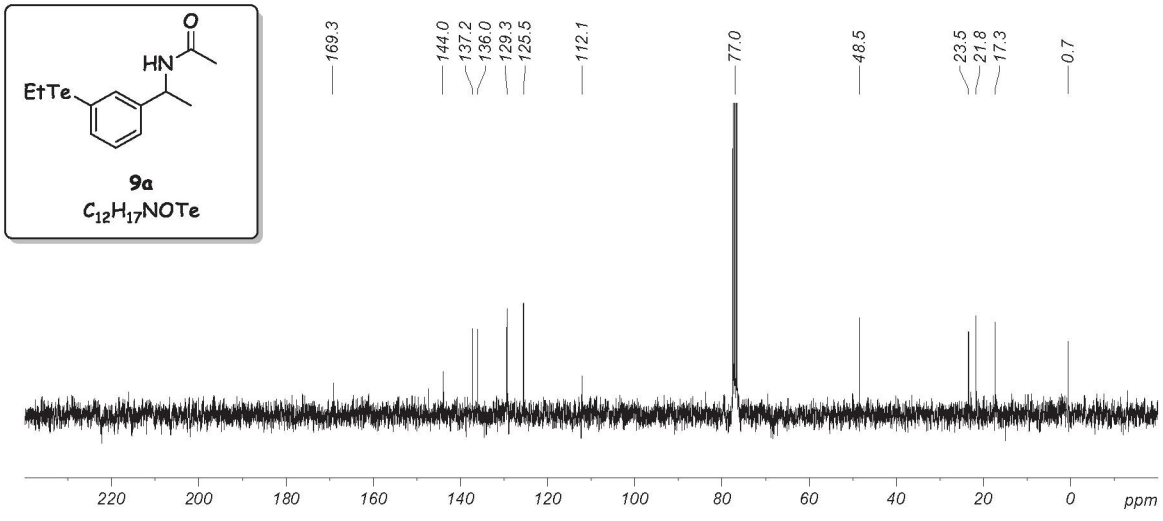
Espectro 94. RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) do acetato de 1-(4-(butiltelanil)fenil)etila (**8d**)



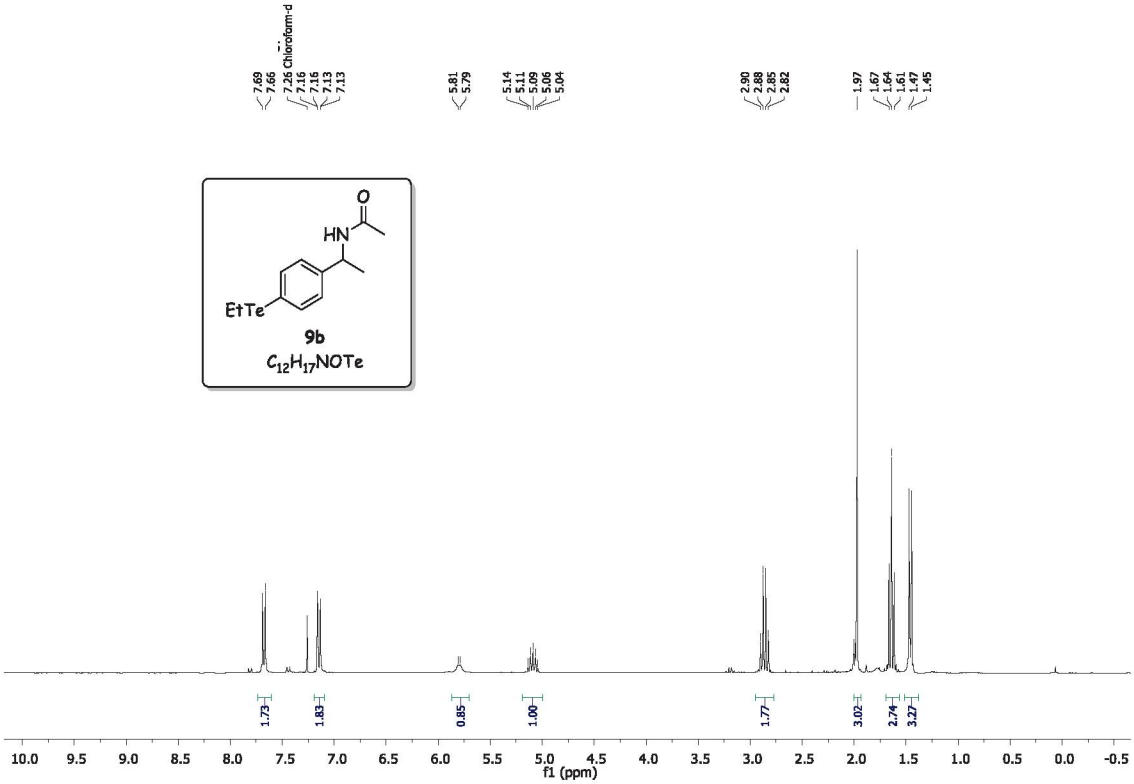
Espectro 95. RMN de ^{13}C (75,5 MHz, $CDCl_3$) do acetato de 1-(4-(butiltelanil)fenil)etila (**8d**)



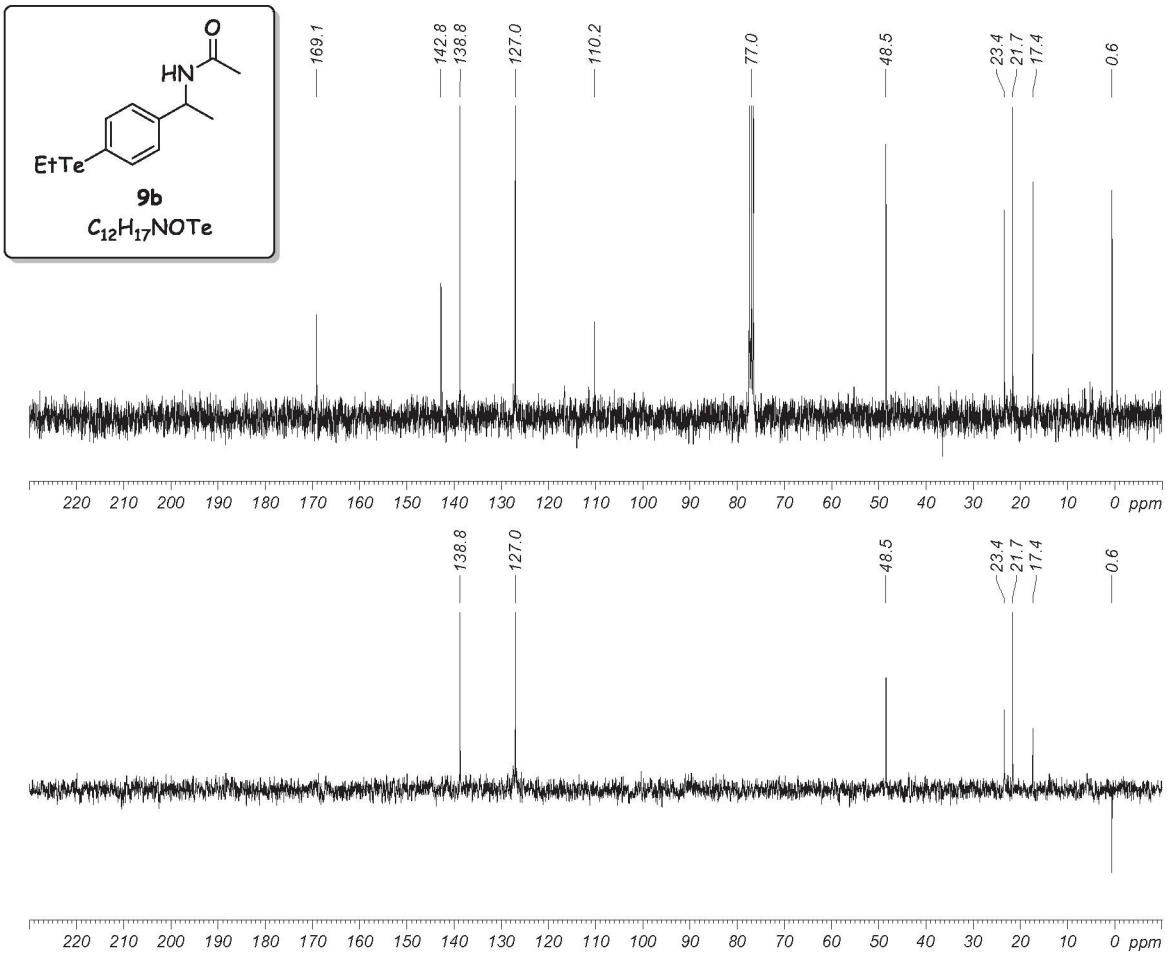
Espectro 96. RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) da N-(1-(3-(etiltelanil)fenil)etil)acetamida (**9a**)



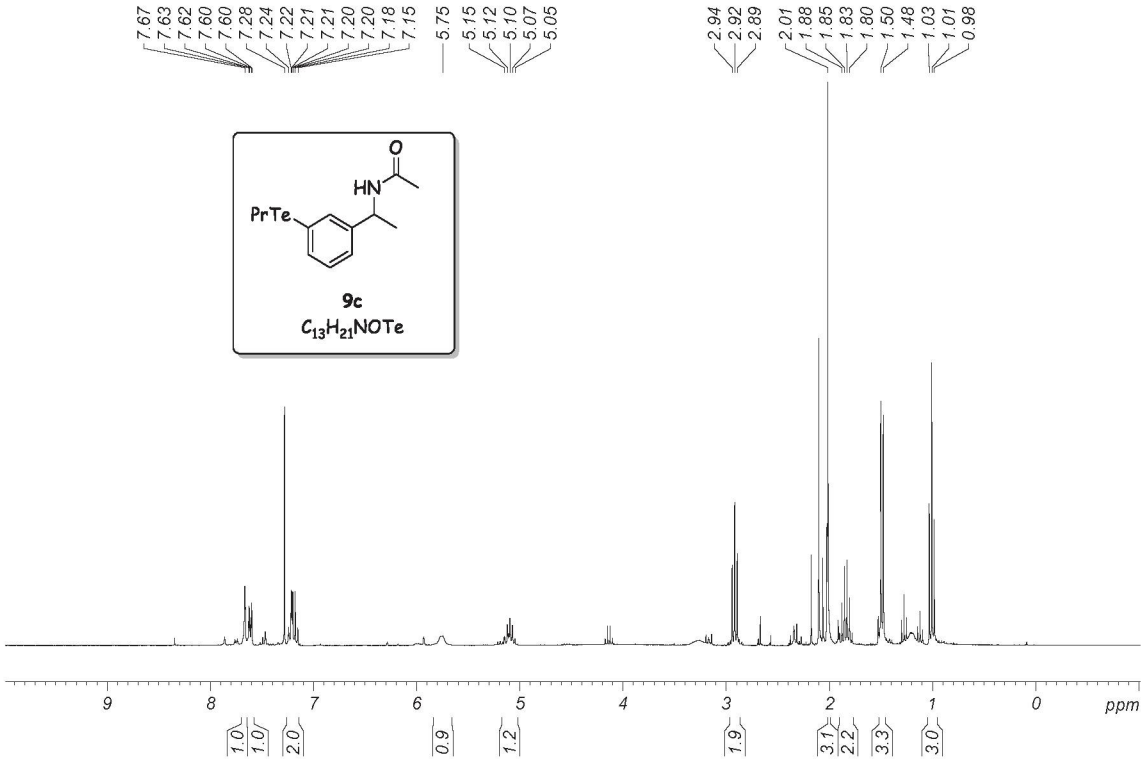
Espectro 97. RMN de ^{13}C (75,5 MHz, $CDCl_3$) da N-(1-(3-(etiltelanil)fenil)etil)acetamida (**9a**)



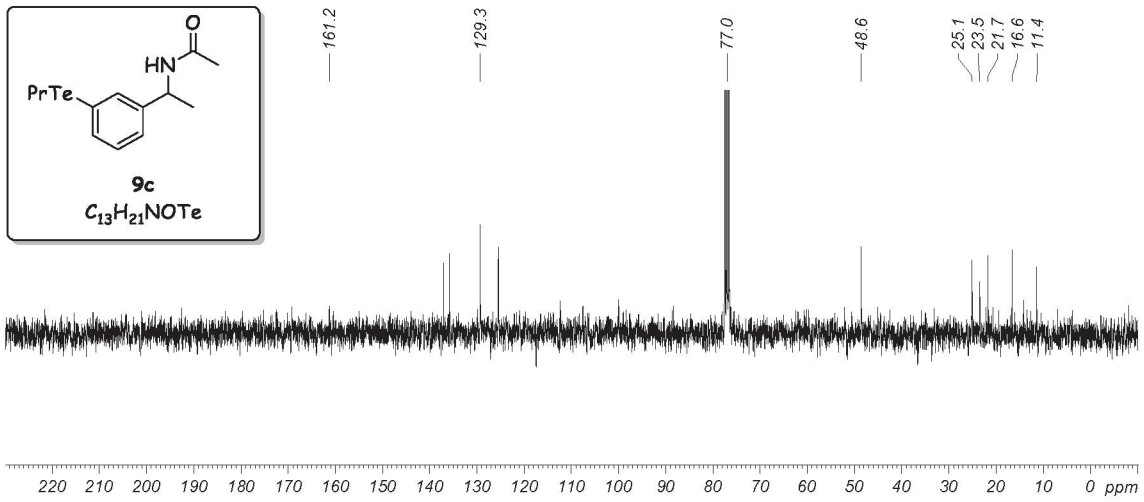
Espectro 98. RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) da N-(1-(4-(etiltelanil)fenil)etil)acetamida (**9b**)



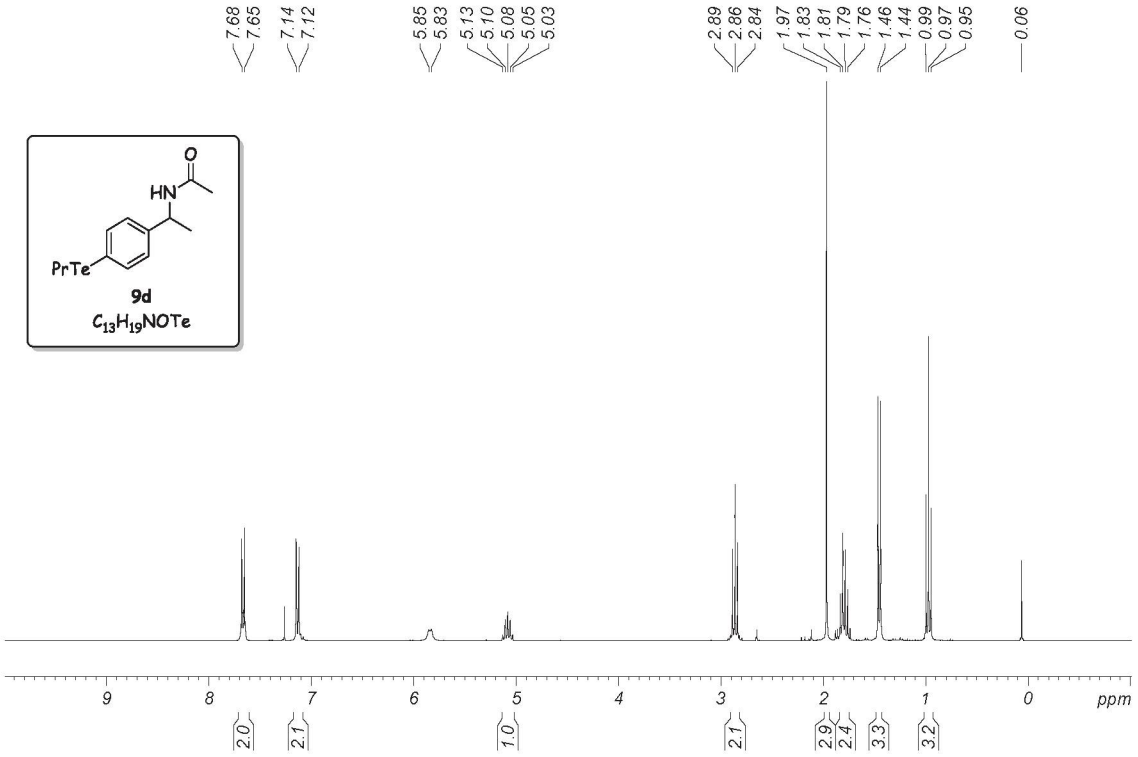
Espectro 99. RMN de ^{13}C/DEPT (75,5 MHz, $CDCl_3$) da N-(1-(4-(etiltelanil)fenil)etil)acetamida (**9b**)



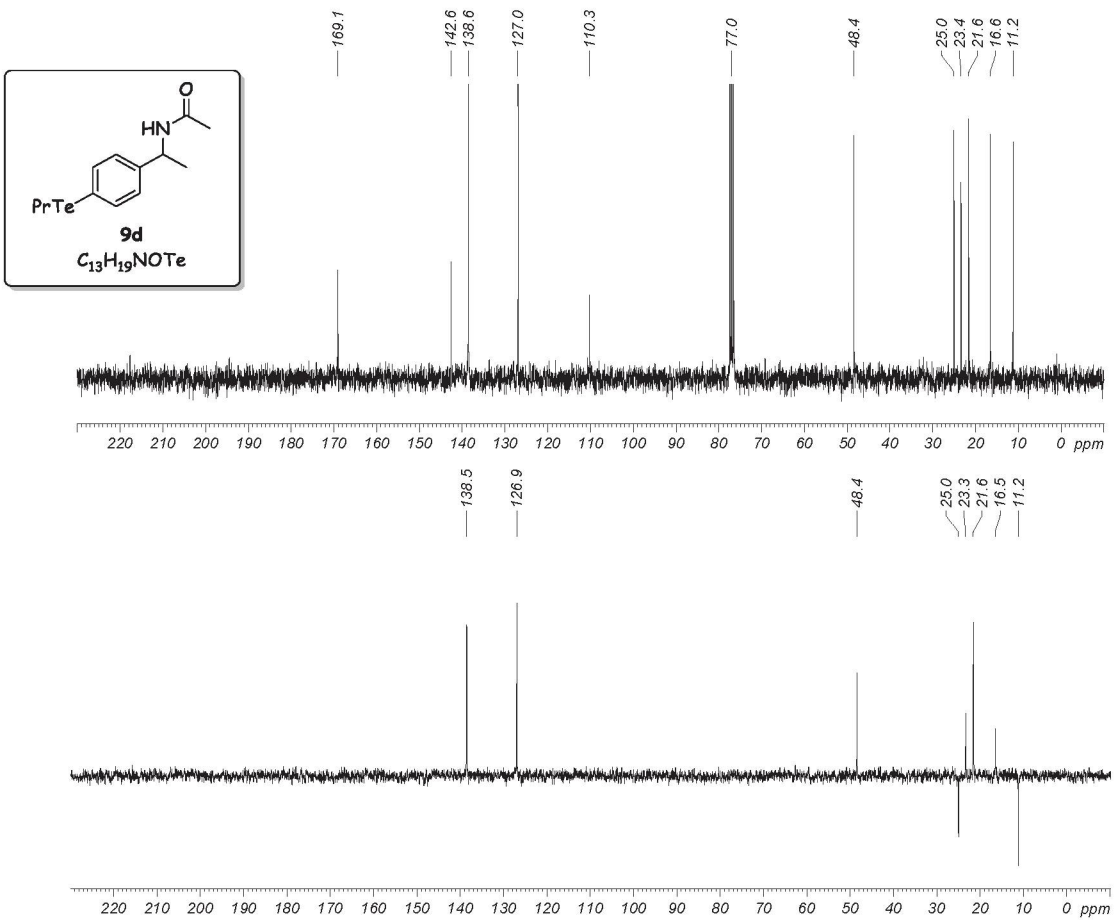
Espectro 100. RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) da N-(1-(3-(propiltelanil)fenil)etil)acetamida (**9c**)



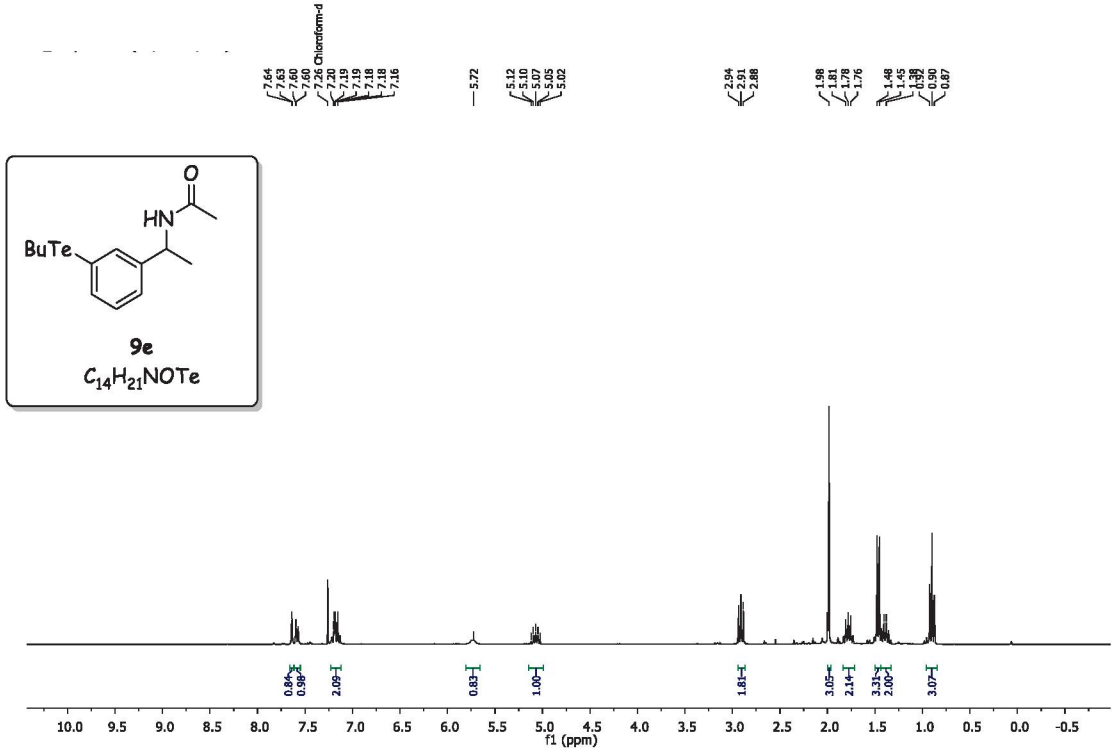
Espectro 101. RMN de ^{13}C (75,5 MHz, $CDCl_3$) da N-(1-(3-(propiltelanil)fenil)etil)acetamida (**9c**)



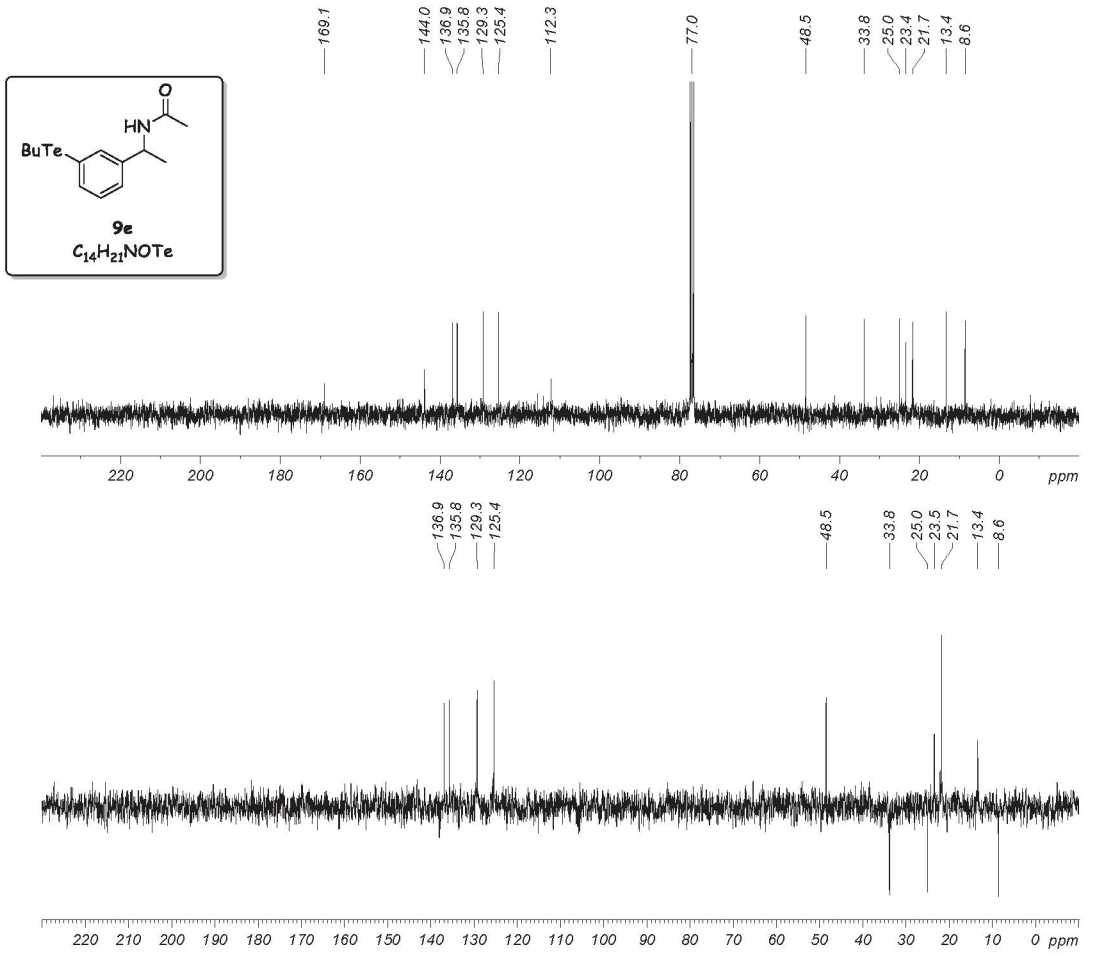
Espectro 102. RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) da N-(1-(4-(propiltelanil)fenil)etil)acetamida (**9d**)



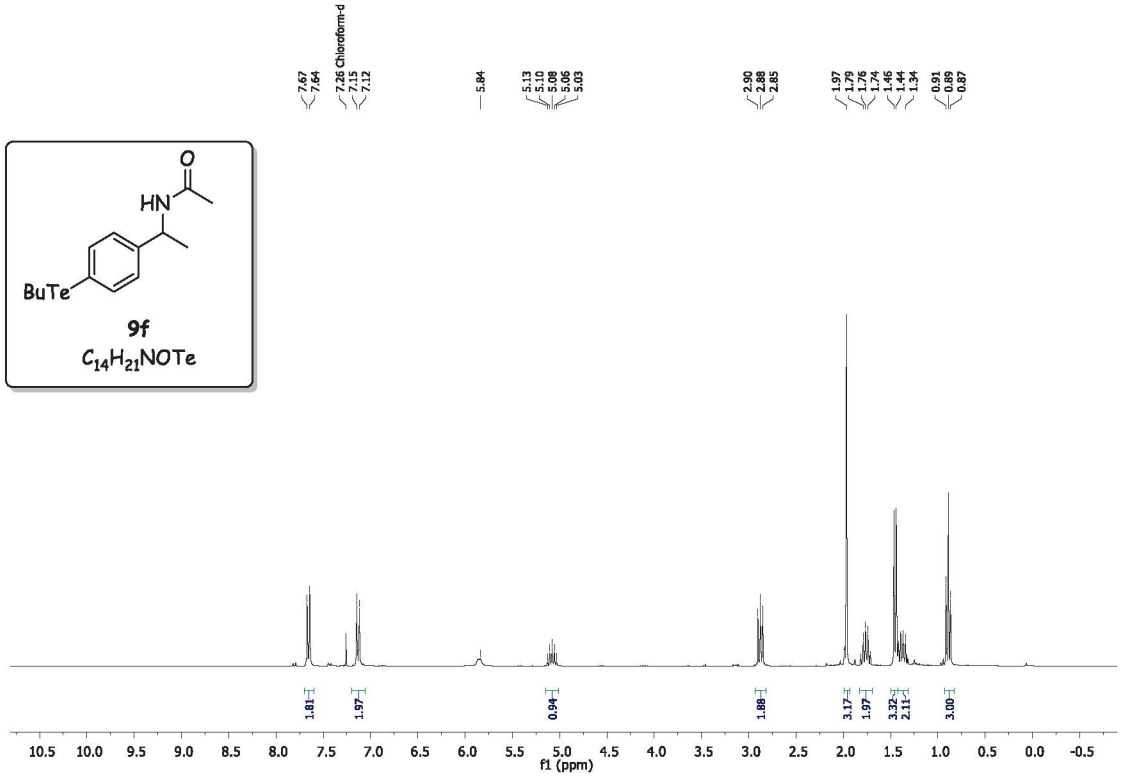
Espectro 103. RMN de ^{13}C/DEPT (75,5 MHz, $CDCl_3$) da N-(1-(4-(propiltelanil)fenil)etil)acetamida (**9d**)



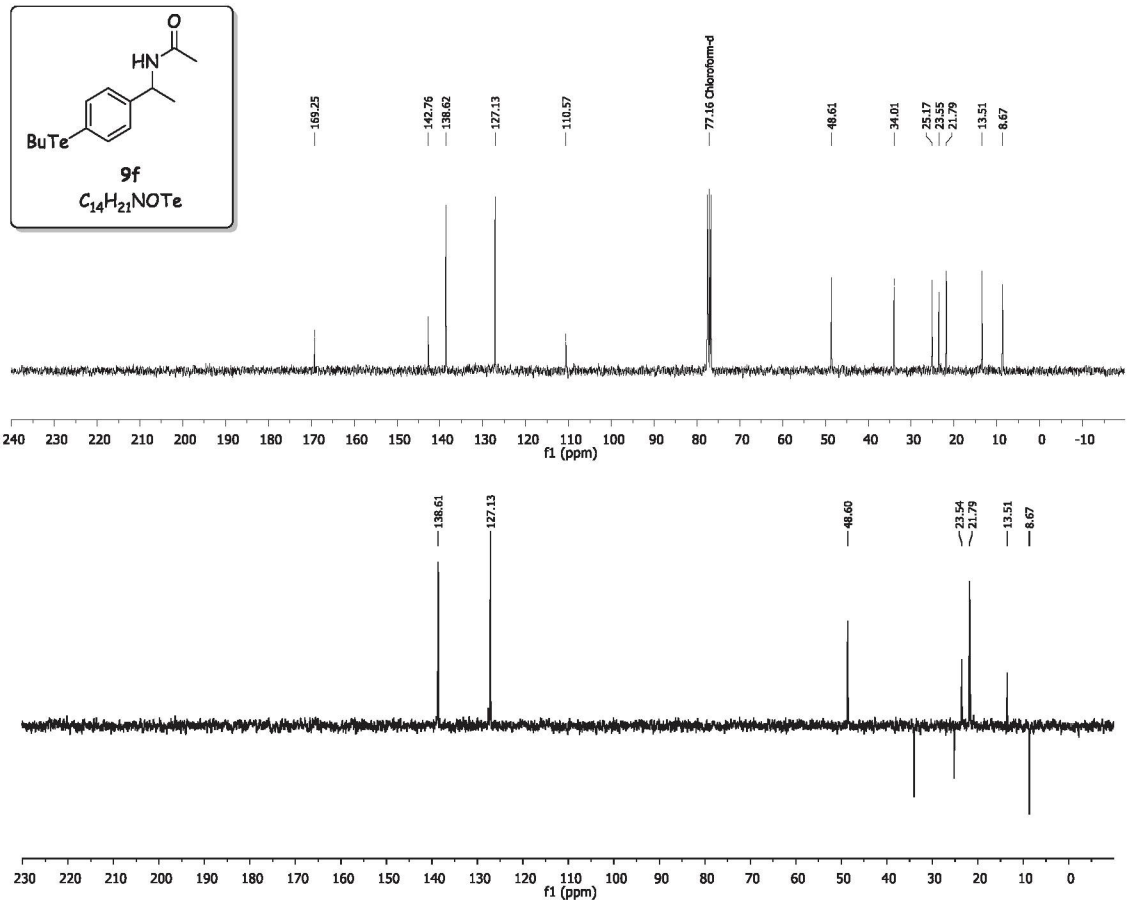
Espectro 104. RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) da N-(1-(4-(butiltelanil)fenil)etil)acetamida (**9e**)



Espectro 105. RMN de ^{13}C/DEPT (75,5 MHz, $CDCl_3$) da N-(1-(4-(butiltelanil)fenil)etil)acetamida (**9e**)



Espectro 106. RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) da N-(1-(4-(butiltelanil)fenil)etil)acetamida (**9f**)



Espectro 107. RMN de ^{13}C (75,5 MHz, $CDCl_3$) da N-(1-(4-(butiltelanil)fenil)etil)acetamida (**9f**)