

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

BRUNA BROCARDO FERREIRA

ESTUDO DA REATIVIDADE DE COMPOSTOS HIPERVALENTES DE TELÚRIO(IV)
CONTRA DIFERENTES NUCLEÓFILOS

CURITIBA

2022

BRUNA BROCARDO FERREIRA

ESTUDO DA REATIVIDADE DE COMPOSTOS HIPERVALENTES DE TELÚRIO(IV)
CONTRA DIFERENTES NUCLEÓFILOS

Dissertação apresentada ao curso de Pós-Graduação em Química, Setor de Ciências Exatas, Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Química. Área de concentração: Química Orgânica.

Orientador: Prof. Dr. Leandro Piovan

Coorientador: Prof. Dr. Kahlil Schwanka Salome

CURITIBA

2022

DADOS INTERNACIONAIS DE CATALOGAÇÃO NA PUBLICAÇÃO (CIP)
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
SISTEMA DE BIBLIOTECAS – BIBLIOTECA DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA

Ferreira, Bruna Brocardo

Estudo da reatividade de compostos hipervalentes de telúrio(IV) contra diferentes nucleófilos / Bruna Brocardo Ferreira. – Curitiba, 2022.

1 recurso on-line : PDF.

Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal do Paraná, Setor de Ciências Exatas, Programa de Pós-Graduação em Química.

Orientador: Leandro Piovan

Coorientador: Kahlil Schwanka Salome

1. Compostos de telúrio. 2. Organotelúrio. 3. Organoteluranas. 4. Teluróxidos. I. Universidade Federal do Paraná. II. Programa de Pós-Graduação em Química. III. Piovan, Leandro. IV. Salome, Kahlil Schwanka. V. Título.



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
SETOR DE CIÊNCIAS 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 QUÍMICA da Universidade Federal do Paraná foram convocados para realizar a arguição da dissertação de Mestrado de **BRUNA BROCARDO FERREIRA** intitulada: **ESTUDO DA REATIVIDADE DE COMPOSTOS HIPERVALENTES DE TELÚRIO(IV) CONTRA DIFERENTES NUCLEÓFILOS**, sob orientação do Prof. Dr. LEANDRO PIOVAN, que após terem inquirido a aluna e realizada a avaliação do trabalho, são de parecer pela sua APROVAÇÃO no rito de defesa.

A outorga do título de mestra 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, 28 de Novembro de 2022.

Assinatura Eletrônica

30/11/2022 09:44:20.0

LEANDRO PIOVAN

Presidente da Banca Examinadora

Assinatura Eletrônica

30/11/2022 10:03:01.0

JOEL SAVI DOS REIS

Avaliador Externo (UNIVERSIDADE FEDERAL FLUMINENSE)

Assinatura Eletrônica

28/11/2022 21:02:31.0

GEORGE HIDEKI ROSSINI SAKAE

Avaliador Externo (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer, principalmente, à minha família pelo suporte emocional e financeiro durante toda a graduação e mestrado e me proporcionar a oportunidade de poder seguir com os meus objetivos. Amo vocês e nunca vou esquecer todo o esforço que fizeram nesses anos.

Ao professor Leandro Piovan, pela paciência e orientação durante o mestrado. Eu aprendi muito durante esses anos e você foi uma parte importante desse processo. Ao professor Kahlil, meu coorientador, pela ajuda com os experimentos no RMN (até no domingo!) e pelas discussões sobre resultados que não pareciam fazer sentido nenhum.

Aos professores Joel Savi dos Reis, da UFF, e George Hideki Rossini Sakae, da UFPR, por se disporem a ler o trabalho e contribuir para ajudar a melhorá-lo. Também gostaria de agradecer aos professores Andersson Barison e Daniel da Silveira Rampon, que participaram da banca de qualificação e, também, contribuíram para o andamento do trabalho.

Aos técnicos do laboratório de RMN, à Grazi do laboratório de infravermelho e ao Geraldo, hialotécnico do departamento, pela ajuda com equipamentos essenciais para o andamento dos experimentos.

Aos amigos da graduação Matheus, Renato, Ana, Maria, Gabriel, Patricia, Camila, Tainara, Mariele, Pamela e outros que, por descuido, não foram citados, por estarem comigo sempre que necessário, mesmo que de longe.

À Isabelle, minha amiga e colega de apartamento, que me acompanhou de perto durante todo o mestrado, por fazer o possível para me ajudar e pela companhia nos finais de semana preguiçosos em casa.

Aos amigos que fiz na UFPR (ou no Nativa), especialmente aqueles com quem convivi mais de perto: Bruno, Valmir, William, Marcos, Manu, Mateus e Lukita pela companhia, pelo carinho, pelas risadas, puxões de orelha e sessões de terapia não requisitadas. Vocês se tornaram muito importantes pra mim e fizeram todo esse processo ser muito mais fácil!

Aos colegas do LaSQuE, pelo acolhimento e companheirismo. À Tay, por sempre trazer questionamentos importantes para o crescimento do grupo e pelo cuidado com a gente. À Maria Clara, pela “força!” e pela ajuda no laboratório. À Gabi e ao Guilherme, pela companhia e por desafiar minhas habilidades didáticas. Ao Valmir, (pelo chocolate importado) por sempre estar disposto a ajudar (até de outro continente), pela amizade e pelos conselhos. Ao Bruno (Xu!), pelo carinho, contribuições para o trabalho, por sempre me ajudar a enxergar alternativas em momentos de desespero (e drama) e, principalmente, pela amizade. Também gostaria de agradecer ao Moreno, Thiago, Bianca e Armando pelas conversas e ajuda no laboratório.

Aos colegas de outros laboratórios, em especial William, Janaína, Renan, Valmir e Yane pela ajuda sempre que necessária com empréstimos de reagentes e equipamentos.

Aos órgãos de fomento CAPES e CNPq, pela bolsa de pesquisa que proporcionou minha permanência no curso e pelo custeio do projeto com reagentes e equipamentos necessários para a parte experimental do trabalho.

RESUMO

As teluranas, classe de compostos hipervalentes de telúrio(IV), ganharam notoriedade nas últimas décadas por conta de suas atividades biológicas, em especial o AS101. A partir de 2016, trabalhos voltados a entender o mecanismo de ação desses compostos começaram a ser publicados na literatura e apontaram que as atividades biológicas descritas para as teluranas seriam, na verdade, provenientes de teluróxidos, outra classe de compostos hipervalentes de Te(IV), visto que os ensaios biológicos são feitos em meio aquoso. Por conta de resultados divergentes na literatura, surgiu a necessidade de sanar a dúvida relacionada a origem das atividades biológicas descritas. Nesse trabalho, foi sintetizada uma telurana orgânica (**18**) com atividades biológicas já descritas na literatura e sua reatividade contra diferentes nucleófilos foi avaliada por meio da técnica de RMN de ^{125}Te . Por conta do interesse na classe dos teluróxidos, a reatividade de um teluróxido (**28**) com esqueleto carbônico análogo à telurana estudada (**18**) também foi avaliada contra diferentes nucleófilos. Os resultados obtidos apontaram uma alta reatividade da telurana **18** e do teluróxido **28** contra água e nucleófilos que possuem um grupo tiol. Em contrapartida, aminas e álcoois apresentaram uma baixa ou nenhuma reatividade nos experimentos realizados. Foram identificados produtos diferentes do que se tem relatado na literatura até o momento para as reações estudadas ou, ainda, inéditos. Também foram feitos experimentos para entender o comportamento do produto obtido com a reação entre a telurana **18** e a cisteína e, por fim, experimentos com a adição simultânea da água e da cisteína à telurana **18**. Em ambos os experimentos, foi obtido o mesmo produto que foi observado anteriormente, na reação entre o teluróxido **28** e a cisteína, indicando que, em meio aquoso, a telurana **18** reage com água e o teluróxido **28** formado reage com a cisteína. Apesar dos resultados obtidos serem promissores, a identificação de alguns compostos ainda precisa de mais investigação para a confirmação das estruturas propostas ou para a proposição de novas estruturas.

Palavras-chave: organoteluranas; teluróxidos; RMN de ^{125}Te ; reatividade de teluranas; reatividade de teluróxidos; estabilidade de organoteluranas; Te(IV) hipervalente.

ABSTRACT

Telluranes, a group of hypervalent Te(IV) compounds, have gained attention in the past few decades due to its biological activities, especially the inorganic tellurane AS101. Since 2016, studies regarding the mechanism of action of this group have been reported in the literature and researchers pointed out that the previously biological activities reported for telluranes were, in fact, due to the presence of telluroxides, another group of hypervalent tellurium(IV) compounds. Other studies have been published and some of them have divergent data, creating some doubts about the origin of the biological activities described for telluranes. In this work, an organic tellurane (**18**) with biological activities described in the literature was synthesized and its reactivity towards selected nucleophiles was evaluated by ^{125}Te NMR. Since telluroxides might play an important role in the biological activities described previously, a telluroxide (**28**) with analogue structure also had its reactivity towards selected nucleophiles evaluated. Results pointed out a strong reactivity from both tellurane **18** and telluroxide **28** towards thiols and water and low reactivity towards other nucleophiles, such as alcohols and amines. A few products obtained from these reactions diverged from literature and some are still not published. Experiments with the order of addition of nucleophiles (water and cysteine) to tellurane **18** and the addition of both nucleophiles simultaneously pointed that the same product obtained from the reaction of telluroxide **28** and cysteine was being obtained in different conditions, indicating that in an aqueous media, tellurane **18** reacts with water and not cysteine and inhibition is caused by the reaction between telluroxide **28** and the amino acid. Even with promising results, the identification of the obtained compounds needs more investigation to confirm the proposed structures or to propose new ones.

Keywords: organotelluranes; telluroxides; ^{125}Te NMR; reactivity of telluranes; reactivity of telluroxides; organotellurane's stability; hypervalent Te(IV).

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Modelo de ligação 2-centros-2-elétrons proposto por Lewis para a ligação C-H na molécula do metano.....	25
Figura 2: Estruturas químicas de compostos onde os átomos centrais (S, P e B) não seguem a regra do octeto.	25
Figura 3: A) Estrutura do BF ₃ considerando uma ligação dupla entre um átomo de flúor e o boro. B) Estrutura química do BF ₃ considerando a teoria do empacotamento próximo de ligantes.	26
Figura 4: Estrutura de um composto hipervalente genérico, com a ligação hipervalente e as cargas dos ligantes e do átomo central destacadas.	27
Figura 5: Diagrama de orbitais moleculares para a ligação hipervalente do PF ₅ .	28
Figura 6: A) Geometria bipirâmide trigonal; B) Geometria octaédrica. As posições axiais estão destacadas em vermelho.	28
Figura 7: A) Geometria pseudo-bipirâmide trigonal para calcogenuranas com estado de oxidação +4 com a ligação hipervalente na posição equatorial destacada; B) Teluranas formadas por Te (IV).	29
Figura 8: A) Geometria octaédrica para calcogenuranas com estado de oxidação +6; B) Exemplo de pertelurana.....	29
Figura 9: Comparação de energia entre os orbitais moleculares de compostos tetra- (A) e hexavalentes (B) de Telúrio.....	30
Figura 10: Geometria de teluróxidos.	32
Figura 11: Representação mais precisa de um teluróxido. Nesse tipo de proposição, apenas uma ligação simples é representada entre o telúrio e o oxigênio, cada um com uma carga positiva e negativa, respectivamente.....	33
Figura 12: Estrutura do difenilteluróxido	33
Figura 13: Teluranas que apresentaram atividade antibacteriana (4 e 5) e atividade inibitória da integrina $\alpha 4\beta 1$ (6).....	34
Figura 14: Estrutura química do AS101 e do SAS.....	35
Figura 15: Série de organoteluranas que apresentaram atividade inibitória contra a Catepsina B.....	36
Figura 16: Organoteluranas enantiopuras descritas como antitumorais.....	36
Figura 17: Teluranas orgânicas que apresentaram atividade leishmanicida contra a <i>L. amazonensis</i>	37

Figura 18: Estruturas químicas de organoteluranas dihalogenadas 15 e 16 ...	37
Figura 19: Espectro de RMN de ^{125}Te da organotelurana 18 pura (B) e de uma mistura das organoteluranas 18 e 20 (A). Fonte: Adaptado de Silva e Andrade (2015). ⁷¹³⁹	
Figura 20: Organoteluranas utilizadas para ensaios de estabilidade em meio aquoso.	41
Figura 21: Espectros de RMN de ^{125}Te das organoteluranas 21 e 22 em uma mistura de solventes orgânico e aquoso ao longo de 30 dias. É possível observar que, ao longo do período de análise, não foram observadas mudanças nos espectros, indicando que as moléculas testadas são estáveis na presença de água.	41
Figura 22: Espectro de RMN de ^{125}Te das teluranas 18 (A) e 19 (B) em DMSO- d_6 e em uma mistura de DMSO- d_6 /solução tampão.	42
Figura 23: Recorte da janela espectral de ^{125}Te para diversas classes de compostos contendo telúrio, destacando o 2-(butiltelanil)-1-metoximetilbenzeno e do 1-(butiltelurínil)-2-(metoximetil)benzeno.	45
Figura 24: Espectro de RMN de ^1H do 2-bromo-metoximetilbenzeno (34) (CDCl_3 , 200 MHz, TMS).	64
Figura 25: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ do 2-bromo-metoximetilbenzeno (34) (CDCl_3 , 50 MHz, TMS).	65
Figura 26: Espectro de RMN de ^1H do 1-(butiltelanil)-2-metoximetilbenzeno (32) (CDCl_3 , 200 MHz, TMS).	66
Figura 27: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ do 2-(butiltelanil)-(metoximetil)benzeno (32) (CDCl_3 , TMS, 50 MHz).	67
Figura 28: Espectro de RMN de ^{125}Te do 2-(butiltelanil)-metoximetilbenzeno (CDCl_3 , PhTeTePh, 126,2 MHz).	68
Figura 29: Espectro de RMN de ^1H da telurana 18 (CDCl_3 , 400 MHz, TMS). .	69
Figura 30: Comparação entre os espectros de RMN de ^1H da telurana 18 e o telureto 32	70
Figura 31: Comparação entre os espectros de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ da telurana 18 e o telureto 32	71
Figura 32: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ da telurana 18 (DMSO- d_6 , 50 MHz). .	72
Figura 33: Espectro de RMN de ^{125}Te do 1-[butil(dicloro)- Λ^4 -telanil]-2(metoximetil)benzeno (18) (DMSO- d_6 , 126,2 MHz, PhTeTePh).	73
Figura 34: Espectro no infravermelho do composto 15	74

Figura 35: Espectro de RMN de ^{125}Te do acompanhamento da reação entre 1 equivalente da telurana 18 e 2 equivalentes de cisteína em meio orgânico a 25 °C (DMSO- d_6 , (PhTe) $_2$, 126 MHz).....	78
Figura 36: Monitoramento da reação entre a organotelurana 18 e a cisteína utilizando diferentes concentrações do nucleófilo (DMSO- d_6 , 25 °C, PhTeTePh, 76 MHz). A) 0,5 equiv. de cisteína. B) 0,75 equiv. de cisteína. C) 1 equiv. de cisteína. D) 2 equiv. de cisteína. E) 4 equiv. de cisteína. F) 6 equiv. de cisteína.	80
Figura 37: Espectro de RMN de ^{125}Te da reação em meio orgânico (DMSO- d_6) a 25 °C entre a telurana 18 e o tiofenol após 15 minutos.....	81
Figura 38: Espectro de RMN de ^{125}Te da reação em meio orgânico (DMSO- d_6) a 25 °C entre a telurana 18 e o tiofenol após 60 horas.	82
Figura 39: Monitoramento da reação entre a telurana 18 e a n-BuNH $_2$ por RMN de ^{125}Te . Após 15 minutos da adição do nucleófilo, foi observado o consumo total do material de partida (18) sem a formação de novos sinais no espectro (A) e após 4 horas da adição do nucleófilo, foi observado apenas um sinal em $\delta_{\text{Te}} = 364$ (B)83	
Figura 40: Espectro de RMN de ^{125}Te do acompanhamento da reação a 25 °C entre a telurana 18 e a água em uma mistura de meio aquoso e orgânico (DMSO- d_6), sendo obtido o um produto em $\delta_{\text{Te}} = 1250$ como único produto.	84
Figura 41: Espectro de RMN de ^{125}Te do acompanhamento da reação entre o teluróxido 28 e a cisteína a 25 °C em meio orgânico (DMSO- d_6). A análise foi feita após 15 min da adição de 2 equivalentes do nucleófilo.	87
Figura 42: Espectro de RMN de ^{125}Te obtidos após 15 min da adição de 2 equivalentes de tiofenol ao teluróxido 28 em meio orgânico (DMSO- d_6) a 25 °C.....	88
Figura 43: Espectro de RMN de ^{125}Te do teluróxido 28 obtido através da reação entre a telurana 18 e a água (DMSO- d_6 , PhTeTePh, 126 MHz, 25 °C).....	89
Figura 44: Espectro de RMN de ^{125}Te obtido após a adição de treonina ao teluróxido 28 (DMSO- d_6 , PhTeTePh, 126 MHz, 25 °C).	90
Figura 45: Interação entre o teluróxido 28 e os aminoácidos serina e treonina, causando uma alteração nos sinais observados nos espectros de RMN de ^{125}Te . 90	
Figura 46: Interação entre o teluróxido 28 e os nucleófilos n-butilamina e s-butilamina.	91
Figura 47: Espectros de RMN de ^{125}Te do teluróxido 28 antes (B) e após 15 min da adição de metanol (A) (DMSO- d_6 , PhTeTePh, 126,2 MHz, 25 °C).	92

Figura 48: Espectro de RMN de ^{125}Te do acompanhamento da primeira parte da reação entre a telurana 20 e a água. Nessa etapa, foi feita a adição da cisteína à telurana 18 , obtendo um produto com sinal em $\delta_{\text{Te}} = 366$ (reação feita em DMSO- d_6 a 25 °C, com a aquisição do espectro após 15 min da adição do nucleófilo).....	93
Figura 49: Espectro de RMN de ^{125}Te do acompanhamento da segunda parte da reação entre a telurana 20 e a água. Nessa etapa, foi feita a adição de água ao meio que continha a telurana 18 e o produto em $\delta_{\text{Te}} = 366$, sendo obtido como produto a telurana 35 e uma espécie não identificada. (reação feita em DMSO- d_6 a 25 °C, com a aquisição do espectro após 15 minutos da adição do nucleófilo).....	94
Figura 50: Espectro de RMN de ^{125}Te do acompanhamento da reação entre o produto de reação entre a telurana 18 e a cisteína e a água após 72 h da adição do nucleófilo.	95
Figura 51: Espectro de RMN de ^{125}Te do acompanhamento da reação da telurana 18 contra dois nucleófilos competitivos (cisteína e água). O experimento foi feito em DMSO- d_6 a 25 °C e o espectro foi adquirido após 15 min da adição da mistura de nucleófilos ao eletrófilo (18).....	96
Figura 52: Monitoramento da reação entre a telurana 18 com dois nucleófilos competitivos (água e cisteína) através da técnica de RMN de ^{125}Te . O espectro de RMN de ^{125}Te foi adquirido após 15 min da adição simultânea dos nucleófilos.97	
Figura 53: Estrutura química da telurana 20 proposta por Silva e colaboradores (2015).....	100
Figura 54: Cromatograma da análise de estabilidade da telurana 18 no CG-FID em uma mistura de diclorometano e DMSO- d_6 . O pico observado corresponde ao telureto 32 obtido após decomposição da telurana 18 no injetor do equipamento.....	103
Figura 55: Cromatograma do monitoramento da reação antes da adição do nucleófilo. No cromatograma foi observado o tiofenol (t.r. = 2,63 min) e o nitrobenzeno (t.r. = 3,5 min), utilizado como padrão interno.	104
Figura 56: Monitoramento da reação por meio de CG-FID imediatamente após a adição do nucleófilo à telurana. No cromatograma, são observados o tiofenol (t.r. = 2,68 min), o nitrobenzeno (t.r. = 3,56 min) (padrão interno), o telureto 32 (t.r. = 10,25 min) e o dissulfeto de difenila (t.r. = 10,63 min).....	105
Figura 57: Monitoramento da reação por meio de CG-FID após 30 min do início da reação. No cromatograma foi observado um pico menos intenso (em relação ao	

anterior) referente ao tiofenol (t.r. = 2,64 min), o nitrobenzeno (t.r. = 3,52 min), o telureto 32 (t.r. = 10,25 min) e o dissulfeto de difenila (t.r. = 10,69 min).	106
Figura 58: Gráfico das concentrações de tiofenol (em roxo) e dissulfeto de difenila (em verde) ao longo de 24 h.	107
Figura 59: Proposta de estruturas para as espécies observadas no espectro de RMN de ¹²⁵ Te após a adição da n-BuNH ₂ à telurana 18	109
Figura 60: Espectro no IV do 2-bromo-1-(metoximetil)benzeno (34).	123
Figura 61: Espectro no IV do 2-(butiltelanil)-1-(metoximetil)benzeno (32).	123
Figura 62: Análise de pureza do tiofenol utilizado como reagente. No cromatograma, são observados os picos do solvente (t.r. = 1,77 min) e do tiofenol (t.r. = 2,67 min).	124
Figura 63: Análise de pureza do nitrobenzeno utilizado como reagente. No cromatograma, são observados os picos do solvente (t.r. = 1,77 min) e do nitrobenzenol (t.r. = 5,3 min).	124
Figura 64: Análise de pureza do dissulfeto de difenila utilizado como reagente. No cromatograma, são observados os picos do solvente (t.r. = 1,77 min) e do dissulfeto de difenila (t.r. = 12,86 min).	125
Figura 65: Análise de pureza do telureto 32 utilizado como reagente. No cromatograma, são observados os picos do diclorometano (t.r. = 1,77 min) e DMSO-d ₆ (t.r. = 2,1 min) e do telureto 32 (t.r. = 10,25 min).	125
Figura 67: Monitoramento das reações entre a telurana 18 (A) e os nucleófilos ácido butírico (B), n-butanol (C), metanol (D), sec-butilamina (E), treonina (F) e serina (G) através da técnica de RMN de ¹²⁵ Te. Em 938 ppm, aparece o sinal da telurana 18 e, em 422 o sinal do padrão externo, ditelureto de difenila. As reações foram feitas a temperatura ambiente (25 °C) e todos os espectros foram adquiridos após 15 minutos da adição do respectivo nucleófilo.	126

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1: Síntese de teluranas a partir da reação de nucleófilos orgânicos com sais de telúrio ou a partir da reação de oxidação de teluretos.....	31
Esquema 2: Equilíbrio entre teluróxidos e hidratos de telúrio.....	32
Esquema 3: Rotas sintéticas para a formação de teluróxidos orgânicos.	33
Esquema 4: Inibição enzimática via uma reação de substituição nucleofílica entre uma organocalcogenana e um nucleófilo, com um halogênio atuando como grupo de saída.	38
Esquema 5: Reação entre o AS101 e uma proteína contendo cisteína.	39
Esquema 6: Hidrólise do AS101 e da telurana inorgânica 23 , formando o teluróxido 22 , que seria então responsável pelas atividades biológicas já descritas para o AS101.	40
Esquema 7: Reação entre as teluranas 18 ou 19 com a água, formando o teluróxido 28	42
Esquema 8: Formação de organocalcogenuranas oxigenadas tri-coordenadas, seguida da reação de inibição de enzimas dependentes de tiol, levando à uma calcogenurana tri-coordenada carregada positivamente.....	43
Esquema 9: Formação da telurana tri-coordenada halogenada 29 em detrimento de uma telurana tetra-coordenada dihalogenada.....	43
Esquema 10: Possíveis mecanismos para a reação entre uma telurana e um nucleófilo: a) a telurana reage diretamente com um nucleófilo; b) a telurana reage com água formando um teluróxido, que então reage com o nucleófilo; c) a reação acontece a partir da saída de um ligante X, formando uma espécie tri-coordenada que é, então, atacada pelo nucleófilo.....	44
Esquema 11: Síntese do 2-bromo-(metoxilmetil)benzeno.....	50
Esquema 12: Síntese do 2-(butiltelanil)metoximetilbenzeno (32).....	51
Esquema 13: Síntese da telurana 18 . ⁷⁴	52
Esquema 14: Ensaio de reatividade da telurana 18 com diferentes nucleófilos com os grupos tiol, hidroxila e amina em meio orgânico e monitorado por espectroscopia de RMN de ¹²⁵ Te.	53
Esquema 15: Ensaio de reatividade da telurana 18 com o tiofenol em meio orgânico e monitorado por CG-FID.	54

Esquema 16: Ensaios de reatividade do teluróxido 28 com diferentes nucleófilos com os grupos tiol, hidroxila e amina em meio orgânico e monitorado por espectroscopia de RMN de ^{125}Te .	55
Esquema 17: Reatividade do teluróxido 28 com cisteína.	56
Esquema 18: Ensaio de reatividade da telurana 20 com a água.	57
Esquema 19: Ensaio de reatividade da telurana 18 com dois nucleófilos competitivos (água e cisteína) em DMSO- d_6 a 25 °C.	57
Esquema 20: Experimento para analisar a influência da concentração de nucleófilo na reação entre a cisteína e a telurana 18 .	58
Esquema 21: Rota sintética da telurana 18 . Etapa i): 1) NaH (THF, 0 °C, 1 h); 2) MeI (t.a., 2 h). Etapa ii) 1) nBuLi (THF, -78 °C, 30 min); 2) BuTeTeBu (t.a., 3 h). iii) SO ₂ Cl ₂ (hexano, t.a., 20 min).	59
Esquema 22: Reação de O-metilação do álcool 33 utilizando NaH para formação in situ do alcóxido 36 , que é então capturado pelo iodeto de metila para síntese do éter 34 .	59
Esquema 23: Proposta de mecanismo de ataque nucleofílico para a formação do organolítio 37 , usado para a síntese do telureto 32 . Nesse mecanismo, é formado um complexo intermediário em que o halogênio é carregado negativamente ao ficar ligado às duas cadeias carbônicas e o lítio neutraliza a espécie com uma carga positiva.	60
Esquema 24: Proposta de reação radicalar para a troca bromo-lítio, com a formação de espécies orgânicas nucleofílicas que reagem com espécies eletrofílicas, como o ditelureto de dibutila para formação de compostos orgânicos contendo Te.	61
Esquema 25: Mecanismo com estado de transição de quatro centros proposto para a reação de troca bromo-lítio prévia à inserção do Te no anel aromático. Nesse modelo, as novas ligações C-Li e C-Br são formadas simultaneamente num mecanismo concertado, formando o organolítio 37 .	61
Esquema 26: Mecanismo de inserção de telúrio ao organolítio 37 , utilizando ditelureto de dibutila como eletrófilo para a formação do complexo-ato, levando ao telureto 32 .	62
Esquema 27: Mecanismo de oxidação de teluretos às teluranas utilizando SO ₂ Cl ₂ como agente oxidante. Nesse mecanismo, o par de elétrons do Te ataca um dos átomos de cloro do cloreto de sulfurila, que em seguida libera um íon cloreto, formando	

SO ₂ . O íon cloreto liberado ataca a espécie 52 , terminando o processo de oxidação.	63
Esquema 28: Ensaios de reatividade entre a telurana 18 e os nucleófilos selecionados.	76
Esquema 29: Ensaio de reatividade em meio orgânico (DMSO-d ₆) entre a telurana 18 e a cisteína.	77
Esquema 30: Ensaio de reatividade em meio orgânico (DMSO-d ₆) entre a telurana 18 e o tiofenol.	81
Esquema 31: Ensaio de reatividade em meio orgânico (DMSO-d ₆) entre a telurana 18 e o a água. O acompanhamento foi feito via RMN de ¹²⁵ Te a 25 °C após 15 min da adição de nucleófilo.	83
Esquema 32: Ensaios de reatividade do teluróxido 28 com nucleófilos selecionados.	85
Esquema 33: Ensaio de reatividade em meio orgânico (DMSO-d ₆) entre o teluróxido 28 e cisteína.	86
Esquema 34: Ensaio de reatividade em meio orgânico (DMSO-d ₆) entre o teluróxido 28 e tiofenol.	87
Esquema 35: Ensaio de reatividade em meio orgânico (DMSO-d ₆) entre a telurana 18 e água e cisteína utilizando excesso de nucleófilo.	93
Esquema 36: Esquema de reações para chegar no produto caracterizado por um sinal em $\delta_{Te} = 377$ a partir da adição de água em um meio reacional contendo a telurana 18 ($\delta_{Te} = 937$) e a espécie caracterizada por um sinal em $\delta_{Te} = 366$	95
Esquema 37: Reação de competição entre os nucleófilos água e cisteína.	97
Esquema 38: Acompanhamento da reação entre a telurana 18 (937 ppm) e a água, formando o teluróxido 28 (1250 ppm).	99
Esquema 39: Proposta de mecanismo para a reação de redução do Te(IV) para Te(II). Nessa proposta, após o ataque da cisteína ao ligante do composto 20 , é formada a espécie carregada 51 , levando ao telureto 32	101
Esquema 40: Proposta de mecanismo para a reação de redução do Te(IV) para o Te(II) com a saída do íon cloreto da telurana 20 concertada com o ataque de uma cisteína ao átomo de enxofre da espécie 20	102
Esquema 41: Reação de redução da telurana 18 , formando o telureto 32 e o dissulfeto de difenila. A reação foi monitorada por CG-FID ao longo de 24 h.	102
Esquema 42: Análise da reação entre o tiofenol e a telurana 18 por CG-FID.	105

Esquema 43: Mecanismo para a eliminação redutiva de teluretos em meio aquoso para meio orgânico. adaptado de Detty e colaboradores (2003).....	108
Esquema 44: Síntese da telurana 35 a partir da reação entre o teluróxido 28 e a cisteína.....	109
Esquema 45: Mecanismos propostos para a formação da telurana 61	110
Esquema 46: Atividade inibitória de enzimas proveniente de teluróxidos sintetizados a partir da reação entre teluranas halogenadas e água.	111
Esquema 47: Redução de teluranas orgânicas a partir de reações com tióis.	112

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Nucleófilos utilizados nos experimentos de reatividade da telurana 18 .	54
Tabela 2: Nucleófilos utilizados nos experimentos de reatividade do teluróxido 28	56
Tabela 3: Nucleófilos utilizados nos experimentos de reatividade da telurana 18 com diferentes concentrações de cisteína.	58
Tabela 4: Dados de RMN de ^1H , $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ e ^{125}Te dos compostos sintetizados.	75
Tabela 5: Reatividade da telurana 18 contra diferentes nucleófilos.....	77
Tabela 6: Reatividade do teluróxido 28 contra diferentes nucleófilos.	86
Tabela 7: Comparação entre as condições reacionais utilizadas e os dados obtidos neste trabalho e os dados obtidos por Silva (2015).	100

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

2c-2e – 2-centros-2-elétrons

3c-4e – 3-centros-4-elétrons

AVC – Acidente Vascular Cerebral

CCD – Cromatografia em Camada Delgada

CG-FID – Cromatografia Gasosa com Detector por Ionização de Chama

DCM – Diclorometano

DMSO – Sulfóxido de dimetila

e. g. – *Exempli gratia*

eq. – Equivalente

Hz – Hertz

m – Multiplete

nm – Nanometro

PG – Propilenoglicol

pm – Picometro

ppm – Partes por milhão

q.v. – *Quod vide*

s – Simpleto

SET – *Single Electron Transfer*

t – Tripleto

THF – Tetraidrofurano

TMS – Tetrametilsilano

t.r. – Tempo de retenção

LISTA DE SÍMBOLOS E UNIDADES

J – Constante de acoplamento (Hz)

δ - Deslocamento químico (ppm)

R_f – Fator de retenção

h – Horas

min – Minutos

s – Segundos

°C – Graus Celsius

k – Constante cinética

M⁻¹s⁻¹ – Por mol por segundo

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	25
1.1	COMPOSTOS HIPERVALENTES	25
1.2	TELURANAS	29
1.3	TELURÓXIDOS	32
1.4	ATIVIDADES BIOLÓGICAS DE TELURANAS	34
1.5	REATIVIDADE DE COMPOSTOS HIPERVALENTES DE Te(IV) CONTRA ENZIMAS	38
1.6	RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR DE ¹²⁵ Te	45
2	OBJETIVOS	47
2.2	OBJETIVO GERAL	47
2.3	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	47
3.	MATERIAIS E MÉTODOS	48
3.1	SÍNTESES	50
3.1.1	SÍNTESE DO 2-BROMO-(METOXIMETIL)BENZENO (34)	50
3.1.2	SÍNTESE DO 2-(BUTILTELANIL)-(METOXIMETIL)BENZENO (32)	51
3.1.3	SÍNTESE DO 1-[BUTIL(DICLORO)-λ ⁴ -TELANIL]-2-(METOXIMETIL)BENZENO (18)	52
3.2	ENSAIOS DE REATIVIDADE	53
3.2.1	AVALIAÇÃO DA REATIVIDADE DA TELURANA 18 COM DIFERENTES NUCLEÓFILOS	53
3.2.1.2	ACOMPANHAMENTO DAS REAÇÕES POR CG-FID	54
3.2.2	REATIVIDADE DO TELURÓXIDO 28 CONTRA DIFERENTES NUCLEÓFILOS	55
3.2.3	AVALIAÇÃO DA REATIVIDADE DA TELURANA 18 COM NUCLEÓFILOS COMPETITIVOS	56
3.2.3.1	REATIVIDADE DO TELURÓXIDO 28 COM A CISTEÍNA	56

3.2.3.2 REATIVIDADE DA TELURANA 20 COM A ÁGUA	57
3.2.3.3 COMPETIÇÃO ENTRE OS NUCLEÓFILOS ÁGUA E CISTEÍNA.....	57
3.2.4 INFLUÊNCIA DA CONCENTRAÇÃO DE CISTEÍNA NA REAÇÃO ENTRE A TELURANA 18 E A CISTEÍNA	58
4 RESULTADOS E DISCUSSÃO	59
4.1 SÍNTESE DA ORGANOTELURANA 18.....	59
4.2 CARACTERIZAÇÃO ESPECTROSCÓPICA DOS COMPOSTOS	64
4.3 ENSAIOS DE REATIVIDADE	76
4.3.1 REATIVIDADE DA TELURANA 18 COM DIFERENTES NUCLEÓFILOS 76	
4.3.1.1 CISTEÍNA.....	77
4.3.1.2 TIOFENOL	81
4.3.1.3 <i>n</i> -BUTILAMINA	82
4.3.1.4 ÁGUA.....	83
4.3.1.5 ÁCIDO BUTÍRICO, <i>n</i> -BUTANOL, METANOL, <i>s</i> -BUTILAMINA, TREONINA E SERINA	84
4.3.2 REATIVIDADE DO TELURÓXIDO	85
4.3.2.1 CISTEÍNA.....	86
4.3.2.2 TIOFENOL	87
4.3.2.3 <i>n</i> -BUTILAMINA, <i>s</i> -BUTILAMINA, TREONINA E SERINA.....	88
4.3.2.3 METANOL, <i>n</i> -BUTANOL E ÁCIDO BUTÍRICO	91
4.3.4 ENSAIOS DE COMPETIÇÃO ENTRE OS NUCLEÓFILOS ÁGUA E CISTEÍNA.....	92
4.4 IDENTIFICAÇÃO DOS PRODUTOS FORMADOS	99
4.4.1 PRODUTOS FORMADOS A PARTIR DA TELURANA 18.....	99
4.4.1.1 ÁGUA.....	99
4.4.1.2 CISTEÍNA E TIOFENOL	99
4.4.1.3 <i>n</i> -BUTILAMINA.....	108

4.4.2 PRODUTOS FORMADOS A PARTIR DO TELURÓXIDO 28.....	109
5. CONCLUSÃO.....	111
REFERÊNCIAS.....	113
APÊNDICE 1 – ESPECTROS NO INFRAVERMELHO DOS COMPOSTOS 34 E 32 123	
APÊNDICE 2 – CROMATOGRAMAS DOS REAGENTES, PADRÃO INTERNO E PRODUTOS ENVOLVIDOS NO ESTUDO DA REAÇÃO DE ELIMINAÇÃO REDUTIVA	124
APÊNDICE 2 – ESPECTROS DE RMN DE ^{125}Te DAS ESPÉCIES NÃO REAGENTES.....	126

1 INTRODUÇÃO

1.1 COMPOSTOS HIPERVALENTES

Em 1916, Lewis propôs duas regras que até hoje fundamentam o entendimento acerca das ligações químicas entre os átomos: a regra dos dois e a regra dos oito.^{1,2} A regra dos dois fundamentou o que é conhecido como o modelo de ligação 2-centros-2-elétrons (2c-2e), onde uma ligação química é formada por meio do compartilhamento de um par de elétrons por dois átomos (**Figura 1**).^{2,3}

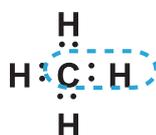


Figura 1: Modelo de ligação 2-centros-2-elétrons proposto por Lewis para a ligação C-H na molécula do metano.

A regra dos oito, hoje conhecida como Regra do Octeto, explica a estabilidade da maioria dos elementos ao completar oito elétrons no nível de valência, assim como os gases nobres.^{1,4} Apesar da enorme abrangência de ligações e compostos alcançados por essas teorias, alguns compostos contendo elementos centrais que acomodam uma quantidade de elétrons diferente que oito na camada de valência não foram contemplados no modelo proposto por Lewis. Na **Figura 2** estão mostrados os compostos hexafluoreto de enxofre, o pentacloreto de fósforo e o trifluoreto, onde os elementos centrais fósforo, enxofre e boro apresentam 12, 10 e 6 elétrons em seus níveis de valência, respectivamente, para os compostos citados.³

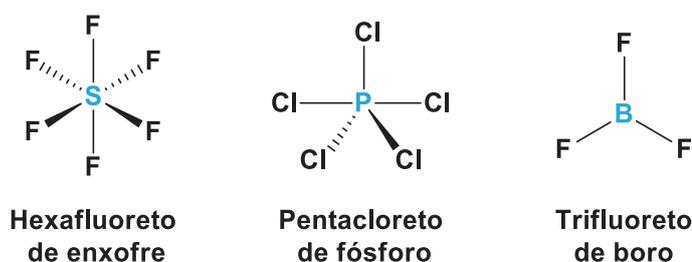


Figura 2: Estruturas químicas de compostos onde os átomos centrais (S, P e B) não seguem a regra do octeto.

Para explicar a formação de compostos contendo elementos com menos de oito elétrons na camada de valência, como o trifluoreto de boro, foi proposto um modelo contendo uma ligação dupla entre o átomo central (boro) e o ligante (flúor) (**Figura 3**), motivado pelos comprimentos de ligação (130,7 pm) menores do que o esperado para essa molécula, baseado nos valores de ligação B-F para o BF_3^- .^{5,6}

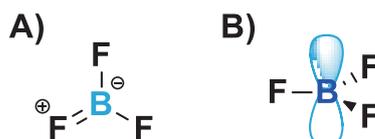


Figura 3: A) Estrutura do BF_3 considerando uma ligação dupla entre um átomo de flúor e o boro. B) Estrutura química do BF_3 considerando a teoria do empacotamento próximo de ligantes.

Entretanto, em uma extensão do trabalho de Bartell e Bonham (1960) sobre a geometria molecular do isobutileno,⁷ Gillespie e Robinson utilizaram a teoria do empacotamento próximo para explicar menores comprimentos de ligações em moléculas como o BF_3 ou similares.^{6,8}

Nessas moléculas, são observadas a mesma distância, ou distâncias parecidas, entre ligantes do átomo central que o observado em moléculas semelhantes, mesmo que os ângulos entre as ligações sejam diferentes. Para essa similaridade entre as distâncias ser possível, os comprimentos das ligações químicas entre os ligantes e o átomo central devem ser diferentes – nesse caso, menores. Assim, o boro forma três ligações simples (mais curtas do que o observado normalmente) utilizando orbitais sp^2 e mantém um orbital p vazio (**Figura 3**).^{6,8}

No caso de elementos que possuem um número de elétrons superior a oito na camada de valência, foi utilizado a teoria dos orbitais híbridos de Linus Pauling proposta em 1931 para explicar a geometria de moléculas⁹, onde a hibridização dos orbitais s , p e d levaria à formação dos orbitais sp^3d ou sp^3d^2 , acomodando, assim, um número maior de elétrons do que o previsto pela regra do octeto de Lewis.^{3,4,10}

Em 1951, Pimentel e Rundle, em trabalhos distintos, propuseram um outro modelo de ligação, denominado 3-centros-4-elétrons (3c-4e) (**Figura 4**).^{11,12} Nesse modelo, a ligação química é formada por três átomos que dividem dois pares de elétrons entre si, diferente do modelo de ligação de Lewis, em que a ligação é formada apenas por dois átomos.³ Nas ligações 3c-4e, o átomo central adquire uma carga formal +1,

enquanto cada ligante adquire uma carga formal de -0,5, dando ao átomo central um caráter eletrofílico.^{3,13}

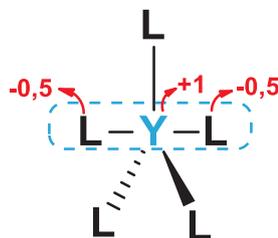


Figura 4: Estrutura de um composto hipervalente genérico, com a ligação hipervalente e as cargas dos ligantes e do átomo central destacadas.

Em 1969, Musher, analisando trabalhos anteriores de Pimentel e Rundle, definiu moléculas contendo elementos dos grupos 15 a 18 com mais de oito elétrons na camada de valência como *compostos hipervalentes*.^{3,14} Até então, a hipervalência poderia ser explicada por esses dois modelos: a teoria de Pauling, dos orbitais híbridos e o modelo de ligação 3c-4e de Pimentel e Rundle.³

Com o avanço da química computacional e, também, com o trabalho de Kutzelnigg,¹⁵ o modelo 3c-4e passou a ser mais aceito como uma explicação para as ligações hipervalentes do que a teoria dos orbitais híbridos de Pauling, visto que a alta diferença de energia entre orbitais dos blocos *s*, *p* e *d* tornaria desfavorável a participação de orbitais *d* nas ligações hipervalentes para elementos dos blocos *s* e *p*.^{3,15,16,17}

O modelo 3c-4e, baseado na teoria do orbital molecular, foi inicialmente aplicado para explicar os compostos HF_2^- , ICl_2^- , I_3^- e I_5^- , que tiveram suas ligações químicas descritas como maiores do que o esperado. O íon I_3^- , por exemplo, tem ligações químicas 10% maiores do que as observadas para o I_2 .^{3,18}

Em ligações hipervalentes, como no caso do PF_5 (**Figura 5**), a combinação do orbital p_z do átomo central com os orbitais p_z dos ligantes resulta em três orbitais moleculares: ligante (ψ_1), não-ligante (ψ_2) e antiligante (ψ_3). Assim, os quatro elétrons envolvidos na ligação hipervalente são distribuídos nos orbitais ψ_1 e ψ_2 .^{3,13}

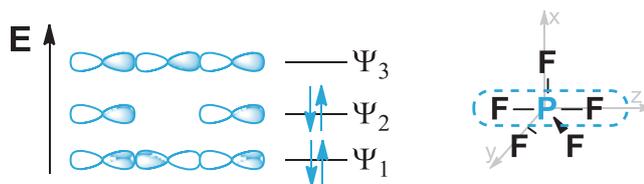


Figura 5: Diagrama de orbitais moleculares para a ligação hipervalente do PF_5 .

No modelo 3c-4e, as outras ligações entre o átomo de fósforo e os três átomos de flúor são formadas pelos orbitais sp^2 do fósforo, estando em um ângulo de 120° no plano xy e, assim, formando uma geometria de bipirâmide trigonal, com os ligantes da ligação hipervalente ocupando as posições axiais no eixo z (**Figura 5**).¹⁹

Em termos estruturais, em um composto hipervalente, os elementos que formam, junto com o elemento central, ligações hipervalentes sempre ocupam as posições axiais, enquanto o(s) par(es) de elétrons não-ligantes e os átomos que formam as ligações do tipo 2c-2e ocupam as posições equatoriais.^{3,13} Por conta da alta densidade eletrônica nas posições axiais, elementos mais eletronegativos tendem a ocupar essas posições, comportamento conhecido como *apicofilicidade*.¹³

Os átomos nas posições axiais formam uma ligação mais longa com o elemento central do que aqueles nas posições equatoriais, atribuindo às ligações hipervalentes um caráter mais fraco de ligação simples. Sendo assim, em uma reação de substituição nucleofílica sobre o átomo hipervalente, por exemplo, é o átomo da posição axial que será substituído.^{3,13} Compostos hipervalentes apresentam duas geometrias principais: bipirâmide trigonal e octaédrica, representadas na **Figura 6**.³

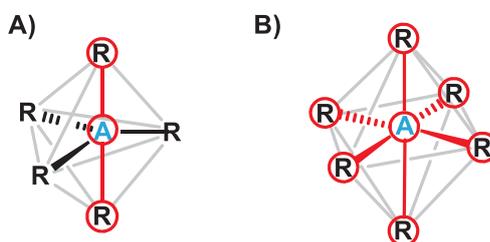


Figura 6: A) Geometria bipirâmide trigonal; B) Geometria octaédrica. As posições axiais estão destacadas em vermelho.

1.2 TELURANAS

Algumas espécies de telúrio podem formar compostos hipervalentes, sendo que compostos tetra- e hexa-coordenados são chamados de *teluranas* e *perteluranas*, respectivamente. Nessas espécies o calcogênio pode apresentar número de oxidação 4+ e 6+.³ As teluranas formam compostos do tipo pseudo-bipirâmide trigonal, na qual o átomo de telúrio está hibridizado em sp^2 (um dos orbitais sp^2 acomoda o par de elétrons não-ligantes e os outros dois os substituintes que ocupam as posições equatoriais). A ligação hipervalente, formada com os orbitais p_z tanto do telúrio quanto dos ligantes, completam a estrutura com os substituintes na posição axial (**Figura 7**).^{2,13-18}

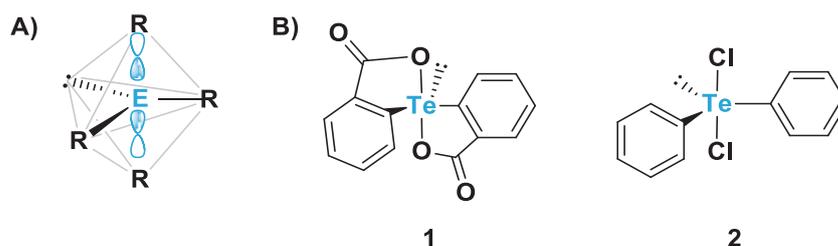


Figura 7: A) Geometria pseudo-bipirâmide trigonal para calcogenuranas com estado de oxidação +4 com a ligação hipervalente na posição equatorial destacada; B) Teluranas formadas por Te (IV).

Por outro lado, as espécies de Te(VI) formam moléculas hipervalentes com geometria octaédrica, com três ligações hipervalentes e sem ligações formadas por orbitais sp^2 (**Figura 8**).^{3,26}

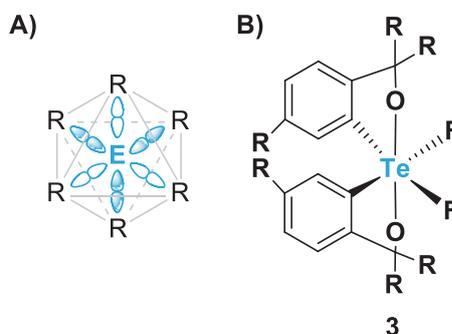


Figura 8: A) Geometria octaédrica para calcogenuranas com estado de oxidação +6; B) Exemplo de pertelurana.

No caso de organocalcogenuranas hexavalentes, a formação dos orbitais moleculares é diferente das organocalcogenuranas tetravalentes, que seguem o modelo apresentado na **Figura 5**. Nas espécies formadas pelos calcogênios no estado +6, o orbital s do átomo central, inicialmente, não participa de ligações (que, nesse caso, são formadas apenas pelos orbitais p puros) e acaba se combinando com o orbital molecular não-ligante.³

Assim, a partir da combinação de um orbital molecular não-ligante (Ψ_2) (**Figura 9 – A**) e do orbital atômico s , são formados dois novos orbitais moleculares: o orbital ligante $l/2$ (Ψ_2) e o orbital anti-ligante Ψ_3 (**Figura 9 – B**). O orbital ligante $l/2$ (Ψ_2 da espécie hexavalente; **Figura 8 – B**) possui uma energia menor que o orbital não-ligante (ψ_2) da espécie tetravalente e, em contrapartida, o orbital anti-ligante $a/1$ (Ψ_3 da espécie hexavalente; **Figura 9 – B**), possui uma energia maior que a do orbital não-ligante (Ψ_2) da espécie tetravalente (**Figura 9 – A**).³

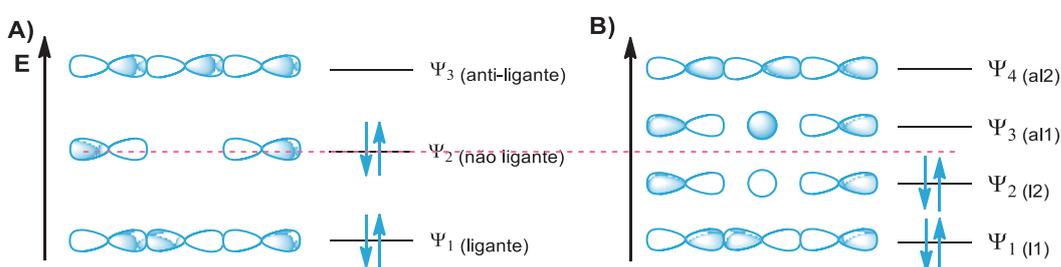
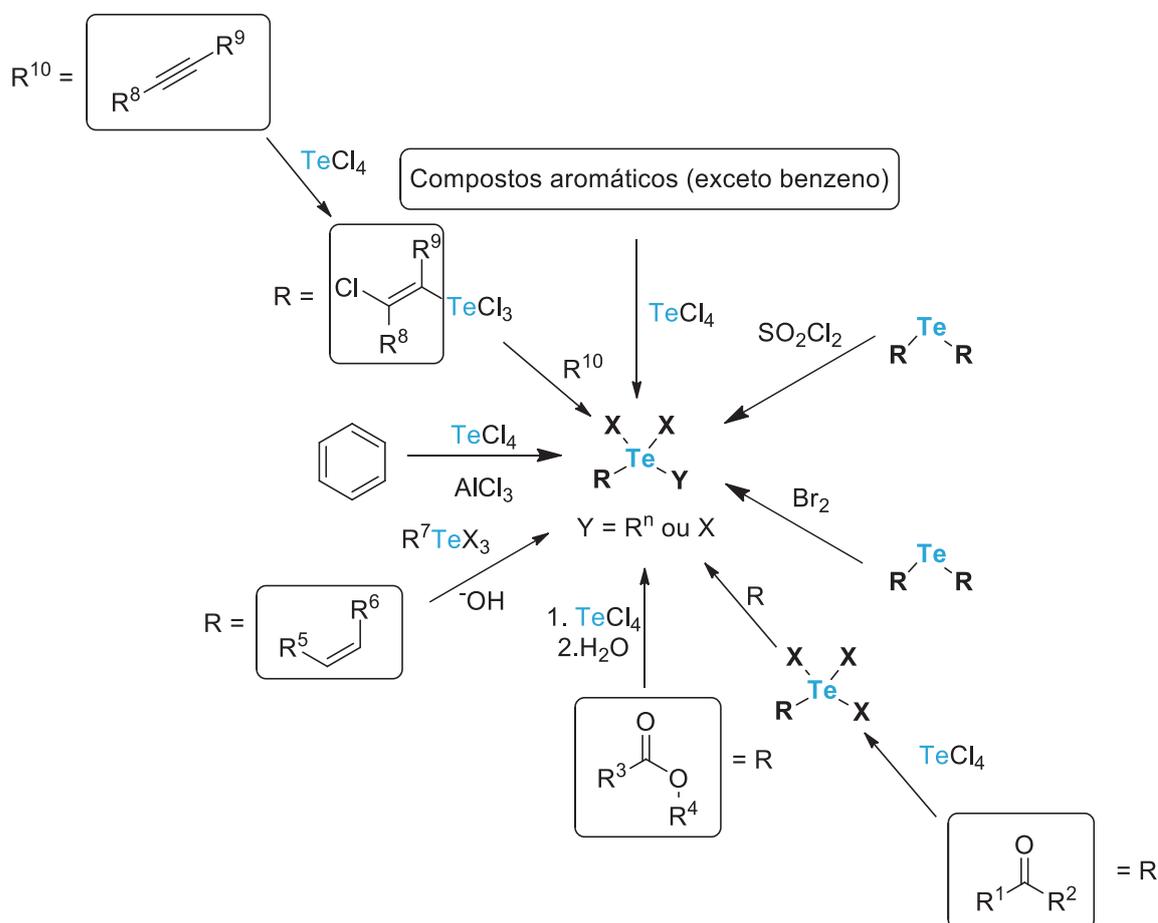


Figura 9: Comparação de energia entre os orbitais moleculares de compostos tetra- (A) e hexavalentes (B) de Telúrio.

Desta forma, os quatro elétrons envolvidos em cada ligação hipervalente são distribuídos nos orbitais ligantes Ψ_1 e Ψ_2 . Visto que o orbital molecular ligante Ψ_2 (**Figura 9 – B**) de um composto de Te(VI) possui uma menor energia que o orbital não-ligante Ψ_2 (**Figura 9 – A**) de um composto de Te tetravalente. As ligações hipervalentes em compostos de Te(VI) são mais fortes que a ligação hipervalente em compostos de Te(IV), tornando-as mais estáveis.^{3,27,28}

A partir das décadas de 80 e 90, as organoteluranas se tornaram um alvo interessante para os químicos e mais trabalhos relatando rotas sintéticas para chegar nessa classe de compostos foram publicados. Organotelenuranas podem ser sintetizadas a partir da reação entre tetracloreto de telúrio, por exemplo, com

compostos orgânicos como alquenos, enolatos, alquinos, compostos carbonílicos e aromáticos²⁹ ou, ainda, a partir da oxidação de teluretos utilizando fontes de halogênio, como cloreto de sulfurila e bromo molecular (**Esquema 1**).³⁰



Esquema 1: Síntese de teluranas a partir da reação de nucleófilos orgânicos com sais de telúrio ou a partir da reação de oxidação de teluretos.

Diferentemente de teluranas trihalogenadas, as dihalogenadas são mais estáveis em relação à umidade, tornando-as facilmente armazenáveis e manuseáveis e, assim, acabam ganhando mais interesse na química de compostos hipervalentes de telúrio.²⁹

Na química sintética, as teluranas tetrahalogenadas, como TeCl₄, são amplamente utilizadas como eletrófilos para a inserção de telúrio em compostos orgânicos.²⁹ Organoteluranas dihalogenadas também possuem aplicações sintéticas, como na síntese de teluróxidos.³¹

1.3 TELURÓXIDOS

Os teluróxidos, assim como as teluranas, também são compostos hipervalentes contendo Te(IV) – neste caso, representadas por uma ligação dupla entre um telúrio um oxigênio. Apesar da escassez de informação sobre essa classe de compostos, eles vêm atraindo atenção por conta de suas aplicações na síntese química^{32,33,34,35} e na química medicinal.³⁶

Em estado sólido, teluróxidos podem ser encontrados nas formas dimérica,³⁷ polimérica³⁸ e monomérica.³⁹ A geometria desses compostos, considerando o telúrio como átomo central, é pirâmide trigonal com distorções causadas por interações intramoleculares (**Figura 10**).^{40,41}

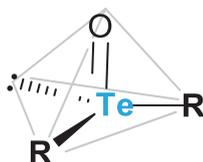
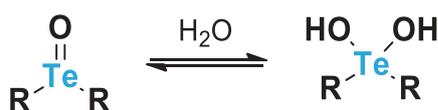


Figura 10: Geometria de teluróxidos.

Apesar da estabilidade cinética promovida por grupos volumosos ligados ao telúrio,⁴¹ teluróxidos facilmente passam por reações de hidratação, existindo, então, em equilíbrio com sua forma hidratada (**Esquema 2**).^{38,42}



Esquema 2: Equilíbrio entre teluróxidos e hidratos de telúrio.

Ainda, baseado no que já se sabe em relação a selenóxidos, a representação correta das estruturas dessa classe de compostos não seria a de uma ligação dupla entre o calcogênio e o oxigênio, mas sim a de um *zwitterion* com uma ligação simples (**Figura 11**). Isso acontece por conta do tamanho do telúrio (e, também, do selênio), que forma ligações muito longas e, por isso, apresenta dificuldades na formação de ligações π , visto que não há uma sobreposição efetiva dos orbitais atômicos p para formar o orbital ligante.^{43,44}

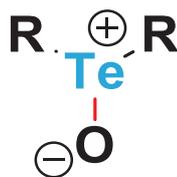
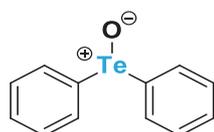


Figura 11: Representação mais precisa de um teluróxido. Nesse tipo de proposição, apenas uma ligação simples é representada entre o telúrio e o oxigênio, cada um com uma carga positiva e negativa, respectivamente.

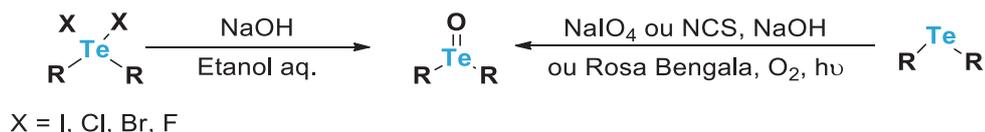
A síntese do primeiro teluróxido foi relatada em 1894, no trabalho de Krafft e Lyons⁴⁵, na qual foi descrita a síntese do difenilteluróxido (**Figura 12**).³¹ No entanto, a síntese desses compostos só passou a ser estudada na década de 1910, a partir dos trabalhos de Lederer.^{31,40,46,47,48}



Difenilteluróxido

Figura 12: Estrutura do difenilteluróxido

A hidrólise de teluranas dihalogenadas e a oxidação de teluretos são as principais rotas para a síntese de teluróxidos.³¹ Partindo de teluretos, a oxidação pode acontecer utilizando *N*-clorosuccinimida, hipoclorito de terc-butila⁴⁹ ou periodato de sódio.³⁴ Na presença de um fotossensibilizador, como o Rosa de Bengala, a oxidação de teluretos também pode acontecer via oxigenação aeróbica.³¹ No caso da utilização de teluranas, a hidrólise pode acontecer em meio fortemente básico, com o uso de etanol como forma de aumentar a solubilidade (**Esquema 3**).³⁸



Esquema 3: Rotas sintéticas para a formação de teluróxidos orgânicos.

1.4 ATIVIDADES BIOLÓGICAS DE TELURANAS

Nas últimas décadas, compostos hipervalentes têm atraído grande interesse, incluindo os selênio e telúrio que podem apresentar propriedades anti-inflamatórias, antioxidantes, antimicrobianas, entre outras, derivadas da atividade biológica dos elementos em questão.²⁸

Organoteluranas com o esqueleto carbônico **4** mostrado na **Figura 13** foram descritas como antibacterianas em testes de zona de inibição contra *Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* e *Pseudomonas aeruginosa*.⁵⁰ Em um estudo mais recente publicado em 2020 por Sabti, Al-Fregi e Yousif, as organoteluranas com esqueleto carbônico **5** (**Figura 13**) apresentaram atividade inibitória de crescimento das bactérias *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* e *Pseudomonas aeruginosa*.⁵¹

Organoteluranas com esqueleto carbônico **6** mostrado na **Figura 13** apresentaram atividade citotóxica via inibição de diversas funções da integrina $\alpha 4\beta 1$, como a adesão, migração e secreção de metaloproteínase em células de melanoma B16F10 em roedores.⁵²

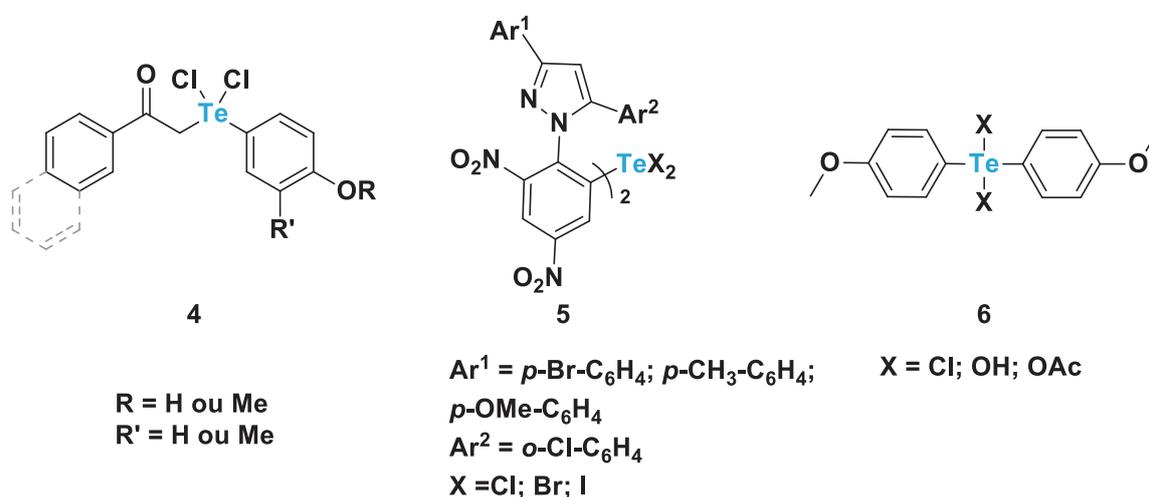


Figura 13: Teluranas que apresentaram atividade antibacteriana (**4** e **5**) e atividade inibitória da integrina $\alpha 4\beta 1$ (**6**).

O composto AS101 (tricloro(dioxietileno-O,O')telurato de amônio), uma telurana inorgânica (**Figura 14**), tem sido estudado desde a década de 1990, apresentando sucesso em tratamentos relacionados à prevenção da alopecia em

pacientes de tratamentos de quimioterapia, bem como o aumento do crescimento de cabelo em pacientes que passaram por este tratamento previamente.^{53,54} Além disso, o AS101 foi descrito como leishmanicida contra *L. dovani*⁵⁵, redutor de danos cerebrais causados por AVC via inibição de caspases⁵⁶, antibacteriana contra *E. cloace*⁵⁷ e *K. pneumonia*⁵⁸, protetor neural contra a doença de Parkinson⁵⁹, entre outras.

Além do AS101, outra telurana inorgânica com atividade biológica já reconhecida é a ditelurana de octa-*o*-bis-(*R-R*)-tartarato, ou apenas SAS (**Figura 14**). Na literatura, já foram relatadas atividades de prevenção contra a alopecia⁶⁰, danos na pele causados por raios UV⁶¹, diabetes do tipo 1⁶², inibição de papaína e catepsina B⁶³ e, ainda, atuação na re-sensitização de células de mieloma múltiplo⁶⁴ para esse composto.

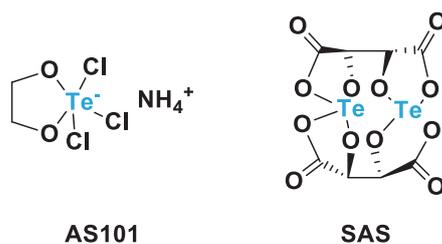


Figura 14: Estrutura química do AS101 e do SAS.

Outra atividade biológica bem reconhecida de compostos hipervalentes de telúrio é inibição de enzimas. Por exemplo, todas as organoteluranas (**7 – 12**) mostradas na **Figura 15**, foram descritas como inibidores da Catepsina B, e ao serem comparadas com o AS101 foi possível verificar que as organoteluranas foram mais potentes do que a telurana inorgânica. A organotelurana **11** em destaque, por exemplo, apresentou uma constante de inibição de segunda ordem (k_2) de $36 \pm 3 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ (para $X = \text{Cl}$) enquanto k_2 para o AS101 foi de $3,7 \times 10^{-12} \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$, o que indica que a organotelurana **11** ($X = \text{Cl}$) foi 1000 vezes mais potente do que a telurana inorgânica AS101.^{65,66}

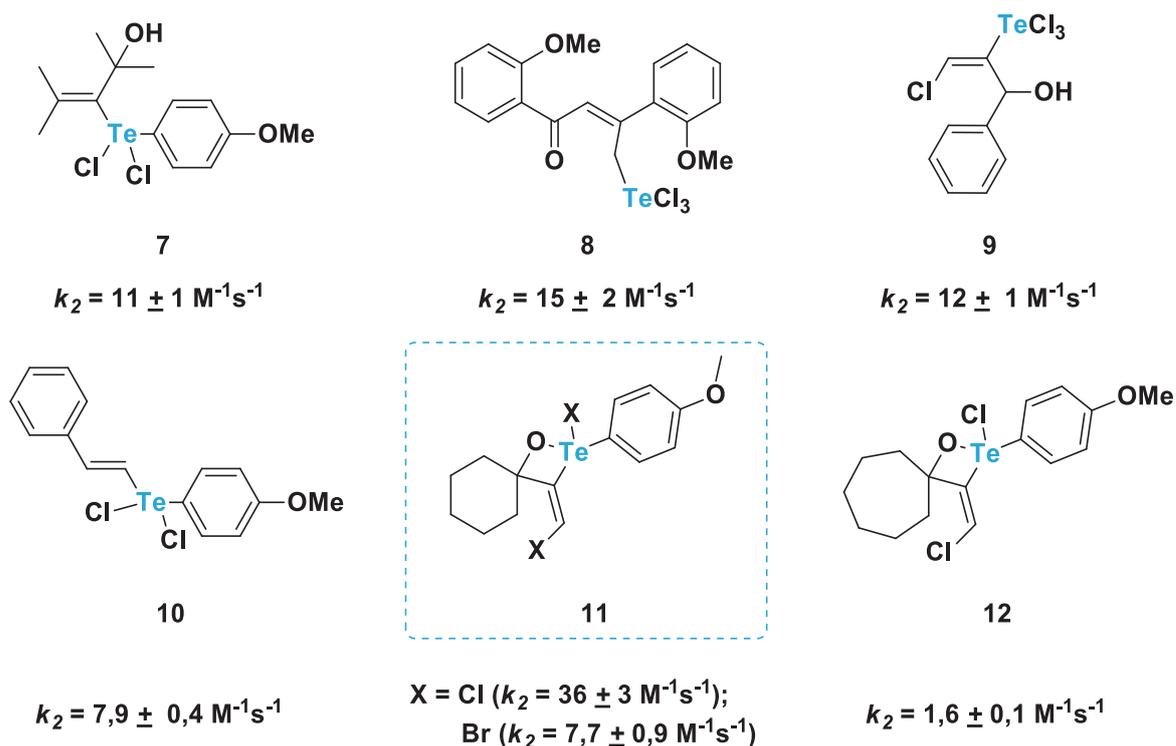


Figura 15: Série de organoteluranas que apresentaram atividade inibitória contra a Catepsina B.

Em 2019, as organoteluranas enantiopuras **13** e **14** (**Figura 16**) apresentaram uma alta atividade antitumoral em roedores. Esses enantiômeros agiram como inibidores de proliferação, migração e invasão de células tumorais por meio da inibição de catepsinas B, L e S e, também, retardando o processo de angiogênese de células endoteliais. Dessa forma, a redução da metástase pulmonar em roedores foi de 85% para os ensaios empregando o enantiômero (*S*)-**14** e de 58% para o enantiômero (*R*)-**13**, demonstrando assim a importância da pureza enantiomérica para a atividade biológica de compostos quirais.⁶⁷

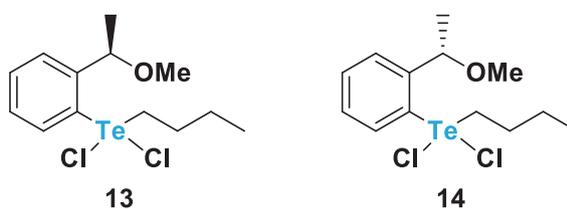


Figura 16: Organoteluranas enantiopuras descritas como antitumorais.

Mais recentemente, em 2021, as teluranas orgânicas **15-17** (**Figura 17**) foram relatadas como potenciais agentes antileishmania contra *L. amazonensis*, possuindo uma atividade ainda mais significativa do que a miltefosina (IS = 3), um medicamento

já utilizado no tratamento de leishmaniose, por possuir um maior índice de seletividade.⁶⁸

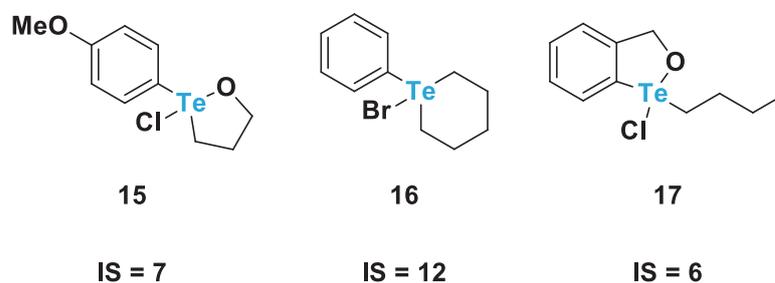


Figura 17: Teluranas orgânicas que apresentaram atividade leishmanicida contra a *L. amazonensis*.

As organocalcogenuranas **18** e **19** (**Figura 18**) foram descritas como inibidoras de catepsinas V e S,⁶⁹ de tirosino fosfatases³⁰ e do proteassomo 20S.⁷⁰

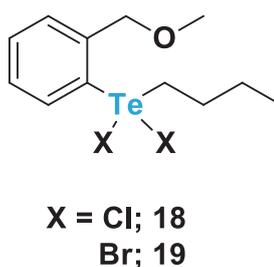
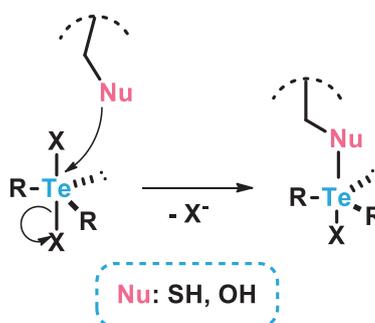


Figura 18: Estruturas químicas de organoteluranas dihalogenadas **15** e **16**.

1.5 REATIVIDADE DE COMPOSTOS HIPERVALENTES DE Te(IV) CONTRA ENZIMAS

As atividades biológicas descritas na literatura para os compostos hipervalentes de telúrio e selênio têm sido associadas, na maioria das vezes, à formação de uma ligação covalente Nu-Te (**Esquema 4**), sendo Nu um resíduo nucleofílico presente no alvo biológico (e.g. uma enzima). No caso das enzimas, o resíduo nucleofílico está, na maioria das vezes, localizado no sítio catalítico: SH/S⁻ para enzimas dependentes de tiol – cisteína proteases⁶⁹ e tirosino fosfatases³⁰; OH para treonina proteases, proteassomo 20S.⁷⁰



Esquema 4: Inibição enzimática via uma reação de substituição nucleofílica entre uma organocalcogenana e um nucleófilo, com um halogênio atuando como grupo de saída.

Sabendo que o átomo de calcogênio está diretamente envolvido na atividade de um determinado composto, as modificações químicas/eletrônicas ao redor deste átomo podem ser estudadas empregando ressonância magnética nuclear de ¹²⁵Te e uma molécula modelo que simule o alvo biológico. Nesse sentido, aminoácidos isolados podem ser empregados para mimetizar a reação de um determinado composto de Te e Se com uma enzima e as eventuais mudanças nos deslocamentos químicos podem indicar a formação de uma nova espécie em solução.⁷¹

Em um trabalho de 2015 de Silva e Andrade, foram feitos estudos de reatividade entre a telurana **18** e diferentes aminoácidos, entre eles a cisteína, utilizando a técnica de RMN de ¹²⁵Te. Nesse trabalho, os autores observaram, em meio orgânico (DMSO-*d*₆), a presença de um novo sinal em 358 ppm, indicando a formação de uma nova espécie contendo telúrio (**20**), apresentado na **Figura 19**. Os

autores sugeriram se tratar de uma reação de substituição de um único cloro na telurana **18** e a formação de uma nova telurana tetra-coordenada (**20**).⁷¹

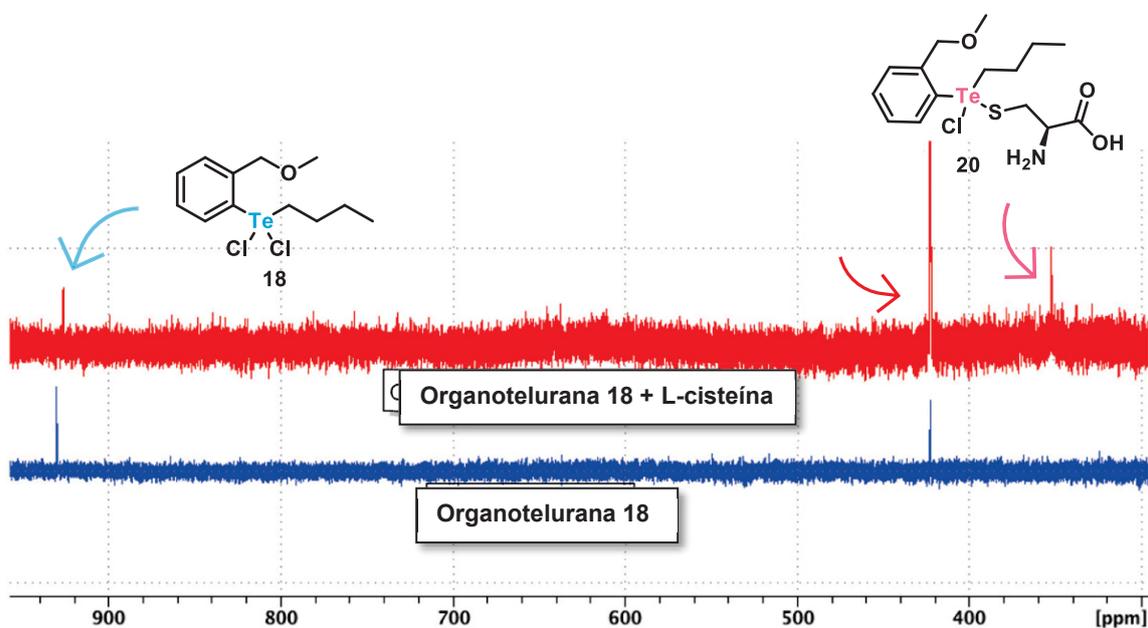
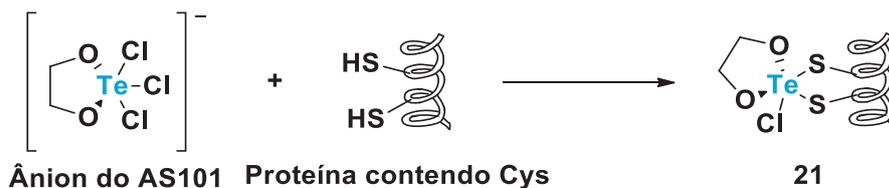


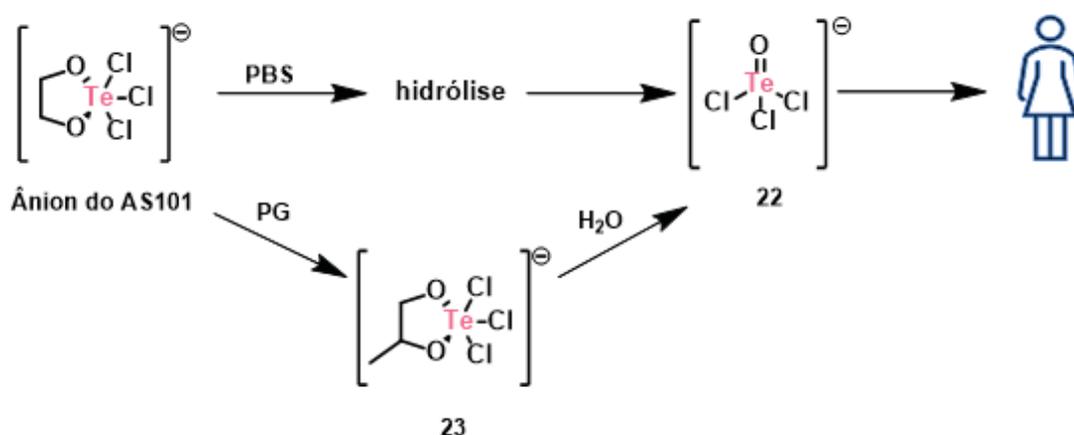
Figura 19: Espectro de RMN de ^{125}Te da organotelurana **18** pura (B) e de uma mistura das organoteluranas **18** e **20** (A). Fonte: Adaptado de Silva e Andrade (2015).⁷¹

Em 2016, Silberman e colaboradores relataram em seu trabalho a baixa estabilidade da telurana inorgânica AS101 em meio aquoso, indicando a formação do teluróxido (**22**), que seria responsável pelas atividades biológicas relatadas na literatura para esse composto.⁷² Inicialmente, a proposta para o mecanismo de ação do AS101 seria uma reação com duas porções de cisteína de uma proteína, resultando na saída de dois átomos de cloro e levando a formação da espécie hipervalente **21** (Esquema 5).⁷²



Esquema 5: Reação entre o AS101 e uma proteína contendo cisteína.

No entanto, estudos acerca da estabilidade do AS101 em água utilizando a técnica de RMN de ^{125}Te , revelaram a ocorrência de uma reação com a água onde ocorre a saída da porção glicólica, e não de dois íons cloreto, como esperado,⁷² levando à formação do teluróxido **22** (**Esquema 6**). Ainda, nesse mesmo estudo, através da técnica de RMN foi observado que quando dissolvido em propilenoglicol (PG), o etilenoglicol é substituído por PG, formando um novo composto (**23**) que também sofre hidrólise, levando novamente ao teluróxido inorgânico **22** (**Esquema 6**).



Esquema 6: Hidrólise do AS101 e da telurana inorgânica **23**, formando o teluróxido **22**, que seria então responsável pelas atividades biológicas já descritas para o AS101.

Contudo, em 2017, Princival e colaboradores apresentaram em seu trabalho a hipótese de que teluranas orgânicas seriam, na verdade, mais estáveis do que as inorgânicas em meio aquoso. Nesse trabalho, as estabilidades de das teluranas **24-27** (**Figura 20**) em meio aquoso foram avaliadas utilizando a técnica de RMN de ^{125}Te .

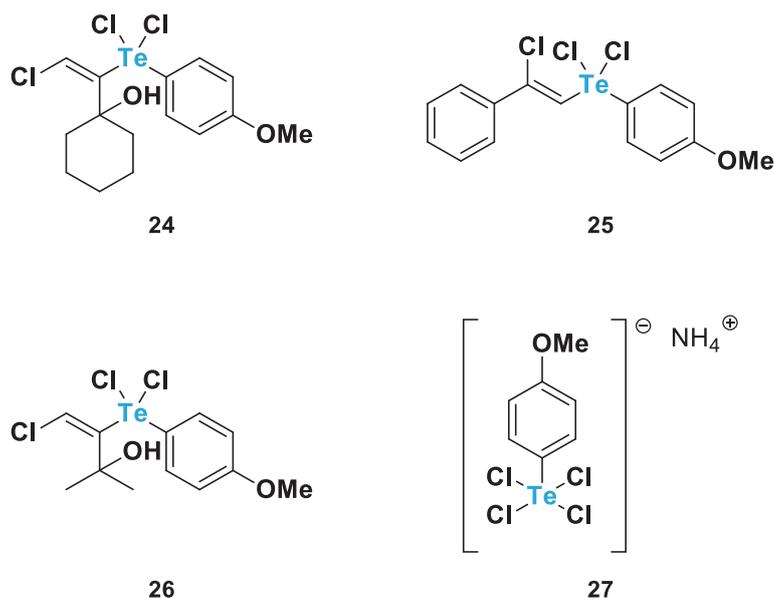


Figura 20: Organoteluranas utilizadas para ensaios de estabilidade em meio aquoso.

Neste caso, os autores deixaram as teluranas em solvente aquoso por trinta dias, analisando os espectros de RMN de ^{125}Te periodicamente (**Figura 21**) e, por não ter sido observada nenhuma mudança nos espectros, chegaram à conclusão de que as teluranas orgânicas seriam estáveis nesse meio.⁷³

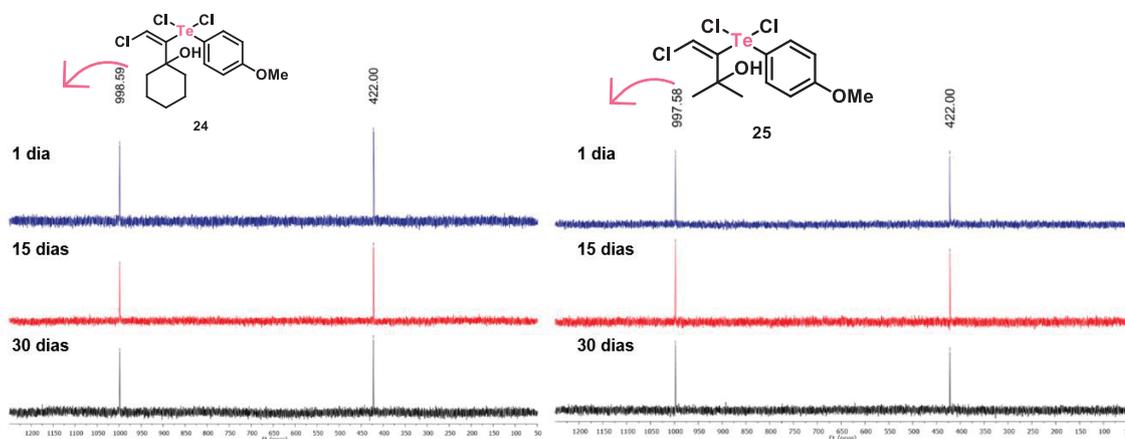


Figura 21: Espectros de RMN de ^{125}Te das organoteluranas **21** e **22** em uma mistura de solventes orgânico e aquoso ao longo de 30 dias. É possível observar que, ao longo do período de análise, não foram observadas mudanças nos espectros, indicando que as moléculas testadas são estáveis na presença de água.

Por fim, em 2018, Teixeira e colaboradores publicaram um trabalho acerca da estabilidade das teluranas **18** e **19** em meio aquoso em diferentes valores de pH, onde foram avaliados espectros (**Figura 22**) de ambas as teluranas em diferentes meios.⁷⁴

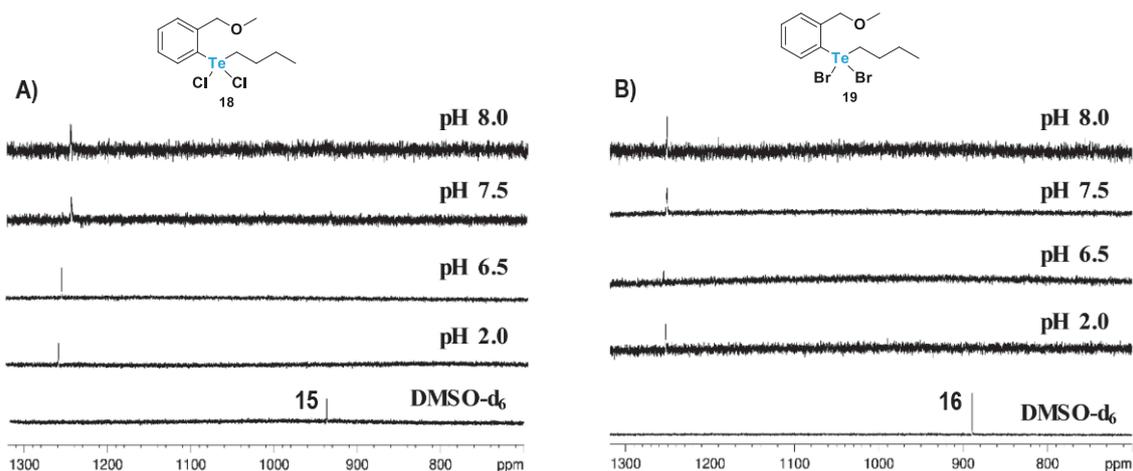
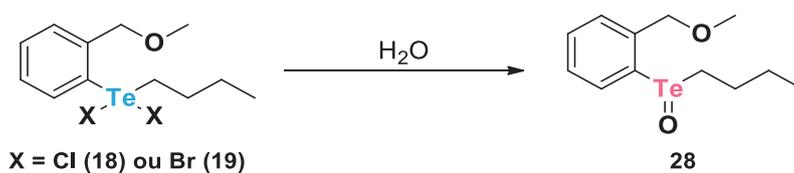


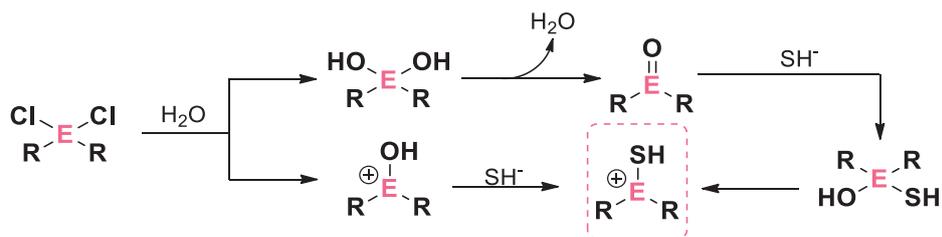
Figura 22: Espectro de RMN de ^{125}Te das teluranas **18** (A) e **19** (B) em DMSO-d_6 e em uma mistura de DMSO-d_6 /solução tampão.

Na **Figura 22**, no conjunto de espectros, é possível observar o aparecimento de um novo sinal com deslocamento químico em 1250 ppm e o desaparecimento dos sinais referentes às teluranas **18** e **19**. Esse novo sinal foi atribuído ao teluróxido **28**, formado a partir da reação das teluranas **18** e **19** com a água, como representado no **Esquema 7**.⁷⁴ Dessa forma, foi concluído neste trabalho que organoteluranas também são instáveis em meio aquoso, contrastando com a estabilidade relatada por Princival em 2017.^{73,74}



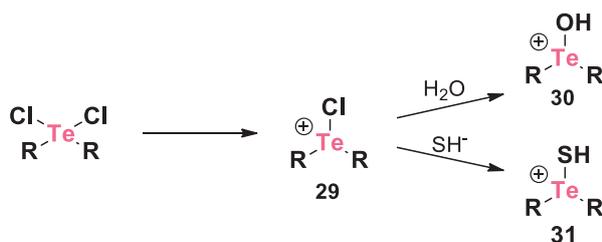
Esquema 7: Reação entre as teluranas **18** ou **19** com a água, formando o teluróxido **28**.

Em 2021, Cunha e colaboradores publicamos resultados de estudos teóricos sobre a estabilidade de teluranas e selenuranas orgânicas tri- e tetra-coordenadas. Por meio de cálculos teóricos, os autores chegaram à conclusão de que, em meio neutro ou pouco básico, a inibição de enzimas ocorreria de acordo com o **Esquema 8**, favorecendo sempre a formação de organocalcogenuranas tri-coordenadas.⁷⁵



Esquema 8: Formação de organocalcogenuranas oxigenadas tri-coordenadas, seguida da reação de inibição de enzimas dependentes de tiol, levando à uma calcogenurana tri-coordenada carregada positivamente.

Ainda, no caso de teluranas orgânicas dicloradas, foi relatada a possível saída de um íon cloreto para formar a espécie **29** de forma independente do pH do meio. Assim, após a formação da telurana tri-coordenada clorada **29**, aconteceria o ataque nucleofílico da água ou de um grupo tiol, formando as espécies **30** e **31**, respectivamente (**Esquema 9**).⁷⁵



Esquema 9: Formação da telurana tri-coordenada halogenada **29** em detrimento de uma telurana tetra-coordenada dihalogenada.

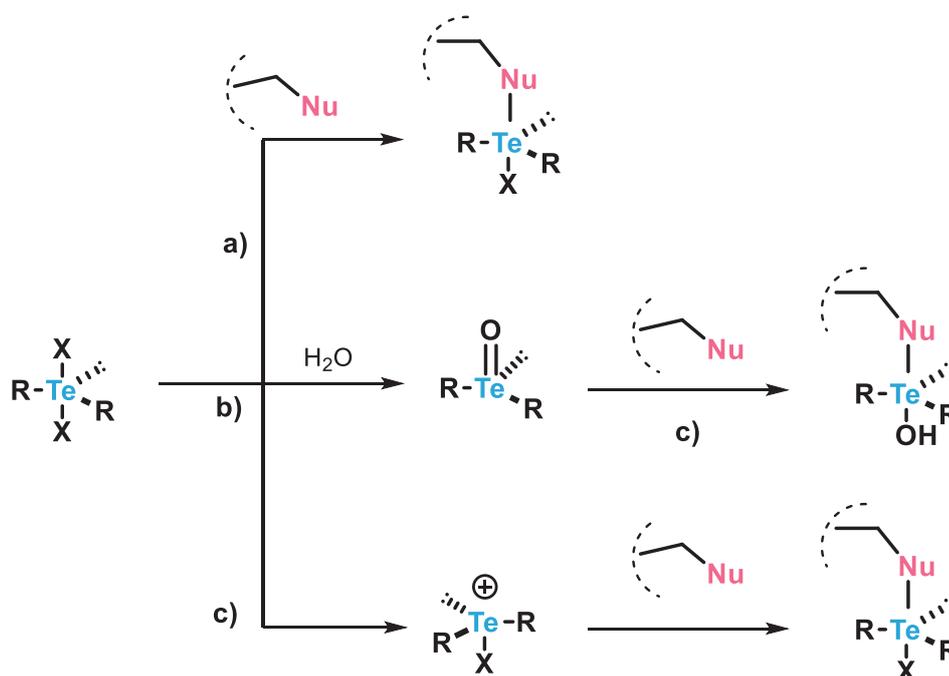
Portanto, há na literatura um franco debate acerca da estabilidade dos compostos hipervalentes de telúrio sobre qual espécie exerce a atividade biológica associada à (organo)calcogenana halogenada.

Sabendo-se que os ensaios biológicos são realizados em meio aquoso, persiste a dúvida em relação à estabilidade dos compostos descritos. Como dito, as primeiras propostas sugerem que na reação entre um composto de Te(IV) e um nucleófilo (uma enzima ou um aminoácido isolado), um átomo de halogênio é substituído pelo enxofre desse aminoácido, levando à formação de uma nova ligação S-Te (**Esquema 10, rota a**).

No entanto, vale a pena repetir que esses ensaios são feitos em água, e diante das publicações recentes mostrando que esses compostos sofrem transformação para o teluróxido correspondente, surgem as questões que norteiam este trabalho: Qual reação ocorre primeiro? A reação entre o composto de Te(IV) e o nucleófilo (**Esquema 10, rota a**) ou a reação entre o composto de Te(IV) e a água? (**Esquema**

10, rota b), sendo que o teluróxido formado pode facilmente reagir com o nucleófilo (**Esquema 10, rota c**), levando à uma organocalcogenana não halogenada com ligação S-Te.⁷⁴

Uma terceira alternativa surgiu com a proposta da formação de uma telurana tri-coordenada após a saída de um cloro da estrutura tetra-coordenada, como proposto por Cunha e colaboradores (2021) (**Esquema 10, rota c**). Na rota c, a telurana tri-coordenada reage com o nucleófilo.⁷⁵



Nu = SH ou OH (de uma enzima ou aminoácido isolado)

Esquema 10: Possíveis mecanismos para a reação entre uma telurana e um nucleófilo: a) a telurana reage diretamente com um nucleófilo; b) a telurana reage com água formando um teluróxido, que então reage com o nucleófilo; c) a reação acontece a partir da saída de um ligante X, formando uma espécie tri-coordenada que é, então, atacada pelo nucleófilo.

1.6 RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR DE ^{125}Te

Como mostra a literatura, a técnica de RMN pode ser utilizada para estudar a estabilidade e a reatividade de calcogenuranas orgânicas e inorgânicas, sendo estudos utilizando a técnica de RMN de ^{125}Te já amplamente relatados.^{71,72,73,74}

O telúrio possui 8 isótopos naturais estáveis, sendo que 2 deles são ativos na RMN, o ^{123}Te e o ^{125}Te , ambos com spin $I = 1/2$.⁷⁶ A constante giromagnética do ^{125}Te é $-8,45 \times 10^7 \text{ rads}^{-1}\text{T}^{-1}$, também conferindo uma grande sensibilidade a este isótopo.⁷⁷

A janela espectral de compostos contendo telúrio é de quase 5000 ppm, incluindo valores negativos.⁷⁶ As teluranas, em geral, apresentam deslocamento químicos bem altos, perto de 1000 ppm, como a telurana **18**. Outros compostos hipervalentes de Te(IV), como os teluróxidos, apresentam valores acima de 1000 ppm, como o caso do 1-(butiltelurinil)-2-(metoximetil)benzeno (**28**), que apresenta um sinal em $\delta_{\text{Te}} = 1250$ (**Figura 23**).⁷⁴

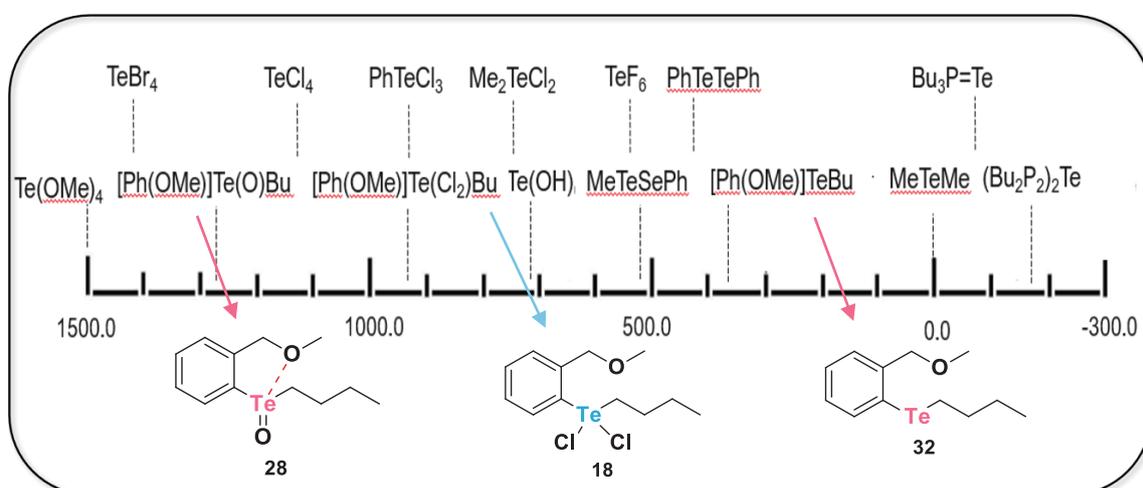


Figura 23: Recorte da janela espectral de ^{125}Te para diversas classes de compostos contendo telúrio, destacando o 2-(butiltelurinil)-1-metoximetilbenzeno e do 1-(butiltelurinil)-2-(metoximetil)benzeno.

Esse teluróxido (**28**), em específico, ainda tem seu deslocamento químico afetado pela interação intramolecular (destacada na estrutura da **Figura 23**) entre o

telúrio e o oxigênio ligado ao carbono benzílico, deixando o calcogênio mais desblindado.⁴⁰

Assim, através da técnica de RMN de ^{125}Te , é possível estudar a reatividade de calcogenuranas diante de diferentes nucleófilos, em meio aquoso e orgânico, sanando, assim, o debate acerca à atividade inibitória dessas espécies.

2 OBJETIVOS

2.2 OBJETIVO GERAL

O principal objetivo deste trabalho é estudar a reatividade de espécies hipervalentes de Te(IV) contra diferentes nucleófilos.

2.3 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- a. Sintetizar a organotelurana **18**.
- b. Sintetizar o teluróxido **28**.
- c. Adquirir os espectros de RMN de ^{125}Te da organotelurana **18** em DMSO- d_6 , H₂O e em uma mistura de ambos os solventes;
- d. Estudar a reatividade dos compostos hipervalentes de Te(IV) contra diferentes nucleófilos (cisteína, água, butanol, metanol, *terc*-butilamina, *n*-butilamina, treonina, serina e tiofenol) puros ou em misturas empregando DMSO- d_6 e/ou D₂O como solvente.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

Os reagentes utilizados para a síntese do produto e para os testes de reatividade foram obtidos comercialmente das empresas Merck ou Acros e, quando necessário, purificados de acordo com procedimentos descritos na literatura⁷⁸. Os solventes utilizados foram: diclorometano, acetato de etila e hexano, sendo tratados quando necessário. O solvente tetraidrofurano (THF), tratado empregando o sistema sódio-benzofenona, sob atmosfera de nitrogênio.

Os espectros de ressonância magnética nuclear (RMN) foram adquiridos em um espectrômetro Bruker DPX-200 operando a 4,7 Tesla (200 MHz para ^1H e 50 MHz para ^{13}C) e em um espectrômetro Bruker Avance III operando a 9,4 Tesla (400 MHz para ^1H , 100 MHz para ^{13}C , 126,2 MHz para ^{125}Te e 76,3 MHz para ^{77}Se), ambos localizados no Laboratório Multiusuário de RMN do Departamento de Química - UFPR. Nas análises foram empregados clorofórmio deuterado (CDCl_3) ou sulfóxido de dimetila deuterado ($\text{DMSO-}d_6$) como solventes. Os deslocamentos químicos nos espectros de RMN de ^1H foram expressos em ppm em relação ao tetrametilsilano ($\delta_{\text{TMS}} = 0,00$) e nos espectros de RMN de ^{13}C em relação ao solvente ($\delta_{\text{CDCl}_3} = 77,2$ e $\delta_{\text{DMSO}} = 39,5$) e nos espectros de RMN ^{125}Te em relação ao padrão externo utilizado, o ditelureto de difenila ($\delta_{(\text{PhTe})_2} = 422$). As multiplicidades dos sinais observados nos espectros de RMN de ^1H foram relatadas como segue: deslocamento químico em ppm (δ), multiplicidade (s = simpleto, m = multipleteo, t = tripleteo), constante de acoplamento em hertz (Hz) e intensidade relativa (integral). Os dados de RMN de ^{13}C ^{125}Te foram relatados em função do deslocamento químico em ppm (δ).

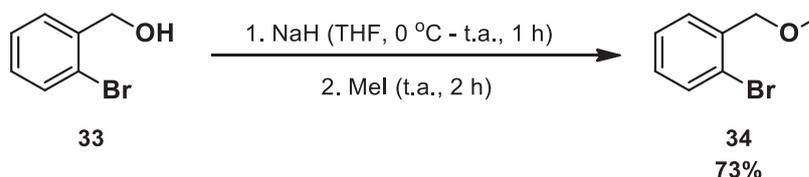
Os espectros vibracionais na região do infravermelho foram obtidos em um espectrômetro Bruker Vertex 70, localizado no Laboratório Multiusuário de Espectroscopia no Infravermelho no Departamento de Química - UFPR. Os espectros foram adquiridos na região de 400 a 4000 cm^{-1} , com 32 scans para amostras sólidas e líquidas. As frequências de absorção das bandas mais intensas foram expressas em cm^{-1} .

As análises de Cromatografia em Camada Delgada (CCD) 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. Em alguns casos, foi utilizado de

maneira complementar, câmara de iodo (I_2), e os reveladores de 2,4-dinitrofenilhidrazina (2,4-DNP) ou vanilina sulfúrica seguido de aquecimento. O parâmetro utilizado foi o fator de retenção (R_f), sendo a razão entre a distância percorrida pelo analito (d_a) e a distância percorrida pelo eluente (d_e) na cromatofolha ($R_f = d_a/d_e$). As purificações foram realizadas por cromatografia flash em coluna utilizando sílica gel (220-440 mesh) da Merck e as eluições isocráticas ou em misturas de solventes em proporções distintas.

3.1 SÍNTESES

3.1.1 SÍNTESE DO 2-BROMO-(METOXIMETIL)BENZENO (34)



Esquema 11: Síntese do 2-bromo-(metoximetil)benzeno.

Em um balão de 100 mL, previamente flambado e sob atmosfera inerte, foram adicionados THF (30 mL) e álcool 2-bromobenzílico (**33**) (0,740g, 4 mmol). Em seguida, o hidreto de sódio (0,303 g, 12 mmol) foi adicionado ao sistema resfriado a 0 °C, que ficou sob agitação magnética em atmosfera inerte por 1 h. Após este período, o iodometano (0,48 mL, 8 mmol) foi adicionado e a reação ficou sob agitação magnética por 3 h à temperatura ambiente. Na sequência, foi adicionado NH₄Cl (30 mL) e o resíduo foi diluído com acetato de etila. A mistura foi transferida para um funil de separação e lavada 3 vezes com uma solução saturada de NaCl (3 x 20 mL). A fase orgânica foi separada, tornada anidra pela adição de sulfato de magnésio, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. A purificação foi feita em coluna de sílica flash utilizando uma solução de hexano e acetato de etila 9:1 como fase móvel.



2-bromo-(metoximetil)benzeno (34)

Rendimento: 73%

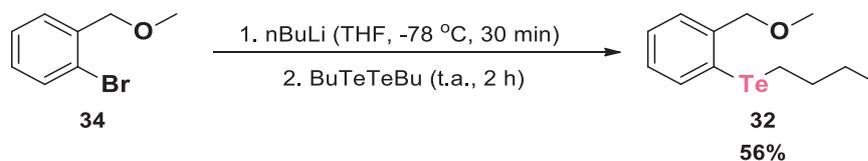
R_f (AcOEt /Hexano 10%): 0,57

RMN de ¹H (CDCl₃, 200 MHz, TMS); δ (ppm): 3,47 (s, 3H); 4,53 (s, 2H); 7,14 (m, 1H); 7,31 (m, 1H); 7,52 (m, 1H); 7,44 (m, 1H)

RMN de ¹³C{¹H} (CDCl₃, 50 MHz); δ (ppm): 58,6; 73,9; 122,7; 127,4; 128,9; 128,9; 132,5; 137,4.

IVTF (cm⁻¹): 3063, 2985, 2926, 2823, 1569, 1466, 1380, 1209, 1195, 1107, 1029, 749.

3.1.2 SÍNTESE DO 2-(BUTILTELANIL)-(METOXIMETIL)BENZENO (32)



Esquema 12: Síntese do 2-(butiltelanil)metoximetilbenzeno (32).

Em um balão de 50 mL de duas bocas, previamente flambado e sob atmosfera inerte, foram adicionados o 1-bromo-2-(metoximetil)benzeno (**34**) (1,6 mmol, 0,322 g) e THF (25 mL) e o sistema foi resfriado a -78°C . Em seguida, *n*-BuLi (2 mmol; 1,7 mL de uma solução $1,17 \text{ mol L}^{-1}$) e a reação ficou sob agitação magnética por 30 min a 0°C . Após este período, foi adicionado ditelureto de dibutila ao sistema e a reação ficou sob agitação magnética à temperatura ambiente por 3 h. Por fim, foi adicionado NH_4Cl (30 mL) à reação e o produto foi extraído com éter etílico (3 x 20 mL) e uma solução saturada de NaCl (3 x 20 mL). A fase orgânica foi separada, tornada anidra pela adição de sulfato de magnésio, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. A purificação foi feita em coluna de sílica flash utilizando uma solução de hexano e acetato de etila 9:1.



álcool 2-(butiltelanil)-(metoximetil)benzílico (32)

Rendimento: 56%

R_f (AcOEt/Hexano 10%): 0,31

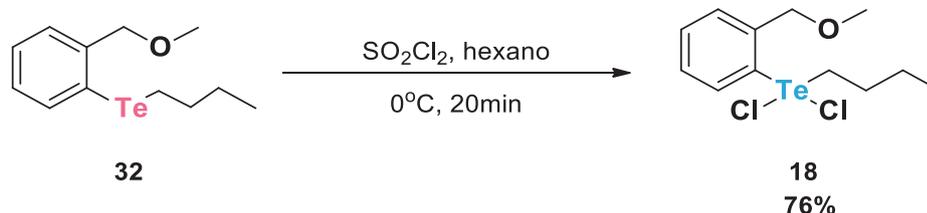
RMN de ¹H (CDCl₃, 200 MHz, TMS); δ (ppm): 0,91 (m, 3H); 1,41 (m, 2H); 1,78 (m, 2H); 2,86 (m, 2H); 3,37 (s, 3H); 4,48 (s, 2H); 7,14 (m, 2H); 7,28 (m, 2H); 7,68 (m, 1H)

RMN de ¹³C{¹H} (CDCl₃, 50 MHz); δ (ppm): 7,7; 13,5; 25,3; 33,6; 57,7; 78,0; 116,8; 127,0; 128,5; 128,6; 136,6; 141,6.

RMN de ¹²⁵Te (CDCl₃, 126,2 MHz, PhTeTePh): 366 ppm.

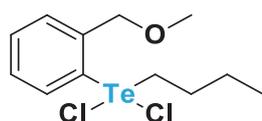
IVTF (cm⁻¹): 3055, 2926, 1584, 1460, 1379, 1992, 1097, 1024, 746.

3.1.3 SÍNTESE DO 1-[BUTIL(DICLORO)- λ^4 -TELANIL]-2-(METOXIMETIL)BENZENO (18)



Esquema 13: Síntese da telurana 18.⁷⁴

Em um balão de 25 mL de duas bocas, previamente flambado, contendo 5 mL de hexano, foi adicionado o telureto (**32**) (1 mmol). Em seguida, uma solução de cloreto de sulfurila (2 mmol) e hexano (5 mL) foi adicionada ao sistema, que ficou sob agitação magnética a 0 °C por 20 min. Na sequência, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o precipitado foi lavado 3 vezes com hexano (3 x 10 mL). O produto foi purificado por recristalização, utilizando uma mistura de hexano e éter etílico (2:1 v/v).



C₁₂H₁₈Cl₂O₁Te
376,78 g mol⁻¹

1-[butil(dicloro)- λ^4 -telanil]-2(metoximetil)benzeno (18)

Rendimento: 76%

R_f (AcOEt): 0,068

RMN de ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz, TMS); δ (ppm): 0,98 (*t*, 3H, ³J = 7,3 Hz); 1,52 (*m*, 2H); 2,07 (*m*, 2H); 3,59 (*t*, 2H, ³J = 8,0 Hz); 3,40 (*s*, 3H); 4,80 (*s*, 2H); 8,03 (*m*, 1H); 7,44 (*m*, 1H); 7,55 (*m*, 2H).

RMN de ¹³C{¹H} (DMSO-d₆, 100 MHz, TMS); δ (ppm): 14,1; 24,3; 27,4; 45,1; 58,1; 73,7; 129,3; 130,2; 131,5; 132,8; 134,9; 139,6.

RMN de ¹²⁵Te (DMSO-d₆, 126,2 MHz, PhTeTePh): 937 ppm.

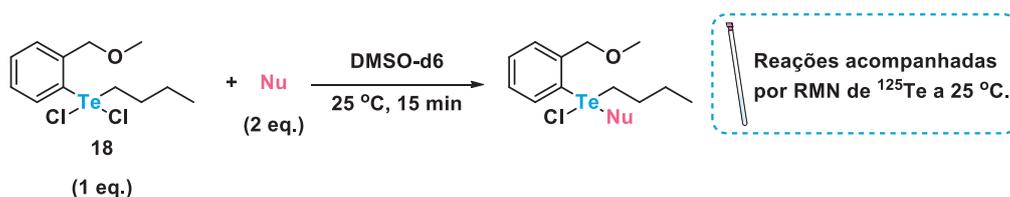
IVTF (cm⁻¹): 2958; 2931; 1435; 1201; 1085; 910; 756; 611.

3.2 ENSAIOS DE REATIVIDADE

3.2.1 AVALIAÇÃO DA REATIVIDADE DA TELURANA **18** COM DIFERENTES NUCLEÓFILOS

3.2.1.1 ACOMPANHAMENTO DAS REAÇÕES POR RMN DE ^{125}Te

Todos os espectros foram adquiridos com spin desligado, 512 scans e em uma temperatura constante de 25 °C. A concentração da telurana **18** após a adição de cada nucleófilo era de 0,043 mol L⁻¹ e, dos nucleófilos utilizados, de 0,087 mol L⁻¹. No experimento em que foi utilizado água destilada como nucleófilo, a concentração da telurana **18** após a adição do reagente era de 0,029 mol L⁻¹ e, de água, 18,52 mol L⁻¹.



Esquema 14: Ensaios de reatividade da telurana **18** com diferentes nucleófilos com os grupos tiol, hidroxila e amina em meio orgânico e monitorado por espectroscopia de RMN de ^{125}Te .

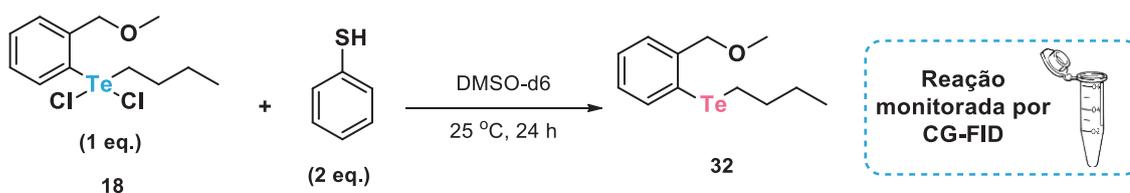
Em um tubo de RMN de 5 mm, foram adicionados uma solução da telurana **18** (10 mg – 0,026 mmol) em DMSO-d₆ (500 μL) e mais 2 equivalentes (0,053 mmol)* de um nucleófilo (**Tabela 1**) solubilizados em DMSO-d₆ (100 μL). Após 15 min, foi obtido um espectro de RMN de ^{125}Te para monitorar a reação. A janela espectral analisada foi de -50 a 1500 ppm. Para os nucleófilos cisteína e tiofenol, a reação também foi monitorada após 60 h.

Tabela 1: Nucleófilos utilizados nos experimentos de reatividade da telurana **18**.

Entrada	Nucleófilo	n (mmol)	v (mL)
1	Cisteína	0,053	
2	Serina	0,053	
3	Treonina	0,053	
4	Tiofenol	0,053	
5	<i>n</i> -Butanol	0,053	
6	Metanol	0,053	
7	<i>sec</i> -Butilamina	0,053	
8	<i>n</i> -Butilamina	0,053	
9	Tiofenol	0,053	
10	Água	16,67	300 μ L

*No caso da água, foi necessário a adição de excesso, totalizando 300 μ L (16,67 mmol) do nucleófilo.

3.2.1.2 ACOMPANHAMENTO DAS REAÇÕES POR CG-FID



Esquema 15: Ensaios de reatividade da telurana **18** com o tiofenol em meio orgânico e monitorado por CG-FID.

Preparo da solução de tiofenol e nitrobenzeno em DMSO-d₆ (Solução A): Em um frasco Eppendorf de 1,5 mL contendo DMSO-d₆ (500 μ L) foram adicionados tiofenol (30 mg – 0,29 mmol) e nitrobenzeno (32 mg – 0,26 mmol) (utilizado como padrão interno).

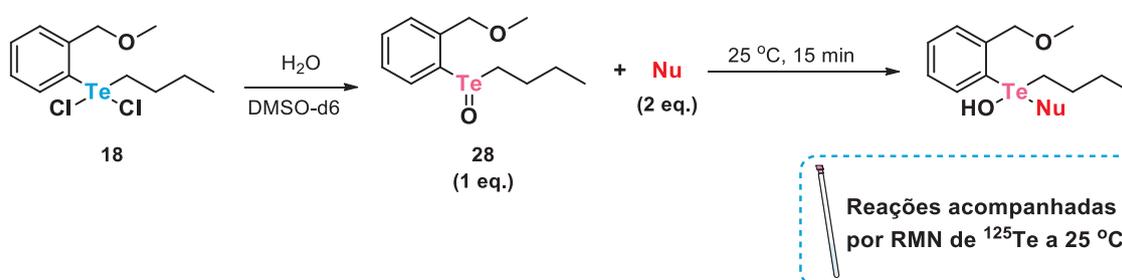
Preparo do meio reacional: Em um frasco Eppendorf de 1,5 mL contendo a telurana **18** (10 mg – 0,026 mmol) e DMSO-d₆ (500 µL), foi adicionada a Solução A (100 µL) e, após homogeneização do meio, o meio reacional ficou sob repouso.

A reação foi acompanhada por CG-FID ao longo de 24 h e foram retiradas alíquotas antes da adição do nucleófilo ao meio reacional e, em seguida, 30 s, 30 min, 1 h e 24 h após a adição. Antes da adição, a Solução A (100 µL) foi diluída em diclorometano (500 µL) (gerando uma solução de 10 mg mL⁻¹ de tiofenol/nitrobenzeno), gerando a solução B. Em seguida, a solução B (100 µL) foi diluída em diclorometano (900 µL) e essa solução foi usada para injeção.

Para o acompanhamento da reação após a adição de todos os reagentes, o meio reacional (100 µL) foi diluído em diclorometano (900 µL) e essa solução diluída foi usada para injeção no CG-FID. Todas as injeções foram feitas com uma seringa manual e o volume injetado foi de 1 µL.

Parâmetros utilizados: Coluna DB-1 (30 m x 0,25 mm x 0,25 mm); Split ratio: 1:25; Temperatura do injetor: 270 °C; Temperatura do detector: 270 °C; Sensibilidade FID-Linear R = 1; Velocidade linear constante: 25 cm s⁻¹; Rampa de temperatura: isoterma de 120 °C por 5 min, taxa de aquecimento de 25 °C min⁻¹ até 240 °C (por 15 min).

3.2.2 REATIVIDADE DO TELURÓXIDO **28** CONTRA DIFERENTES NUCLEÓFILOS



Esquema 16: Ensaios de reatividade do teluróxido **28** com diferentes nucleófilos com os grupos tiol, hidroxila e amina em meio orgânico e monitorado por espectroscopia de RMN de ¹²⁵Te.

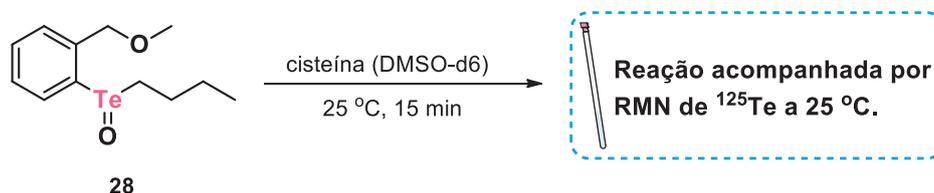
Em um tubo de RMN de 5 mm, foram adicionados uma solução da telurana **18** (10 mg – 0,026 mmol) dissolvida em DMSO-d₆ (500 μL) e água destilada (300 μL), de modo que a conversão da telurana para o teluróxido **28** fosse total. Após 15 min, foi obtido um espectro de RMN de ¹²⁵Te para monitorar a reação, confirmando a formação do teluróxido **28**. Em seguida, foi adicionado ao tubo de RMN uma solução de DMSO-d₆ (100 μL) e 2 equivalentes do nucleófilo de interesse (**Tabela 2**) e um novo espectro de RMN de ¹²⁵Te foi adquirido após 15 minutos da adição. A janela espectral analisada foi de -50 a 1500 ppm.

Tabela 2: Nucleófilos utilizados nos experimentos de reatividade do teluróxido **28**.

Entrada	Nucleófilo	n (mmol)
1	Cisteína	0,053
2	Serina	0,053
3	Treonina	0,053
4	<i>n</i> -Butilamina	0,053
5	Metanol	0,053

3.2.3 AVALIAÇÃO DA REATIVIDADE DA TELURANA 18 COM NUCLEÓFILOS COMPETITIVOS

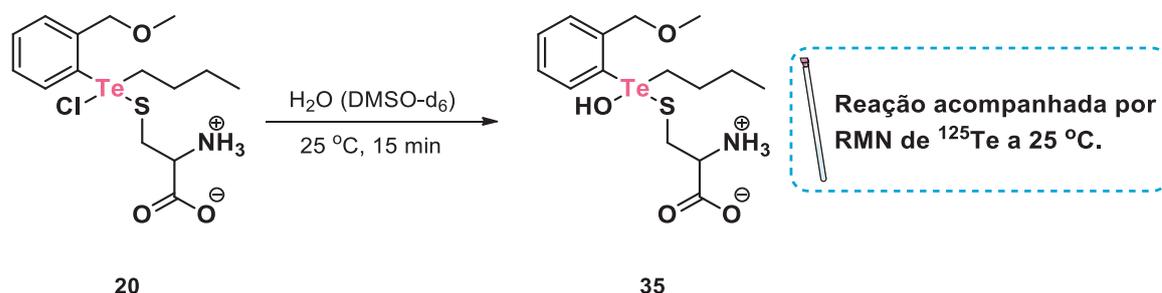
3.2.3.1 REATIVIDADE DO TELURÓXIDO 28 COM A CISTEÍNA



Esquema 17: Reatividade do teluróxido **28** com cisteína.

Ao tubo de RMN da entrada 8 da **Tabela 1**, foi adicionada cisteína (7 mg – 0,053 mmol) e, após 15 min de reação, foram obtidos espectros de RMN de ¹²⁵Te com uma janela espectral de -50 a 1500 ppm.

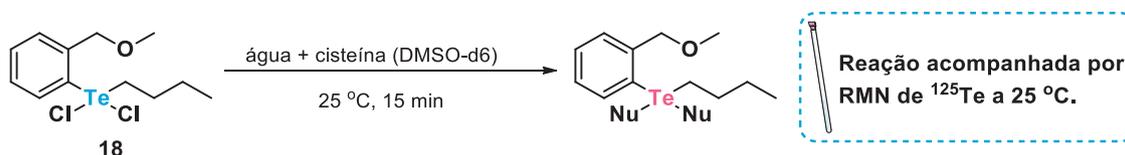
3.2.3.2 REATIVIDADE DA TELURANA 20 COM A ÁGUA



Esquema 18: Ensaio de reatividade da telurana **20** com a água.

Ao tubo de RMN da entrada 1 (**Tabela 1**), foi adicionada água (300 μL – 16,67 mmol) de água e, após 15 min de reação, foram obtidos espectros de RMN de ^{125}Te com uma janela espectral de -50 a 1500 ppm.

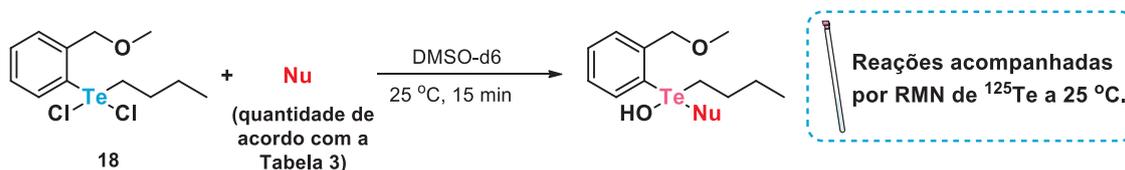
3.2.3.3 COMPETIÇÃO ENTRE OS NUCLEÓFIOS ÁGUA E CISTEÍNA



Esquema 19: Ensaio de reatividade da telurana **18** com dois nucleófilos competitivos (água e cisteína) em DMSO-d_6 a 25 °C.

Em um tubo de RMN de 5 mm contendo a telurana **18** (10 mg – 0,026 mmol) diluída em DMSO-d_6 (500 μL), foi adicionado uma solução contendo água (300 μL) e cisteína (7 mg – 0,053 mmol) em DMSO-d_6 (100 μL). Após 15 minutos de reação, foram obtidos espectros de RMN de ^{125}Te , com janelas espectrais de -50 a 1500 ppm.

3.2.4 INFLUÊNCIA DA CONCENTRAÇÃO DE CISTEÍNA NA REAÇÃO ENTRE A TELURANA 18 E A CISTEÍNA



Esquema 20: Experimento para analisar a influência da concentração de nucleófilo na reação entre a cisteína e a telurana **18**.

Em um tubo de RMN de 5 mm contendo a telurana **18** (10 mg – 0,026 mmol) diluída em DMSO- d_6 (500 μL), foi adicionado uma solução de cisteína (quantidade de acordo com a **Tabela 3**) diluída em DMSO- d_6 (100 μL). Após 15 min da adição do nucleófilo, foram adquiridos espectros de RMN de ^{125}Te , com janelas espectrais de -50 a 1500 ppm.

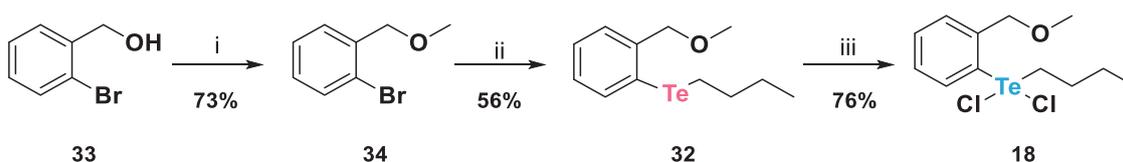
Tabela 3: Nucleófilos utilizados nos experimentos de reatividade da telurana **18** com diferentes concentrações de cisteína.

Entrada	Equivalentes de cisteína	n (mmol)
1	0,50	0,013
2	0,75	0,020
3	1	0,026
4	2	0,053
5	4	0,106
6	6	0,159

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

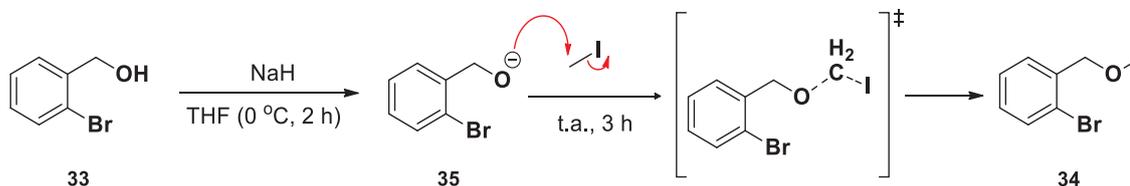
4.1 SÍNTESE DA ORGANOTELURANA 18

A organotelurana **18** foi sintetizada em três etapas (**Esquema 21**). Na etapa *i*, o álcool 2-bromobenzílico (**33**) foi desprotonado com hidreto de sódio e o alcóxido correspondente foi capturado com iodeto de metila levando ao éter **34** com rendimento isolado de 73%. O telúrio foi inserido na segunda etapa da rota sintética, via reação de troca bromo-lítio seguida da adição do ditelureto de dibutila levando ao telureto **32** que foi obtido um rendimento isolado de 56%. Por fim, o telureto foi oxidado à telurana **18** em reação com cloreto de sulfurila, com rendimento isolado de 76%.



Esquema 21: Rota sintética da telurana **18**. Etapa *i*): 1) NaH (THF, 0 °C, 1 h); 2) MeI (t.a., 2 h). Etapa *ii*) 1) *n*BuLi (THF, -78 °C, 30 min); 2) BuTeTeBu (t.a., 3 h). *iii*) SO₂Cl₂ (hexano, t.a., 20 min).

Na reação de O-metilação, a primeira etapa do mecanismo é a formação do alcóxido **35** a partir da desprotonação do álcool **33** com o NaH. Em seguida, o alcóxido formado *in situ* é capturado pelo iodeto de metila, formando o éter **34** a partir de uma reação de substituição nucleofílica bimolecula, S_N2 (**Esquema 22**).

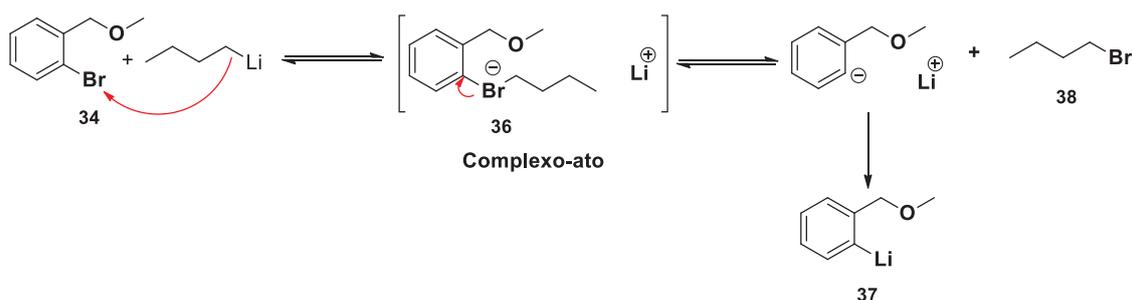


Esquema 22: Reação de O-metilação do álcool **33** utilizando NaH para formação *in situ* do alcóxido **35**, que é então capturado pelo iodeto de metila para síntese do éter **34**.

O método escolhido para a inserção do telúrio no anel aromático foi o de troca bromo-lítio, seguido da inserção de um telúrio ligado à uma butila ao anel aromático, técnica já comumente utilizada na síntese de organocalcogenetos.⁷⁹ Para a reação de

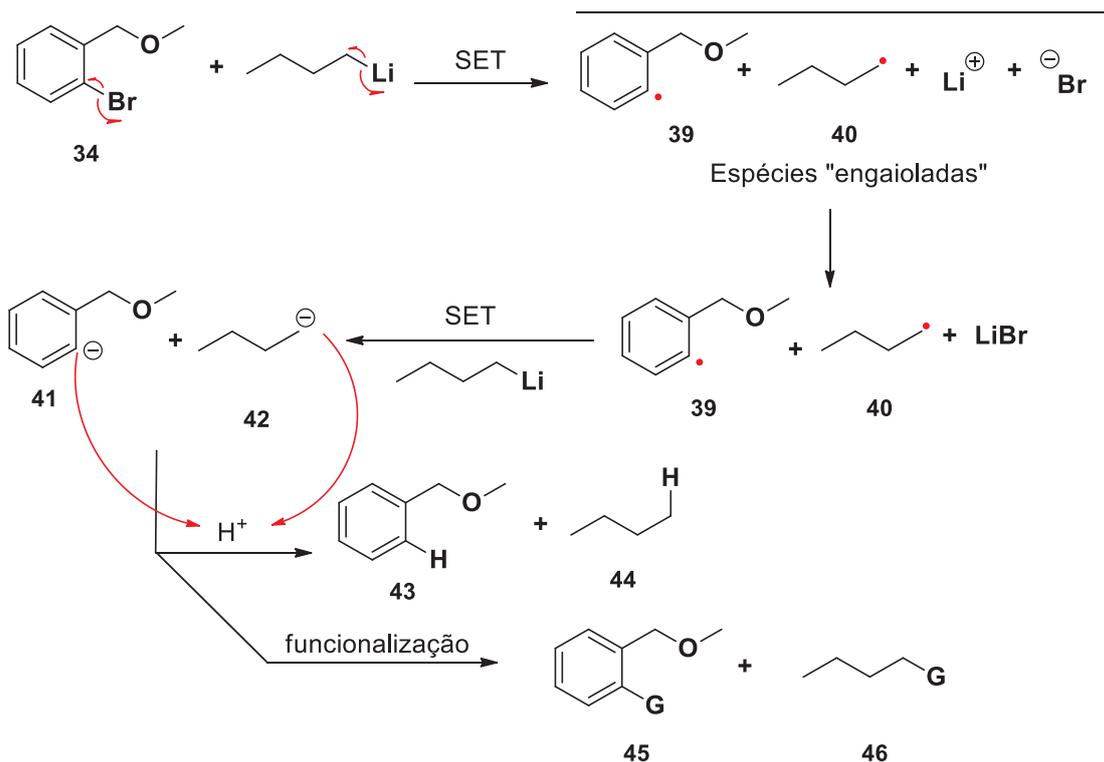
troca metal-halogênio o mecanismo não é completamente conhecido, mas a literatura apresenta algumas propostas: ataque nucleofílico no halogênio, modelo de estado de transição com quatro centros ou um mecanismo radicalar.⁸⁰

Segundo o mecanismo via ataque nucleofílico, proposto por Sunthakar e Gilman em 1951, o carbono do organolítio ataca o halogênio do composto orgânico halogenado, neste caso o composto bromado **34**, em um ataque do tipo *X-fílico*, proposto em um trabalho distinto por Zefirov e Makhonkov⁸¹ e formando um carbânion, que se liga ao átomo de lítio. Nessa proposta, é formado um complexo intermediário, nomeado de *complexo-ato* por Wittig e Schollkopf em 1958 (**Esquema 23**).^{80,82} Nesse mecanismo, apenas a troca bromo-lítio é abordada, sendo a funcionalização (inserção do telúrio) uma etapa seguinte à formação do organolítio **37**.



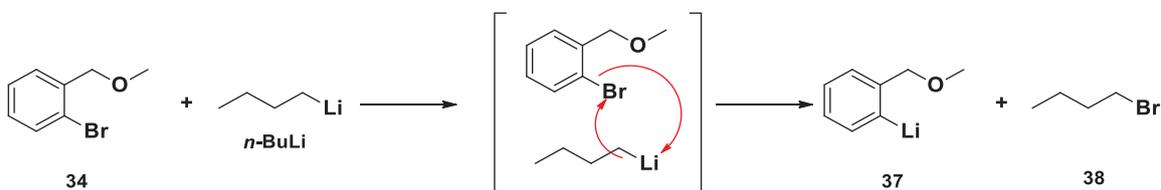
Esquema 23: Proposta de mecanismo de ataque nucleofílico para a formação do organolítio **37**, usado para a síntese do telureto **32**. Nesse mecanismo, é formado um complexo intermediário em que o halogênio é carregado negativamente ao ficar ligado às duas cadeias carbônicas e o lítio neutraliza a espécie com uma carga positiva.

Outra proposta relatada na literatura para as reações de troca metal-halogênio é o radicalar, proposto em 1956 por Bryce-Smith.⁸³ Nesse mecanismo, a reação é iniciada com uma transferência de um elétron (do inglês *single-electron transfer* - SET). Após a transferência, os radicais **39** e **40** seriam formados e então reagiriam com um segundo equivalente do organolítio via nova reação do tipo SET formando os ânions **41** e **42**. A adição de espécies doadoras de prótons levaria aos compostos **43** e **44**, ou alternativamente, a adição de espécie eletrofílicas (como o ditelureto de dibutila), levaria aos produtos funcionalizados **45** e **46**, como apresentado no **Esquema 24**.^{74,80}



Esquema 24: Proposta de reação radicalar para a troca bromo-lítio, com a formação de espécies orgânicas nucleofílicas que reagem com espécies eletrofílicas, como o ditelureto de dibutila para formação de compostos orgânicos contendo Te.

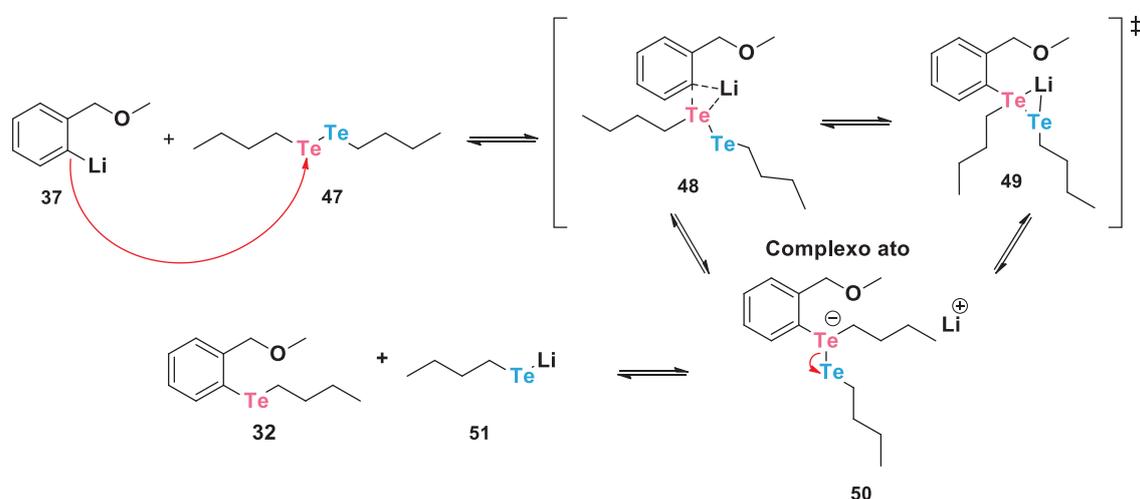
No modelo de estado de transição de quatro centros, proposto por Wakefield em 1975, a reação acontece a partir de um mecanismo concertado e os ligantes são trocados de acordo com **Esquema 25**.⁸⁰ No entanto, Rogers e Houk, em 1982, relataram que os dados cinéticos obtidos para a reação entre *n*-BuLi com bromobenzenos substituídos não condizem com uma reação concertada, descreditando esse mecanismo.⁸⁴



Esquema 25: Mecanismo com estado de transição de quatro centros proposto para a reação de troca bromo-lítio prévia à inserção do Te no anel aromático. Nesse modelo, as novas ligações C-Li e C-Br são formadas simultaneamente num mecanismo concertado, formando o organólítio 37.

Após a formação do organolítio **37**/ânion **41**, o telúrio é inserido, então ao anel aromático. No entanto, não há consenso acerca do mecanismo dessa reação e apenas uma proposta de mecanismo pode ser encontrada na literatura.⁸⁵

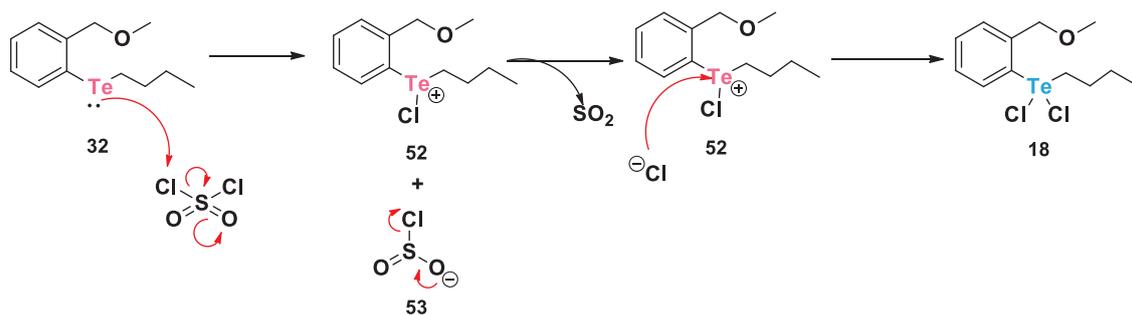
Baseado no mecanismo proposto por Reich e colaboradores em 1992 para a reação entre o fenillítio e o telureto de difenila, a síntese do telureto **32**, representada no **Esquema 26**, aconteceria por meio do ataque do organolítio (**37**) a um eletrófilo contendo telúrio, como o ditelureto de dibutila (**47**), formando um complexo-ato com telúrio hipervalente, que levaria a formação de um telureto (**32**) e um telurolato de lítio (**51**).⁸⁵



Esquema 26: Mecanismo de inserção de telúrio ao organolítio **37**, utilizando ditelureto de dibutila como eletrófilo para a formação do complexo-ato, levando ao telureto **32**.

A oxidação de teluretos para a formação de haletos de compostos orgânicos de Te(IV) utilizando cloreto de sulfurila (SO₂Cl₂)⁸⁶, bromo molecular (Br₂)⁸⁷, fluoreto de xenônio (XeF) ou iodo molecular (I₂) como fonte de seus respectivos halogênios já é consolidada na literatura, tendo inúmeros trabalhos relatando a síntese de compostos hipervalentes de telúrio halogenados.⁸⁸

A reação se inicia com o ataque do telureto **32** ao cloreto de sulfurila, abstraindo um cloro do SO₂Cl₂ e gerando o cátion **52** e o ânion **53**, que libera um átomo de cloro em seguida para a formação de dióxido de enxofre (SO₂) e de um íon cloreto. O íon gerado, então, ataca a espécie **52**, terminando então o processo de oxidação do Te(II) para Te(IV) e a síntese de telurana **18** (**Esquema 27**).⁴⁴



Esquema 27: Mecanismo de oxidação de teluretos às teluranas utilizando SO_2Cl_2 como agente oxidante. Nesse mecanismo, o par de elétrons do Te ataca um dos átomos de cloro do cloreto de sulfúrico, que em seguida libera um íon cloreto, formando SO_2 . O íon cloreto liberado ataca a espécie **52**, terminando o processo de oxidação.

4.2 CARACTERIZAÇÃO ESPECTROSCÓPICA DOS COMPOSTOS

No espectro de RMN de ^1H do 1-bromo-metoximetilbenzeno (**34**) (**Figura 24**), foram observados os sinais característicos para a molécula já descritos na literatura⁸⁹ – simpletos em $\delta_{\text{H}1} = 3,46$ com integral relativa para 3 hidrogênios e em $\delta_{\text{H}3} = 4,52$ com integral relativa para 2 hidrogênios atribuídos, respectivamente, aos hidrogênios das posições 1 e 3, além dos multipletos em $\delta_{\text{H}5} = 7,15$, $\delta_{\text{H}6} = 7,31$, $\delta_{\text{H}7} = 7,44$ e $\delta_{\text{H}8} = 7,52$ atribuídos aos hidrogênios do anel aromático.

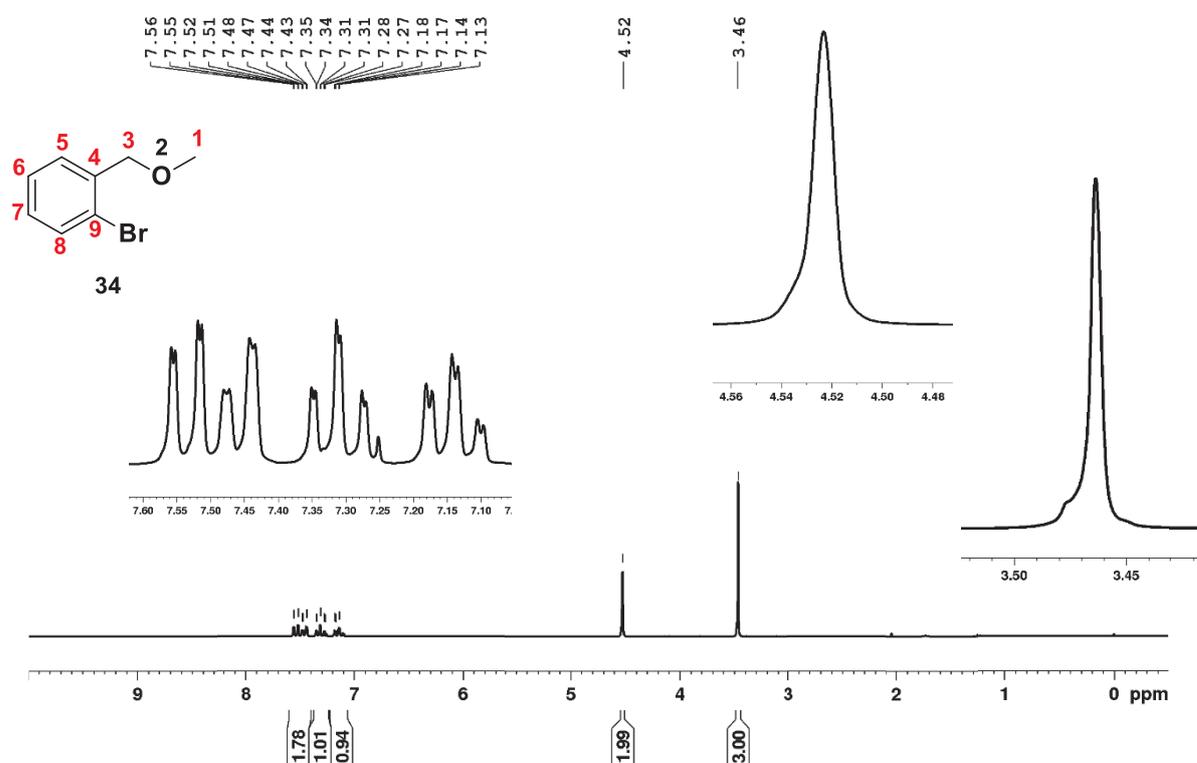


Figura 24: Espectro de RMN de ^1H do 2-bromo-metoximetilbenzeno (**34**) (CDCl_3 , 200 MHz, TMS).

No espectro de RMN de ^{13}C do composto **34** (**Figura 25**), também foram observados apenas os sinais já relatados⁸⁹ em $\delta_{\text{C}1} = 58,6$ e $\delta_{\text{C}3} = 73,9$ atribuídos para os carbonos das posições 1 e 3, respectivamente. Também, foram obtidos sinais em $\delta_{\text{C}6} = 122,7$, $\delta_{\text{C}7} = 127,4$, $\delta_{\text{C}8} = 128,9$, $\delta_{\text{C}5} = 128,9$, $\delta_{\text{C}4} = 132,5$ e $\delta_{\text{C}9} = 137,6$, atribuídos aos seis carbonos do anel aromático da molécula. A síntese do composto também foi confirmada por FTIR (**Apêndice 1 – Figura 59**) e as bandas observadas estão de acordo com o já observado na literatura.⁷⁴

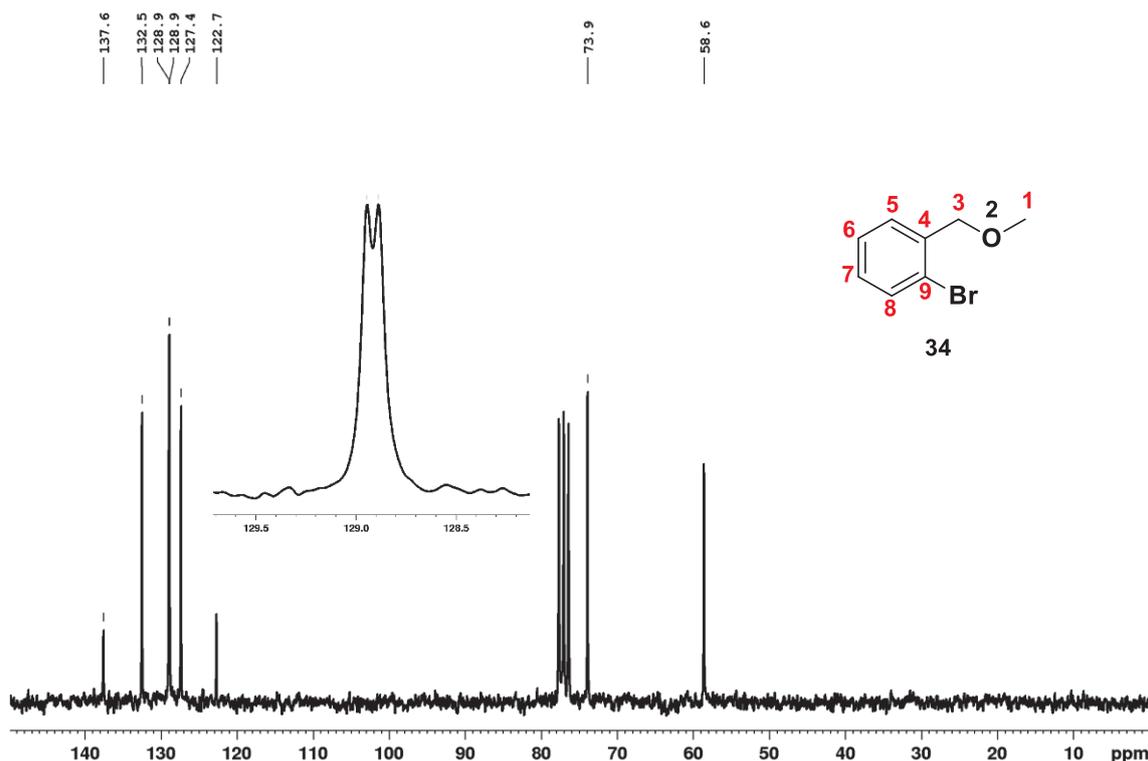


Figura 25: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ do 2-bromo-metoximetilbenzeno (**34**) (CDCl_3 , 50 MHz, TMS).

O segundo composto orgânico sintetizado foi o 1-(butiltelanyl)-2-metoximetilbenzeno (**32**). Na região dos alifáticos do espectro de ^1H (**Figura 26**) do telureto **32**, os multipletos em $\delta_{\text{H}1} = 0,91$ (integral relativa para 3 hidrogênios), $\delta_{\text{H}2} = 1,41$ (integral relativa para 2 hidrogênios), $\delta_{\text{H}3} = 1,78$ (integral relativa para 2 hidrogênios) e $\delta_{\text{H}4} = 2,86$ (integral relativa para 2 hidrogênios) foram atribuídos aos hidrogênios das posições 1, 2, 3 e 4, respectivamente.

O simpleto em $\delta_{\text{H}14} = 3,37$ com integral relativa para 3 hidrogênios foi atribuído aos hidrogênios da metila da posição 14 e o simpleto em $\delta_{\text{H}12} = 4,48$ com integral relativa para 2 hidrogênios foi atribuído aos hidrogênios benzílicos da posição 12. Na região dos aromáticos, foram observados multipletos em $\delta_{\text{H}7} = 7,14$, $\delta_{\text{H}8,9} = 7,28$ e $\delta_{\text{H}10} = 7,68$, atribuídos aos hidrogênios das posições 7, 8, 9 e 10. Os espectros obtidos estão de acordo com o que já foi observado na literatura para a síntese desse composto.⁷⁴

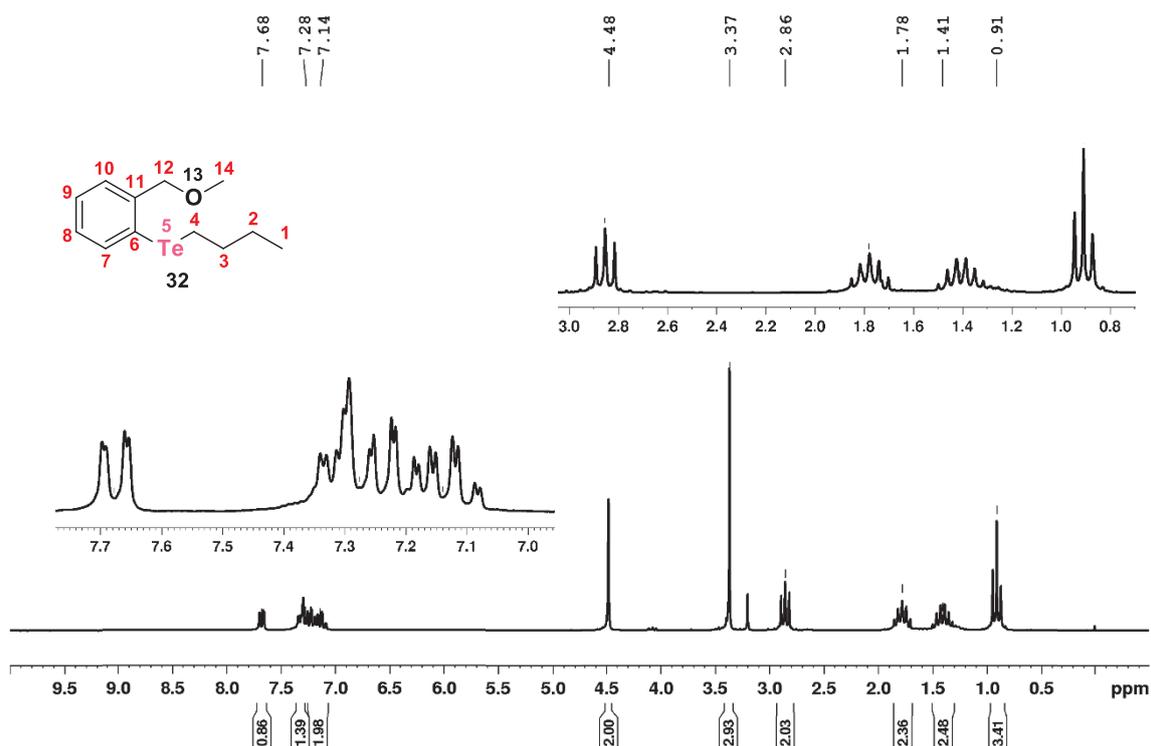


Figura 26: Espectro de RMN de ^1H do 1-(butiltelanil)-2-metoximetilbenzeno (**32**) (CDCl_3 , 200 MHz, TMS).

Na região dos alifáticos do espectro de RMN de ^{13}C (**Figura 27**), do 2-(butiltelanil)-1-metoximetilbenzeno (**32**) foram observados 4 sinais localizados em $\delta_{\text{C}4} = 7,7$, $\delta_{\text{C}1} = 13,5$, $\delta_{\text{C}2} = 25,3$ e $\delta_{\text{C}3} = 33,6$, que foram atribuídos aos carbonos das posições 4, 1, 2 e 3, respectivamente. Em $\delta_{\text{C}12} = 57,7$ e $\delta_{\text{C}14} = 78$ foram observados dois sinais atribuídos aos carbonos das posições 12 e 14. Os sinais em $\delta_{\text{C}6} = 116,8$, $\delta_{\text{C}7} = 127$, $\delta_{\text{C}8} = 128,5$, $\delta_{\text{C}9} = 128,6$, $\delta_{\text{C}10} = 136,6$ e $\delta_{\text{C}11} = 141,6$ foram atribuídos, respectivamente, aos carbonos das posições 6, 7, 8, 9, 10 e 11 do anel aromático.

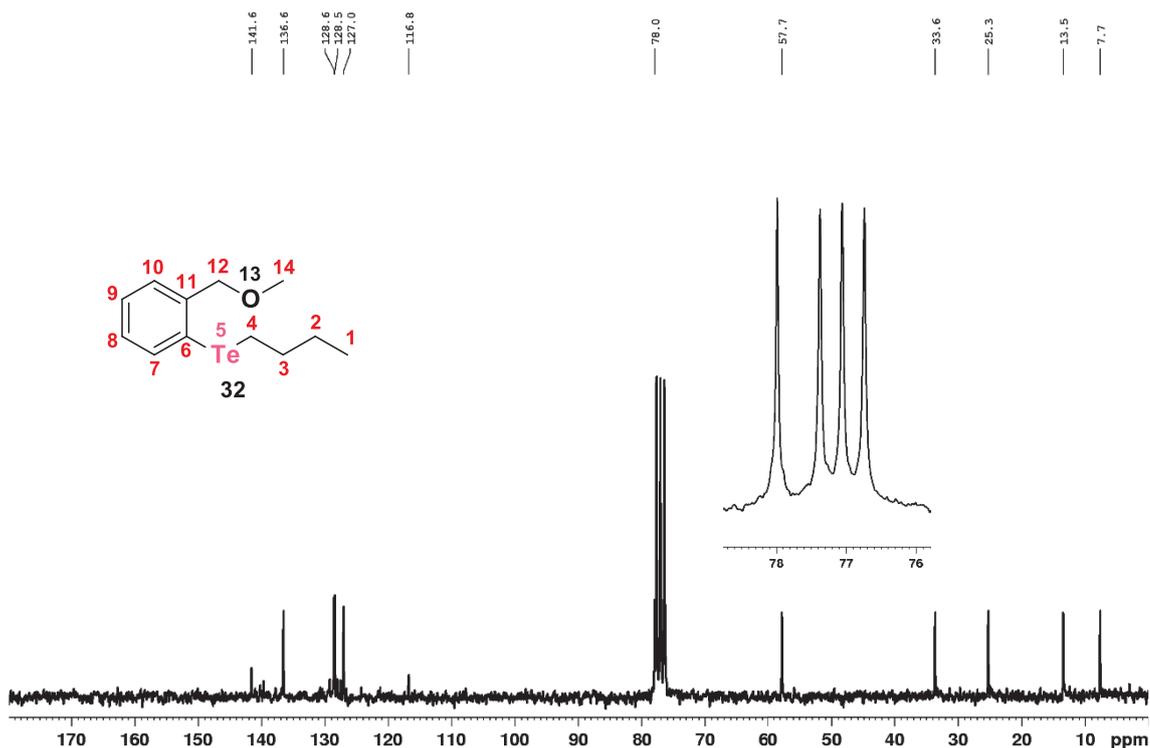


Figura 27: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ do 2-(butiltelanyl)-(metoximetil)benzeno (**32**) (CDCl_3 , TMS, 50 MHz).

No espectro de RMN de ^{125}Te do telureto **32** (**Figura 28**), apenas um sinal em $\delta_{\text{Te}} = 367$ foi observado, referente ao telúrio na posição 5. Todos os sinais nos espectros obtidos estão em conformidade com a literatura, confirmando a síntese do composto. O espectro no IV do telureto **32** (**Apêndice 1 – Figura 60**) também apresentou bandas que estão de acordo com a literatura.⁷⁴

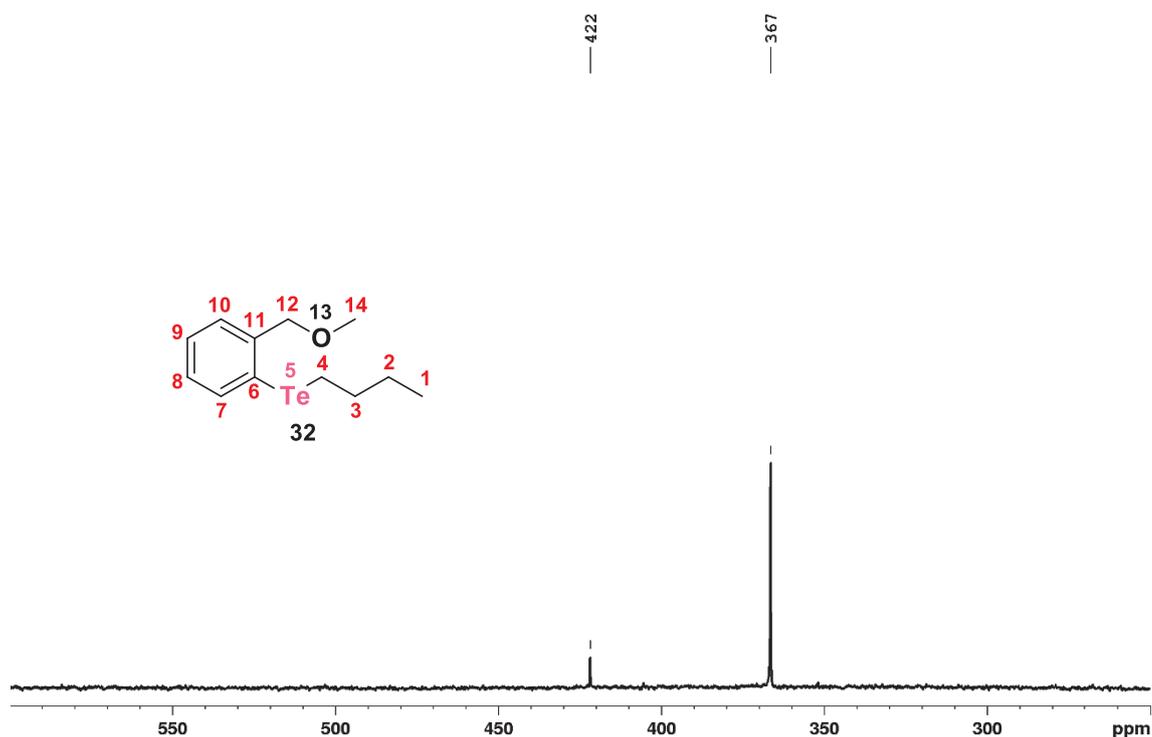


Figura 28: Espectro de RMN de ^{125}Te do 2-(butiltelanil)-metoximetilbenzeno (CDCl_3 , PhTeTePh , 126,2 MHz).

No espectro de RMN de ^1H do 1-[butil(dicloro)- λ^4 -telanil]-2-(metoximetil)benzeno (**18**) (**Figura 29**) foi observado a mesma quantidade de sinais em relação ao material de partida (Composto **32**), mas com deslocamentos químicos diferentes. Em particular, o sinal atribuído aos hidrogênios da posição 4 no espectro de RMN de ^1H do material de partida (**Figura 26**) apresentou um deslocamento químico de 2,87 ppm e, após a inserção de dois cloros na molécula, o tripleto atribuído a esses mesmos hidrogênios foi observado em $\delta_{\text{H}4} = 3,59$.

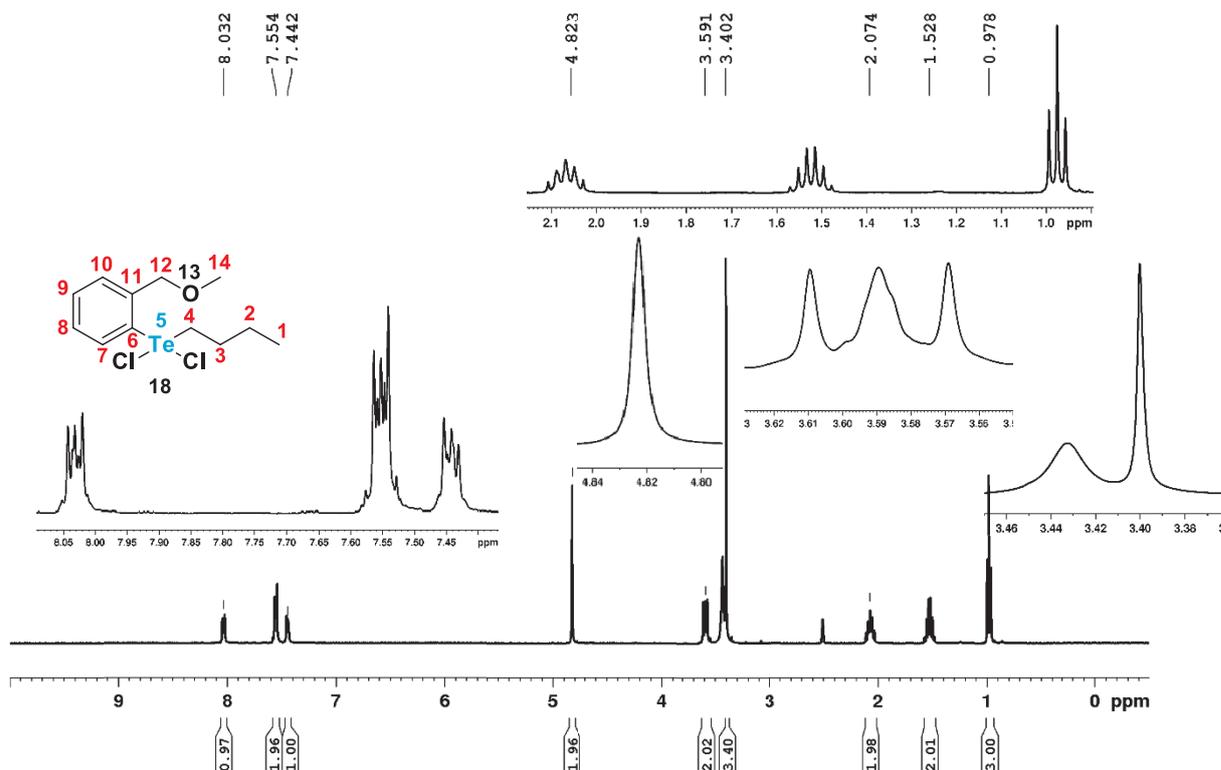


Figura 29: Espectro de RMN de ^1H da telurana **18** (CDCl₃, 400 MHz, TMS).

Essa mudança no deslocamento químico é resultado do efeito de desblindagem que os átomos de cloro exercem sobre o telúrio, deixando o átomo mais deficiente em elétrons e, conseqüentemente, desblindando os hidrogênios vizinhos, fazendo com que o sinal apareça em um deslocamento químico maior (**Figura 30**).^{74,90} Nos outros sinais, não foram observadas mudanças significativas nos respectivos deslocamentos químicos.

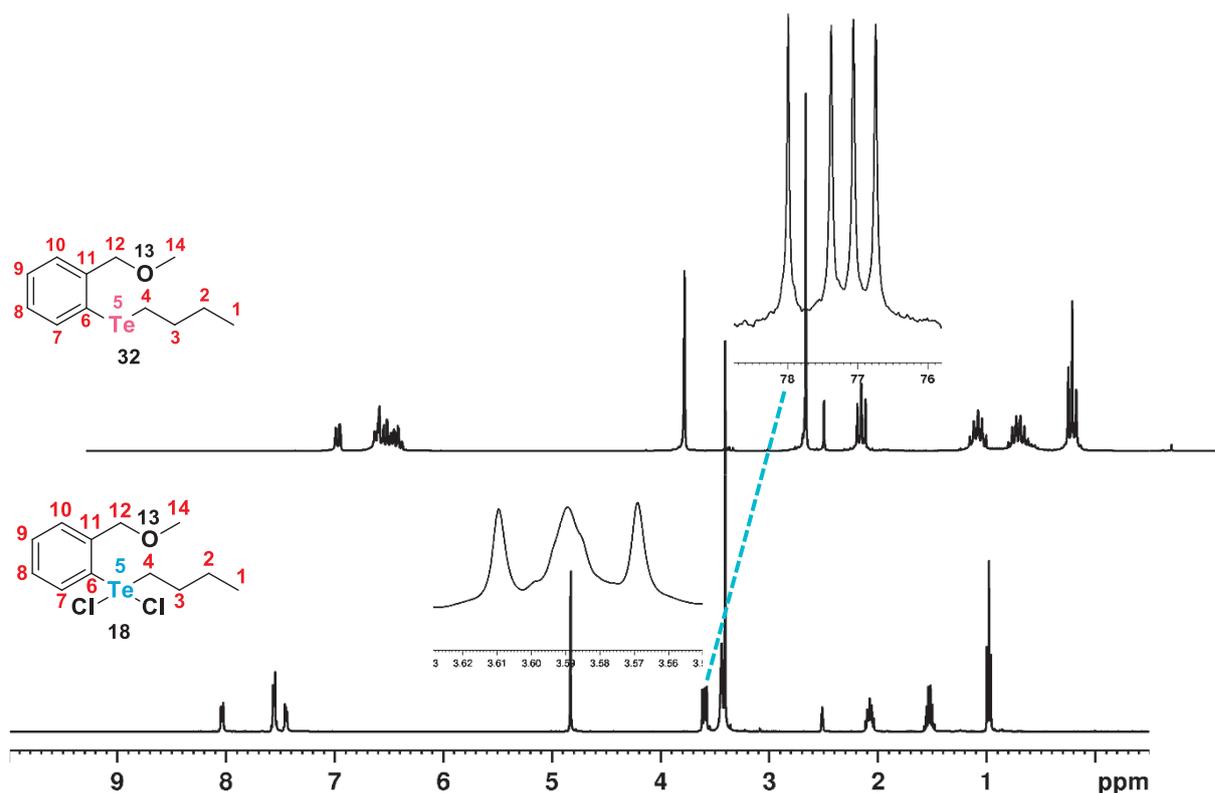


Figura 30: Comparação entre os espectros de RMN de ^1H da telurana **18** e o telureto **32**.

Dessa forma, no espectro de RMN de ^1H da telurana **18** (**Figura 29**), o tripleto em $\delta_{\text{H}1} = 0,98$ com integral para 3 hidrogênios ($^3J = 7,3$ Hz), os multipletos em $\delta_{\text{H}2} = 1,52$ e em $\delta_{\text{H}3} = 2,07$, ambos com integral relativa para 2 hidrogênios foram atribuídos aos hidrogênios das posições 2 e 3, respectivamente. O simpleto em $\delta_{\text{H}13} = 3,40$ com integral relativa para 3 hidrogênios e o multipletos em $\delta_{\text{H}6} = 3,59$ com integral relativa para 2 foram atribuídos, nessa ordem, aos hidrogênios das posições 13 e 6. Em $\delta_{\text{H}10} = 7,44$, $\delta_{\text{H}8,9} = 7,55$, $\delta_{\text{H}7} = 8,03$ foram observados multipletos com integrais relativas somadas para 4 hidrogênios, atribuídos aos hidrogênios das posições 7, 8, 9 e 10.

No espectro de RMN de ^{13}C da telurana **18**, assim como no espectro de RMN de ^1H do mesmo composto, foi observada a mesma quantidade de sinais em relação ao espectro de ^{13}C do material de partida (**32**) (**Figura 27**). No entanto, a inserção dos cloros também afetou a blindagem do carbono da posição quatro (**Figura 31**).

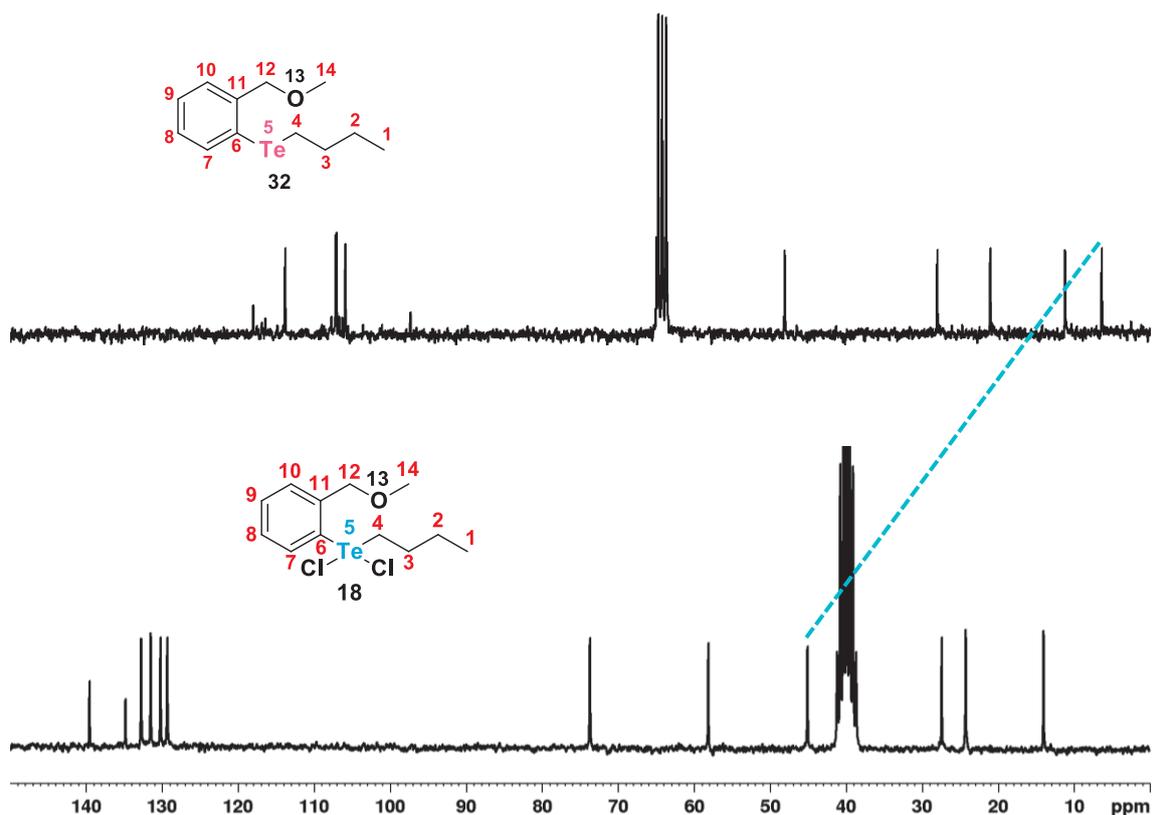


Figura 31: Comparação entre os espectros de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ da telurana **18** e o telureto **32**.

No espectro de RMN de ^{13}C do material de partida (**32**), o sinal em $\delta_{\text{C}4} = 7,6$ foi atribuído ao carbono da posição 4. Após a reação de oxidação do Te, esse sinal não foi mais observado no espectro de RMN de ^{13}C (**Figura 32**), em compensação, um novo sinal em $\delta_{\text{C}4} = 45,1$ foi observado, sendo este atribuído ao carbono 4. Outros três sinais foram observados em deslocamentos químicos mais baixos, localizados em $\delta_{\text{C}1} = 14$, $\delta_{\text{C}2} = 24,3$ e $\delta_{\text{C}3} = 27,4$ e foram, respectivamente, atribuídos aos carbonos das posições 1, 2 e 3 e, em $\delta_{\text{C}12} = 58,1$ ppm, foi observado um sinal atribuído ao carbono benzílico (posição 12).

Além do carbono 4 da telurana **18** e do material de partida (**32**), o carbono da posição 6 também sofreu o efeito de desblindagem proporcionado pela inserção dos dois átomos de cloro na molécula. O sinal em $\delta_{\text{C}6} = 116,8$ do espectro de RMN de ^{13}C do composto **32** (**Figura 27**), atribuído ao carbono da posição 6 não foi observado no espectro de RMN de ^{13}C do produto (**Figura 32**), sendo substituído por um novo sinal em $\delta_{\text{C}6} = 134,9$ (atribuído ao carbono da posição 6). Por também estar distanciado por poucas ligações dos cloros, esse carbono também apresentou um deslocamento químico muito maior do que o observado no material de partida (**32**).^{74,90}

Em $\delta_{C8} = 129,3$ foi observado um sinal atribuído ao carbono 8, em $\delta_{C7} = 130,2$ e $\delta_{C9} = 131,5$ foram observados os sinais atribuídos aos carbonos 7 e 9, em $\delta_{C10} = 132,8$ o sinal atribuído ao carbono 10 e, por fim, em $\delta_{C11} = 139,6$ ppm, o sinal atribuído ao carbono 11.

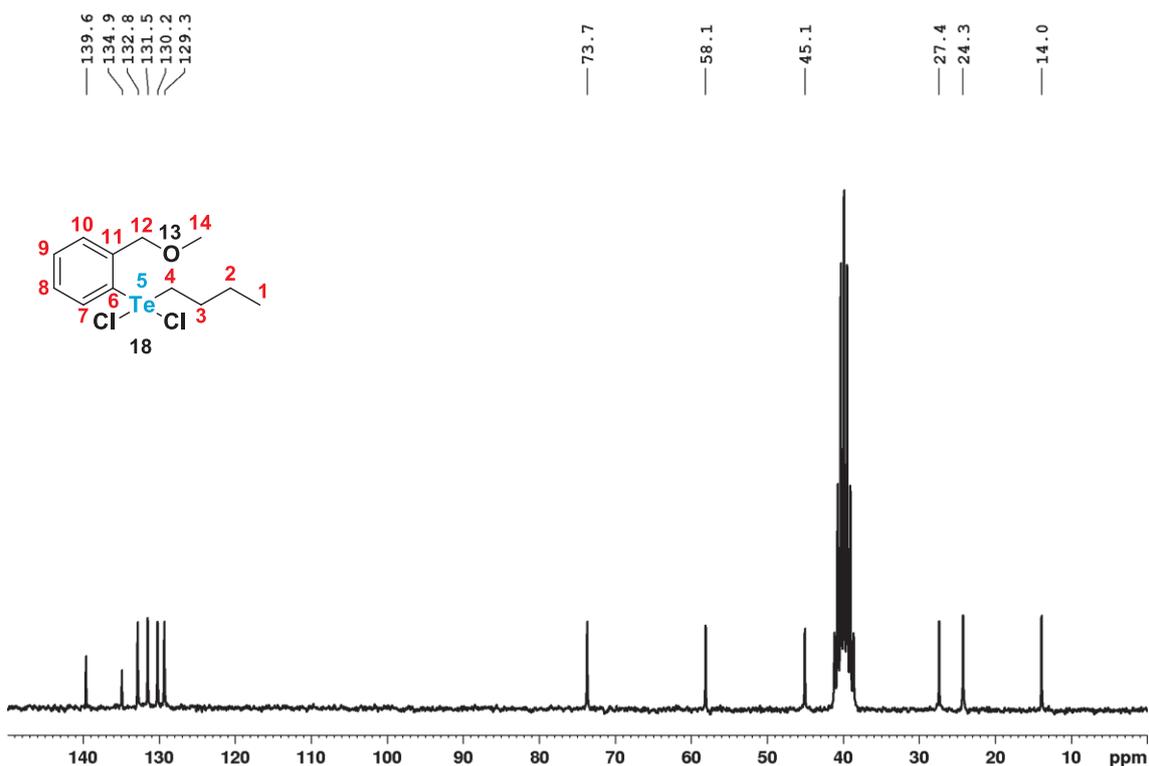


Figura 32: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ da telurana **18** ($\text{DMSO-}d_6$, 50 MHz).

O espectro de RMN de ^{125}Te da telurana **18** (**Figura 33**) apresentou um sinal em $\delta_{\text{Te}} = 935$, assim como esperado do composto, de acordo com a literatura consultada para espectros de RMN de ^{125}Te para teluranas, em específico o 2-[butil(dicloro)- λ^4 -telanyl]-1-metoximetilbenzeno.⁷⁴

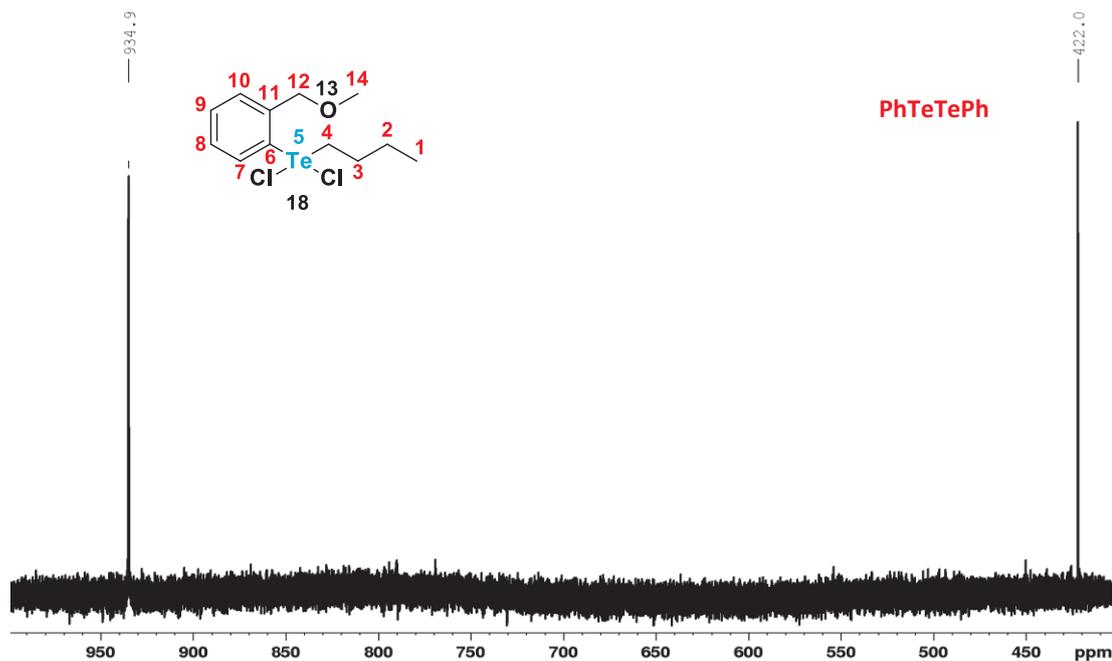


Figura 33: Espectro de RMN de ^{125}Te do 1-[butil(dicloro)- λ^4 -telaniil]-2(metoximetil)benzeno (**18**) (DMSO- d_6 , 126,2 MHz, PhTeTePh).

A telurana **18** também foi caracterizada por meio da análise de espectrometria no infravermelho com transformada de Fourier em pastilha de KBr. No espectro obtido (**Figura 34**), foram observadas bandas em 2957 e 2868 cm^{-1} atribuídas aos estiramentos assimétrico e simétrico, respectivamente, das ligações entre carbono e hidrogênio de grupos metila na molécula. Em aproximadamente 2930 cm^{-1} , uma banda de estiramento assimétrico de ligações carbono-hidrogênio de grupos metilênicos foi observada e, em 1202 cm^{-1} , uma outra banda atribuída ao estiramento de ligações simples entre carbonos. Uma banda de estiramento atribuída à ligação entre carbono e oxigênio da molécula foi observada em 1084 cm^{-1} .

Em 1462 cm^{-1} e 1435 cm^{-1} foram observadas duas bandas de estiramento de ligações duplas entre carbonos de anéis aromáticos e, em 908 cm^{-1} , uma banda forte característica de padrão de substituição *orto*. Espectro no infravermelho do composto **18**.

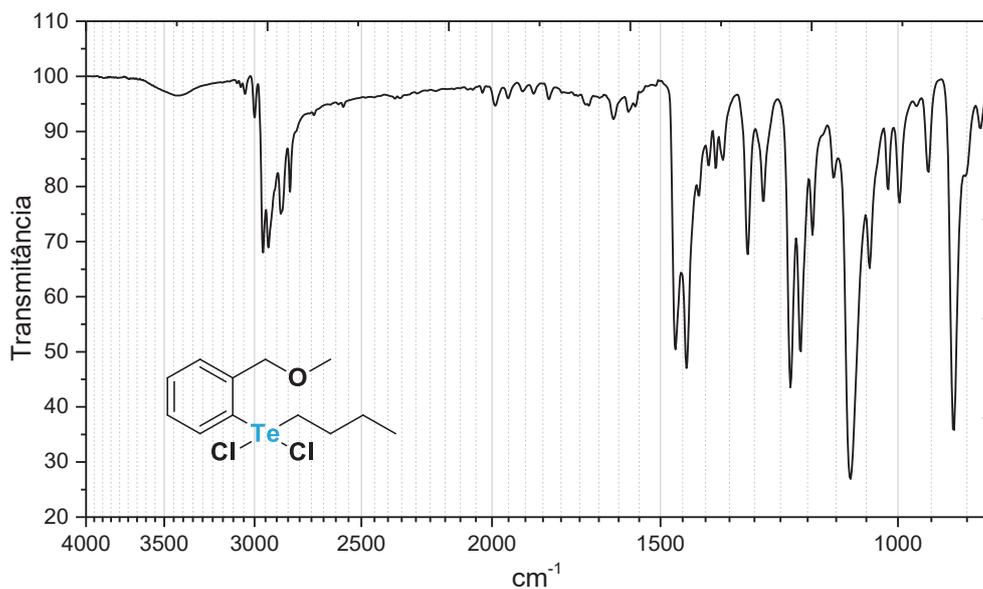
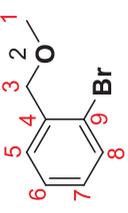


Figura 34: Espectro no infravermelho do composto **15**.

Assim, a síntese da telurana **18** também pode ser confirmada através das técnicas utilizadas, que geraram resultados de acordo com o já relatado na literatura para esse composto.⁷⁴

Os deslocamentos químicos dos espectros de RMN de ¹H, ¹³C{¹H} e ¹²⁵Te dos compostos sintetizados foram todos compilados na **Tabela 4**.

Tabela 4: Dados de RMN de ^1H , $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ e ^{125}Te dos compostos sintetizados.

Composto	Posição													
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	14	
	$^1\text{H}^a$	0,98 t (7,3)	2,07 m	3,59 t (8,0)	-	-	8,03 m	7,55 m	7,55 m	7,44 m	-	4,80 s	3,40 s	
	$^{13}\text{C}^b$	14,1	24,3	27,4	45,1	-	139,6	132,8	130,2	129,3	131,5	73,9	58,3	
	$^{125}\text{Te}^c$	-	-	-	-	937	-	-	-	-	-	-	-	-
	$^1\text{H}^a$	0,91 m	1,41 m	1,78 m	2,86 m	-	-	7,14 m	7,28 m	7,28 m	-	4,48 s	3,37 s	
	$^{13}\text{C}^b$	13,5	25,3	33,6	7,7	-	116,8	127,0	128,5	128,6	136,6	78,0	57,7	
	$^{125}\text{Te}^c$	-	-	-	-	366	-	-	-	-	-	-	-	-
	$^1\text{H}^d$	3,47 s	-	4,53 s	-	7,14 m	7,31 m	7,44 m	7,52 m	-	-	-	-	
	$^{13}\text{C}^e$	58,6	-	73,9	132,5	128,9	122,7	127,4	128,9	137,4	-	-	-	
	$^{125}\text{Te}^c$	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	

a = 400 MHz; b = 100 MHz; c = 126,2 MHz; d = 200 MHz; e = 50 MHz; t = tripleto, m = multiplete, s = simpleto.

4.3 ENSAIOS DE REATIVIDADE

Nas seções 4.3.1 e 4.3.2, serão discutidas a reatividade da telurana **18** e do teluróxido **28** com os nucleófilos propostos nos objetivos – cisteína, treonina, serina, *n*-butilamina, *s*-butilamina, *n*-butanol, metanol e água.

Os ensaios foram realizados em meio orgânico, utilizando DMSO- d_6 como solvente e foram utilizados 2 equivalentes de cada nucleófilo para um equivalente em relação à telurana. Ainda, nos experimentos com a cisteína, foram feitos ensaios utilizando 0,5, 0,75, 1, 2, 4 e 6 equivalentes de nucleófilo para cada equivalente de telurana, visando uma maior compreensão dessa reação.

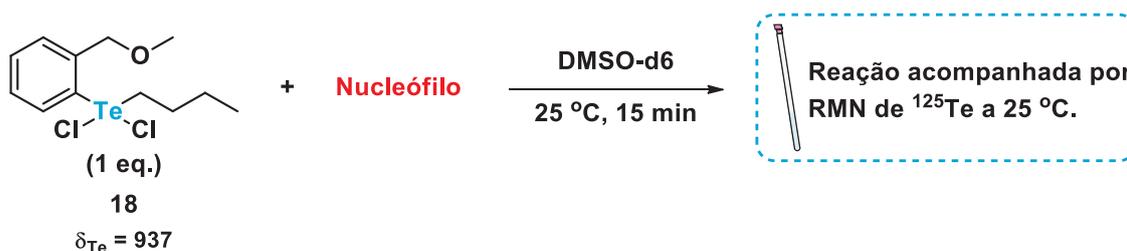
Também foram realizados ensaios em uma mistura de meio aquoso e orgânico, utilizando DMSO- d_6 e água como solvente.

Após a avaliação da reatividade da telurana **18** contra diferentes nucleófilos e a determinação desse composto como precursor do teluróxido **28**, foi estudada a reatividade do composto **28** contra diferentes nucleófilos.

As identidades dos produtos formados nos ensaios de reatividade não serão discutidas nessa seção. Esse tópico será abordado na seção 4.4.

4.3.1 REATIVIDADE DA TELURANA 18 COM DIFERENTES NUCLEÓFILOS

Nas próximas seções, serão apresentados e discutidos os resultados obtidos nos ensaios de reatividade da telurana **18** contra os nucleófilos cisteína, treonina, serina, tiofenol, ácido butírico, água, *n*-butilamina, *s*-butilamina, *n*-butanol e metanol, conforme **Esquema 28**.



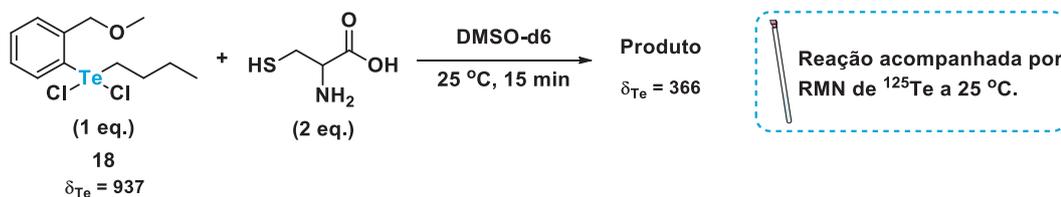
Esquema 28: Ensaios de reatividade entre a telurana **18** e os nucleófilos selecionados.

De forma resumida, a reatividade da telurana **18** contra os nucleófilos seguiu de acordo com a **Tabela 5**.

Tabela 5: Reatividade da telurana **18** contra diferentes nucleófilos.

Nucleófilo	Reação?
Cisteína	✓
Treonina	✗
Serina	✗
Tiofenol	✓
Ácido Butírico	✗
Água	✓
n-Butilamina	✓
s-Butilamina	✗
n-Butanol	✗
Metanol	✗

4.3.1.1 CISTEÍNA



Esquema 29: Ensaio de reatividade em meio orgânico (DMSO- d_6) entre a telurana **18** e a cisteína.

No espectro de RMN de ^{125}Te apresentado na **Figura 35** é possível observar dois sinais (além do sinal em $\delta_{\text{Te}} = 422$ do ditelureto de difenila) utilizado como padrão externo): um sinal em 937 ppm, atribuído ao material de partida (**18**) e um sinal em $\delta_{\text{Te}} = 366$. Esses resultados quando comparados aos publicados por Silva e colaboradores, diferem no deslocamento químico da nova espécie formada, ou seja, no nosso experimento o sinal foi observado em $\delta_{\text{Te}} = 366$ enquanto os autores citados relataram um sinal em $\delta_{\text{Te}} = 350$ referente ao produto da reação, cuja estrutura foi assumida como sendo telurana **20**, que possui a cisteína como um dos ligantes.⁷¹ Ainda, nos espectros apresentados no trabalho de Silva e colaboradores, o sinal

atribuído ao material de partida (**18**) possui um deslocamento químico de $\delta_{\text{Te}} = 930,71$ o que também difere do valor $\delta_{\text{Te}} = 937$ relatado na literatura para a telurana **18**.^{30,70,74}

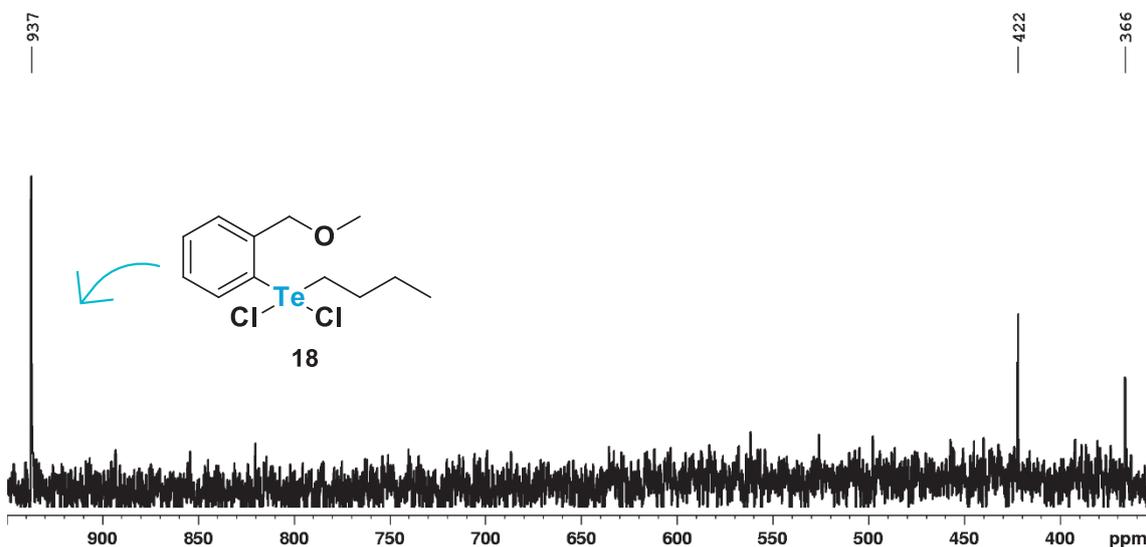


Figura 35: Espectro de RMN de ^{125}Te do acompanhamento da reação entre 1 equivalente da telurana **18** e 2 equivalentes de cisteína em meio orgânico a 25 °C (DMSO- d_6 , (PhTe) $_2$, 126 MHz).

Após a primeira análise, um fato inusitado foi observado: o tubo de ensaio contendo a amostra utilizada para o experimento discutido na **Figura 35** foi deixado em repouso e à temperatura ambiente na bancada do laboratório e, após 60 h, decidimos repetir a análise e para a nossa surpresa foi observado o desaparecimento do sinal em $\delta_{\text{Te}} = 366$, restando apenas o sinal do material de partida.

Para tentar entender se o desaparecimento da espécie formada teria influência dos átomos de cloreto presentes na solução, foi feito um experimento com a adição de 2 equivalentes de NaCl à uma amostra com as mesmas espécies do experimento anterior. Assim, caso o desaparecimento do produto em $\delta_{\text{Te}} = 366$ fosse mais rápido, seria evidente a influência do ânion. No entanto, nenhuma mudança no comportamento foi observada.

Visto que o experimento não apresentou resultados correspondentes com o da literatura e algumas divergências foram observadas em relação ao trabalho de Silva e colaboradores,⁷¹ novos experimentos foram planejados para uma melhor compreensão da reação entre teluranas e cisteína.

Assim, experimentos utilizando diferentes concentrações de cisteína foram realizados, de modo a entender se era possível detectar a telurana **20** observada por

Silva e colaboradores e, ainda, o consumo total da telurana **18** pela cisteína. Dessa forma, foram utilizados 0,5 0,75, 1, 2, 4 e 6 equivalentes de cisteína nas mesmas condições já mencionadas anteriormente (10 mg da telurana **18**, DMSO-d₆, 25 °C e PhTeTePh como padrão externo) (**Figura 36**).

As reações foram acompanhadas por RMN de ¹²⁵Te após 15 min da adição do nucleófilo (**Figura 36**). Nas condições experimentais utilizadas, o consumo de material de partida foi observado apenas a partir da adição de 0,75 equivalente de cisteína e aumentou gradativamente. No entanto, após a adição de 2 equivalentes, não houve diferenças significativas na formação do produto em $\delta_{Te} = 366$, mesmo com um grande excesso de cisteína, indicando que a reação que ocorre é: ou a de substituição de apenas um átomo de cloro (como proposto na literatura) ou uma outra que, no tempo de reação, atinge o equilíbrio químico.

Ainda, mesmo em quantidades pequenas de nucleófilo, não foi observada a formação da telurana **20**, caracterizada por um sinal em $\delta_{Te} = 350$. Em contrapartida, no primeiro experimento que houve o consumo da espécie **18**, o único produto observado foi produto em $\delta_{Te} = 366$.

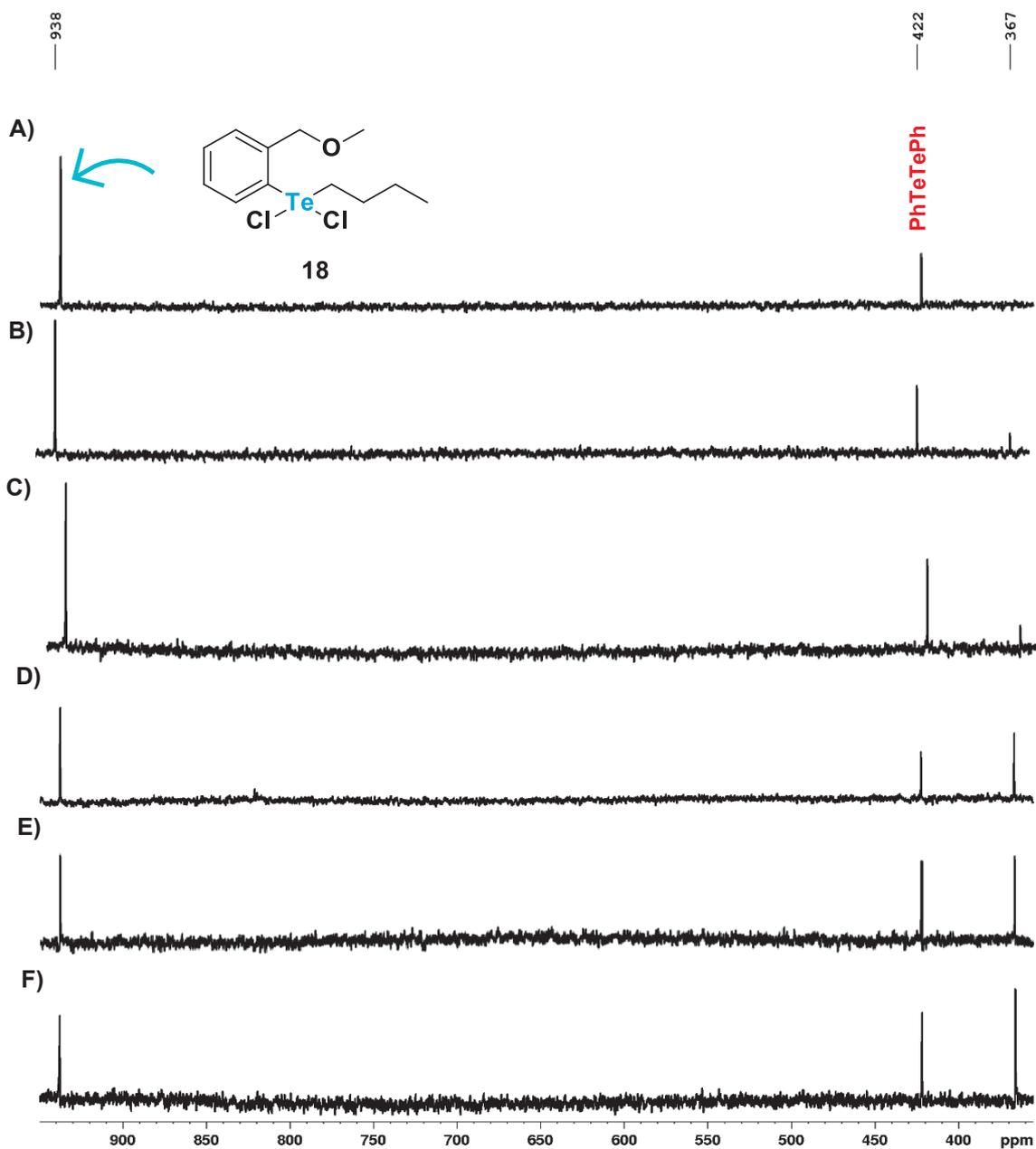
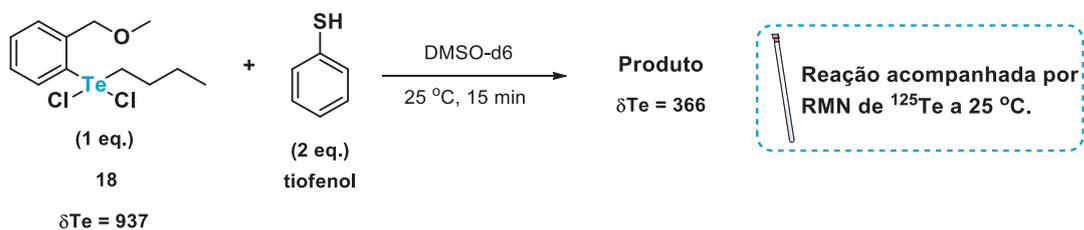


Figura 36: Monitoramento da reação entre a organotelurana **18** e a cisteína utilizando diferentes concentrações do nucleófilo (DMSO-d_6 , 25°C , PhTeTePh , 76 MHz). **A)** 0,5 equiv. de cisteína. **B)** 0,75 equiv. de cisteína. **C)** 1 equiv. de cisteína. **D)** 2 equiv. de cisteína. **E)** 4 equiv. de cisteína. **F)** 6 equiv. de cisteína.

4.3.1.2 TIOFENOL



Esquema 30: Ensaio de reatividade em meio orgânico (DMSO-d₆) entre a telurana **18** e o tiofenol.

A reação entre a organotelurana **18** e o tiofenol, apresentou um comportamento similar ao observado para o aminoácido cisteína, também tiolado. Assim, de forma semelhante, no espectro de RMN de ¹²⁵Te (**Figura 37**), foi observado a formação de um produto em $\delta_{Te} = 366$.

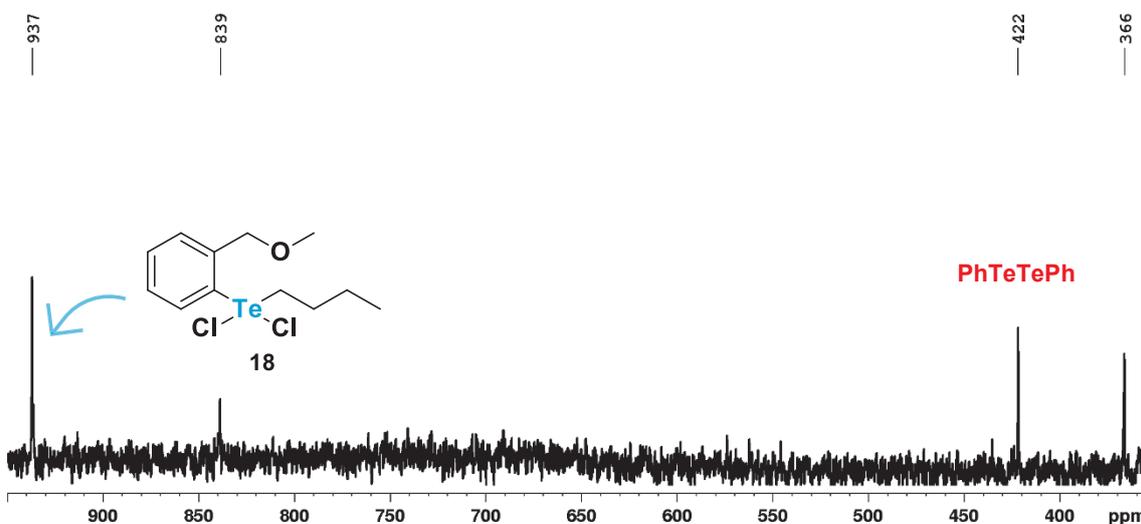


Figura 37: Espectro de RMN de ¹²⁵Te da reação em meio orgânico (DMSO-d₆) a 25 °C entre a telurana **18** e o tiofenol após 15 minutos.

Além do sinal em $\delta_{Te} = 366$, também foi observado um novo sinal em $\delta_{Te} = 839$. No entanto, esse sinal não foi descrito e ou identificado na literatura. Ainda, após 60 h de reação, o comportamento observado foi semelhante ao da reação com a cisteína, e apenas o material de partida foi identificado na amostra (**Figura 38**).

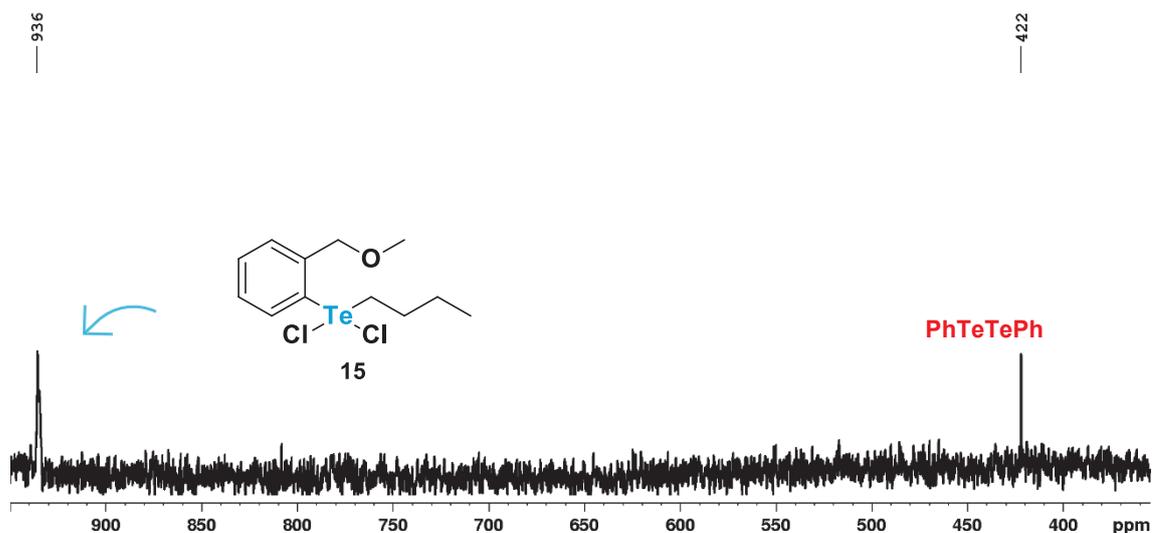


Figura 38: Espectro de RMN de ^{125}Te da reação em meio orgânico (DMSO-d_6) a 25°C entre a telurana **18** e o tiofenol após 60 horas.

4.3.1.3 *n*-BUTILAMINA

A reação com a *n*-butilamina, assim como o tiofenol e a cisteína, resultou na formação de um produto em $\delta_{\text{Te}} = 364$ (**Figura 39 – B**). No entanto, as informações sobre esse tipo de reação envolvendo aminas é ainda mais escasso do que no caso de tióis, sendo necessário um estudo mais minucioso dessa reação.

Ainda, a reação entre a telurana **18** e a *n*-butilamina, resultou em espécies de Te com o mesmo deslocamento químico no espectro de RMN de ^{125}Te que os produtos das reações das seções 4.3.1.1 e 4.3.1.2, no entanto foi possível observar que se trata de uma reação mais lenta. Após 15 min da adição do nucleófilo, foi observado no espectro de RMN de ^{125}Te (**Figura 39 – A**) o consumo total do material de partida mas nenhum outro sinal no espectro – além do sinal do padrão externo utilizado em $\delta_{\text{Te}} = 422$.

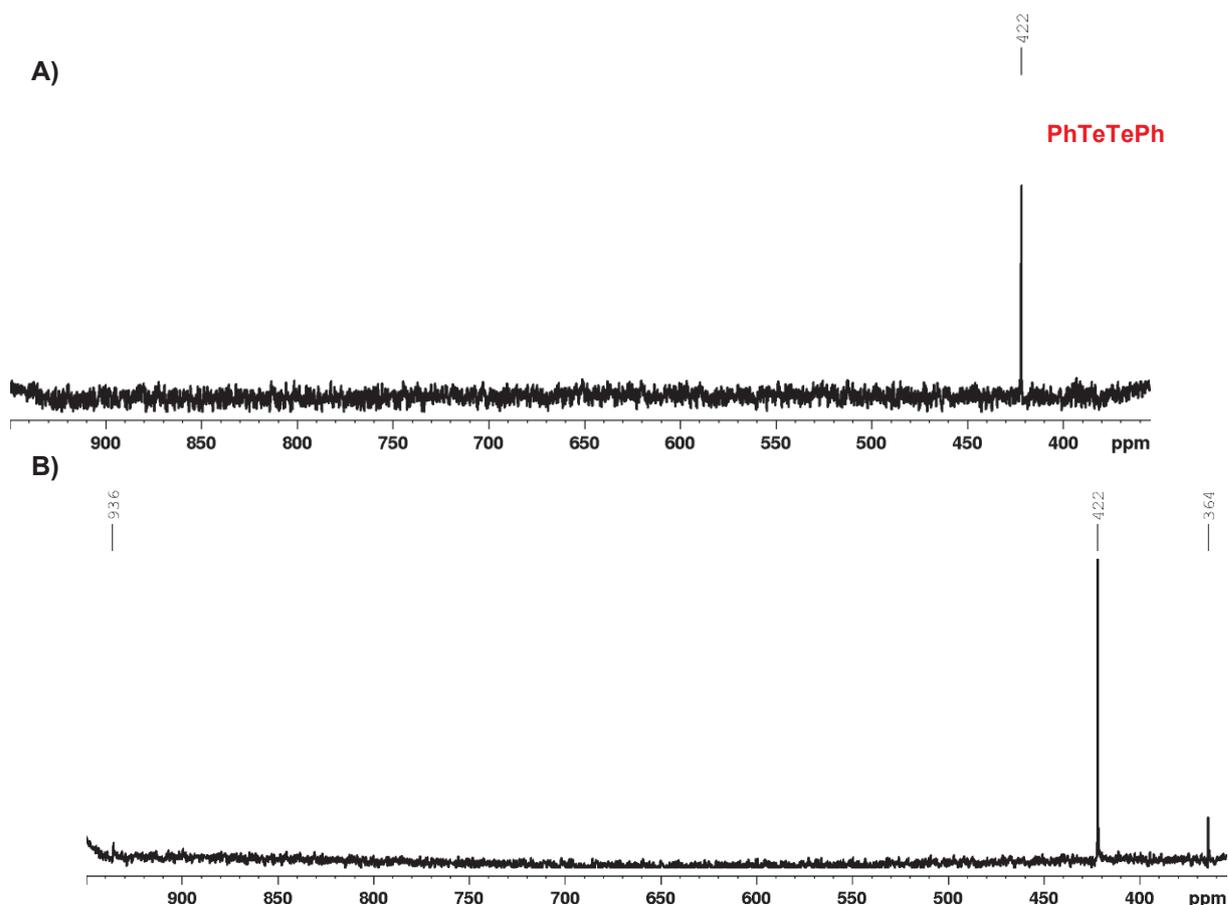
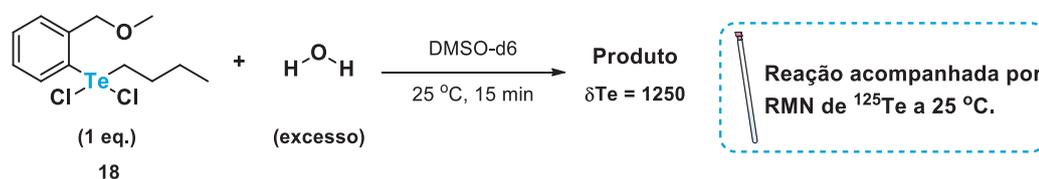


Figura 39: Monitoramento da reação entre a telurana **18** e a $n\text{-BuNH}_2$ por RMN de ^{125}Te . Após 15 minutos da adição do nucleófilo, foi observado o consumo total do material de partida (**18**) sem a formação de novos sinais no espectro (A) e após 4 horas da adição do nucleófilo, foi observado apenas um sinal em $\delta_{\text{Te}} = 364$ (B)

4.3.1.4 ÁGUA



Esquema 31: Ensaio de reatividade em meio orgânico (DMSO-d_6) entre a telurana **18** e o a água. O acompanhamento foi feito via RMN de ^{125}Te a 25 °C após 15 min da adição de nucleófilo.

A reação entre a organotelurana **18** e a água, assim como a cisteína, também já foi relatada previamente na literatura no trabalho de Teixeira e colaboradores

(2018)⁷⁴, indicando a formação de uma espécie com sinal em $\delta_{\text{Te}} = 1250$ no espectro de RMN de ^{125}Te .

Esse comportamento foi observado no espectro no espectro de RMN de ^{125}Te adquirido no experimento (**Figura 40**) e, após 15 min de reação, não foi mais observado o material de partida na amostra, apenas o produto em $\delta_{\text{Te}} = 1250$, estando de acordo, então, com os resultados já descritos na literatura.⁷⁴

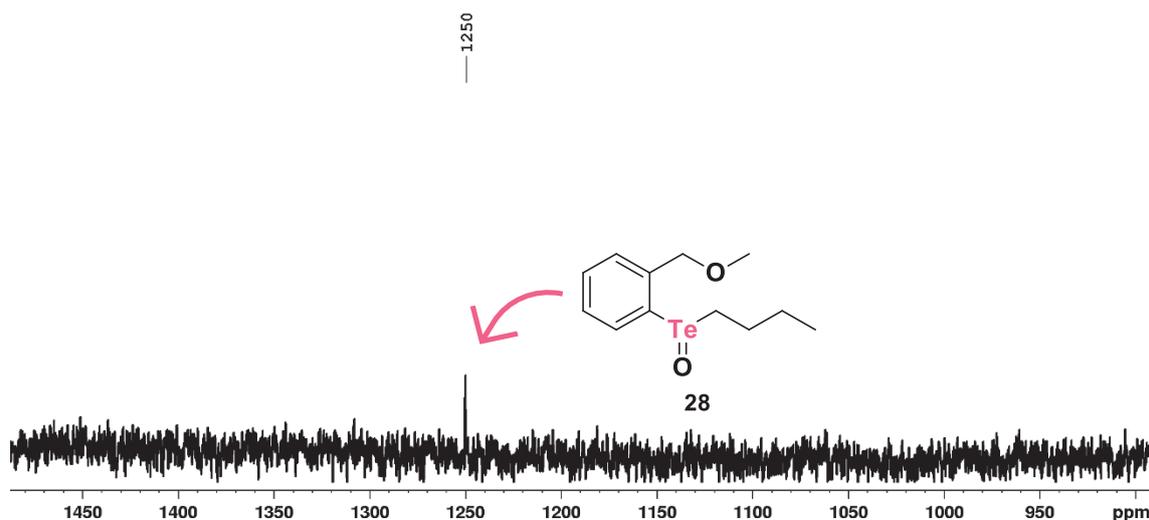


Figura 40: Espectro de RMN de ^{125}Te do acompanhamento da reação a 25 °C entre a telurana **18** e a água em uma mistura de meio aquoso e orgânico (DMSO-d_6), sendo obtido o um produto em $\delta_{\text{Te}} = 1250$ como único produto.

Nesse experimento, em específico, foi necessário utilizar água em excesso (300 μL) de nucleófilo para que a reação acontecesse. Essa necessidade se deu por conta da alta solvatação da água em DMSO-d_6 , impedindo a interação entre o material de partida **18** e o nucleófilo.

4.3.1.5 ÁCIDO BUTÍRICO, *n*-BUTANOL, METANOL, *s*-BUTILAMINA, TREONINA E SERINA

A reatividade da telurana **18** também foi avaliada com o ácido butírico, o *n*-butanol, o metanol, a *sec*-butilamina, a treonina e a serina. Esses ensaios foram feitos como forma de compreender mais a fundo a reatividade dessas espécies com diferentes grupos de nucleófilos.

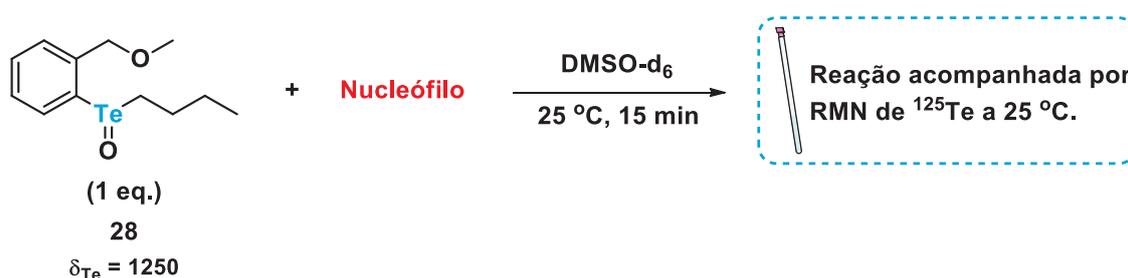
Após 15 min de reação entre a telurana **18** e os nucleófilos já listados, nenhuma mudança foi observada no espectro de RMN de ^{125}Te . Novos espectros foram adquiridos após 60 h e foram obtidos espectros semelhantes, indicando que não ocorre reação entre essas espécies nas condições experimentais utilizadas.

O comportamento inerte de teluranas em relação a esses nucleófilos ainda não havia sido descrito na literatura. No entanto, a telurana **18** foi descrita como inibidora de enzimas contendo grupos hidroxila, além de enzimas contendo grupos tiol, levando a uma investigação com outros álcoois.⁷⁰

Ainda, por conta do maior impedimento estérico da *sec*-butilamina, uma investigação com aminas menos impedidas estericamente também foi realizada (q. v. 4.3.1.3), de forma a ter uma análise mais completa do tipo de nucleófilos que conseguem interagir com compostos hipervalentes de telúrio(IV), em especial a telurana **18**.

4.3.2 REATIVIDADE DO TELURÓXIDO

Visto que o teluróxido **28** pode ser a espécie responsável pelas atividades biológicas da telurana **18**, bem como outras teluranas análogas, torna-se necessária a avaliação da reatividade dessa espécie contra os nucleófilos de interesse, como a cisteína.



Esquema 32: Ensaios de reatividade do teluróxido **28** com nucleófilos selecionados.

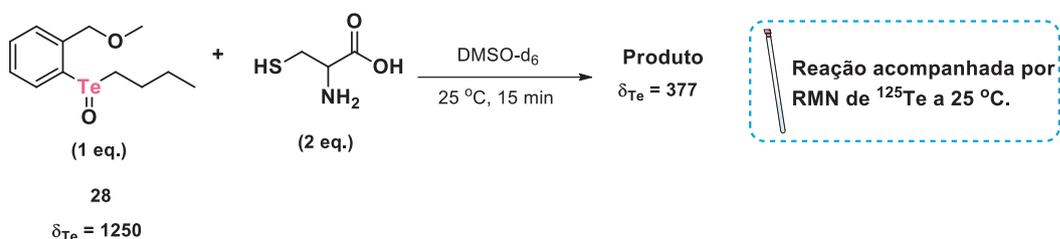
Dessa forma, ao teluróxido sintetizado da mesma forma que relatado na seção 4.3.1.3, foram adicionados 2 equivalentes dos nucleófilos já utilizados anteriormente para o estudo da reatividade da telurana **18** – metanol, *n*-butilamina, treonina, cisteína

e serina, *n*-butanol, *s*-butilamina, tiofenol e ácido butírico. Os resultados obtidos serão descritos e discutidos nas seções seguintes. Os dados de reatividade do teluróxido **28** contra os nucleófilos testados foram compilados na **Tabela 6**.

Tabela 6: Reatividade do teluróxido **28** contra diferentes nucleófilos.

Nucleófilo	Reagiu
Cisteína	✓
Treonina	✗
Serina	✗
Metanol	✗
<i>n</i> -Butanol	✗
<i>s</i> -Butilamina	✗
<i>n</i> -Butilamina	✗
Tiofenol	✓
Ácido Butírico	✗

4.3.2.1 CISTEÍNA



Esquema 33: Ensaio de reatividade em meio orgânico (DMSO-d_6) entre o teluróxido **28** e cisteína.

Após 15 min de reação, foi observada o consumo parcial do material de partida **28** e a formação de um novo sinal em $\delta_{\text{Te}} = 377$ (**Figura 41**). Diferentemente dos experimentos entre a telurana **18** e a cisteína, não foi observado o sinal em $\delta_{\text{Te}} = 366$, indicando a formação de produtos diferentes.

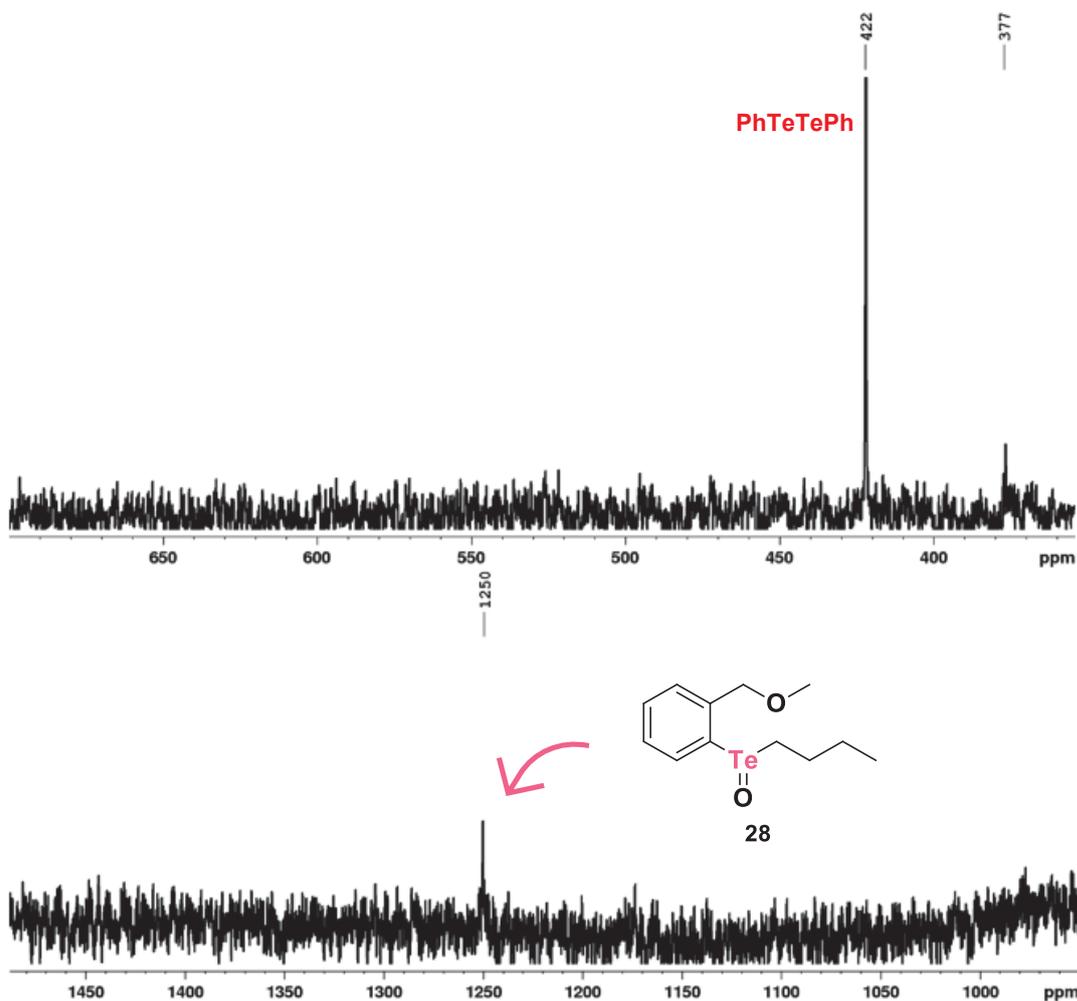
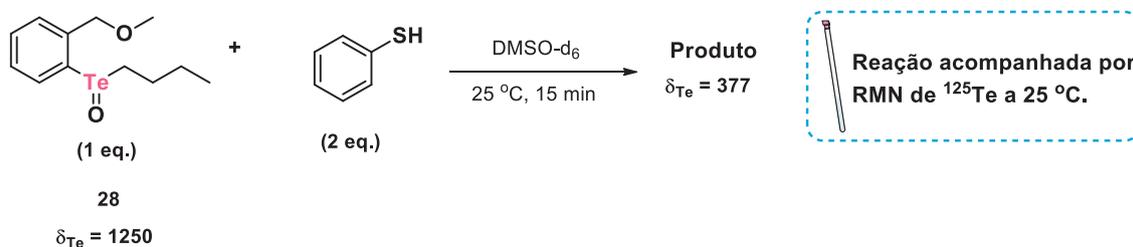


Figura 41: Espectro de RMN de ^{125}Te do acompanhamento da reação entre o teluróxido **28** e a cisteína a 25 °C em meio orgânico (DMSO-d_6). A análise foi feita após 15 min da adição de 2 equivalentes do nucleófilo.

4.3.2.2 TIOFENOL



Esquema 34: Ensaio de reatividade em meio orgânico (DMSO-d_6) entre o teluróxido **28** e tiofenol.

A reação entre o tiofenol e o teluróxido **28** também resultou em um produto que apresentou um sinal em $\delta_{\text{Te}} = 377$ (**Figura 42**), como a reação entre o teluróxido **28** e

a cisteína. Esse resultado indica a formação de produtos em que os átomos de telúrio estão em ambientes químicos similares, dando indícios de que as reações acontecem por meio do ataque do enxofre ao telúrio, o que levaria ao cenário observado através dos espectros de RMN de ^{125}Te obtidos nas análises.

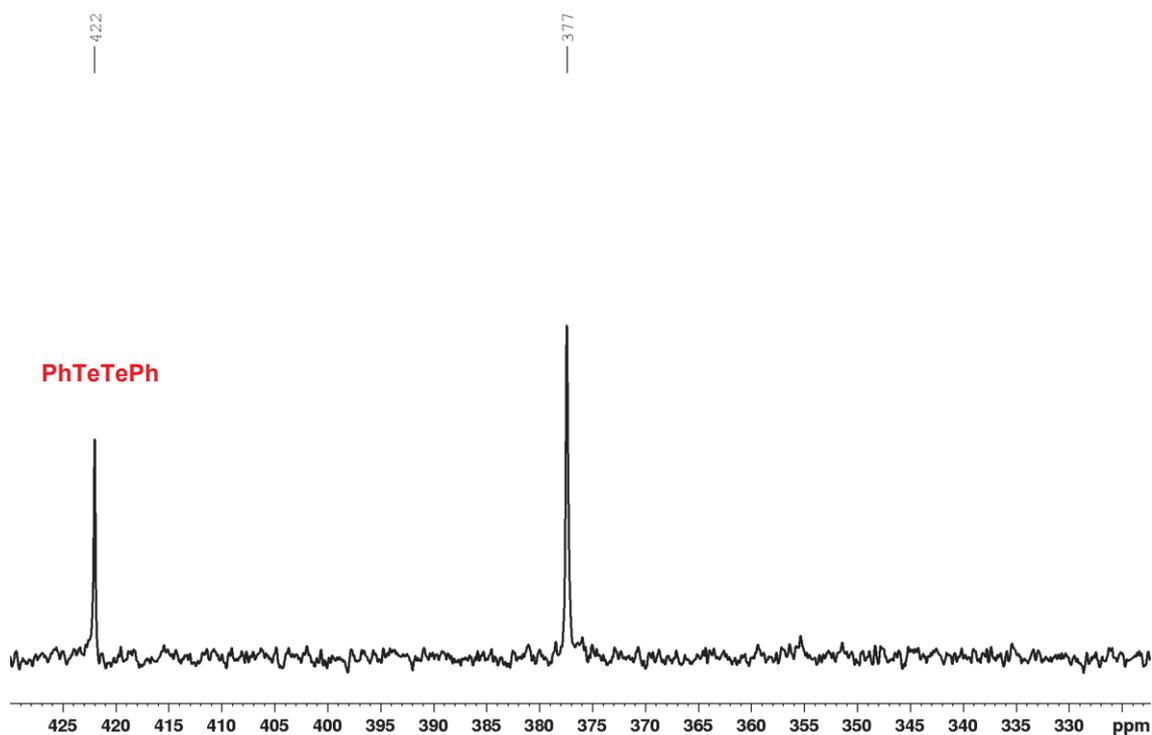


Figura 42: Espectro de RMN de ^{125}Te obtidos após 15 min da adição de 2 equivalentes de tiofenol ao teluróxido **28** em meio orgânico (DMSO-d_6) a 25°C .

No entanto, nesse caso, o consumo do teluróxido **28** foi completo, indicando uma maior velocidade de reação entre o material de partida (**28**) e o tiofenol em relação a reação entre o material de partida (**28**) e a cisteína.

4.3.2.3 *n*-BUTILAMINA, *s*-BUTILAMINA, TREONINA E SERINA

Os espectros obtidos a partir da adição de *n*-butilamina, *s*-butilamina, treonina e serina à solução contendo o teluróxido **28** foram semelhantes. Dessa forma, apenas

o espectro obtido após a adição da treonina à solução contendo o teluróxido **28** será utilizado para a discussão nessa seção.

No espectro de RMN de ^{125}Te apresentado na **Figura 43**, foi observado um sinal em $\delta_{\text{Te}} = 1250$, indicando que todo o material de partida (**18**) foi transformado no teluróxido **28**. É importante observar que, antes da adição da treonina, o sinal observado tem a forma de um simpleto simétrico, assim como os outros sinais observados em experimentos anteriores.

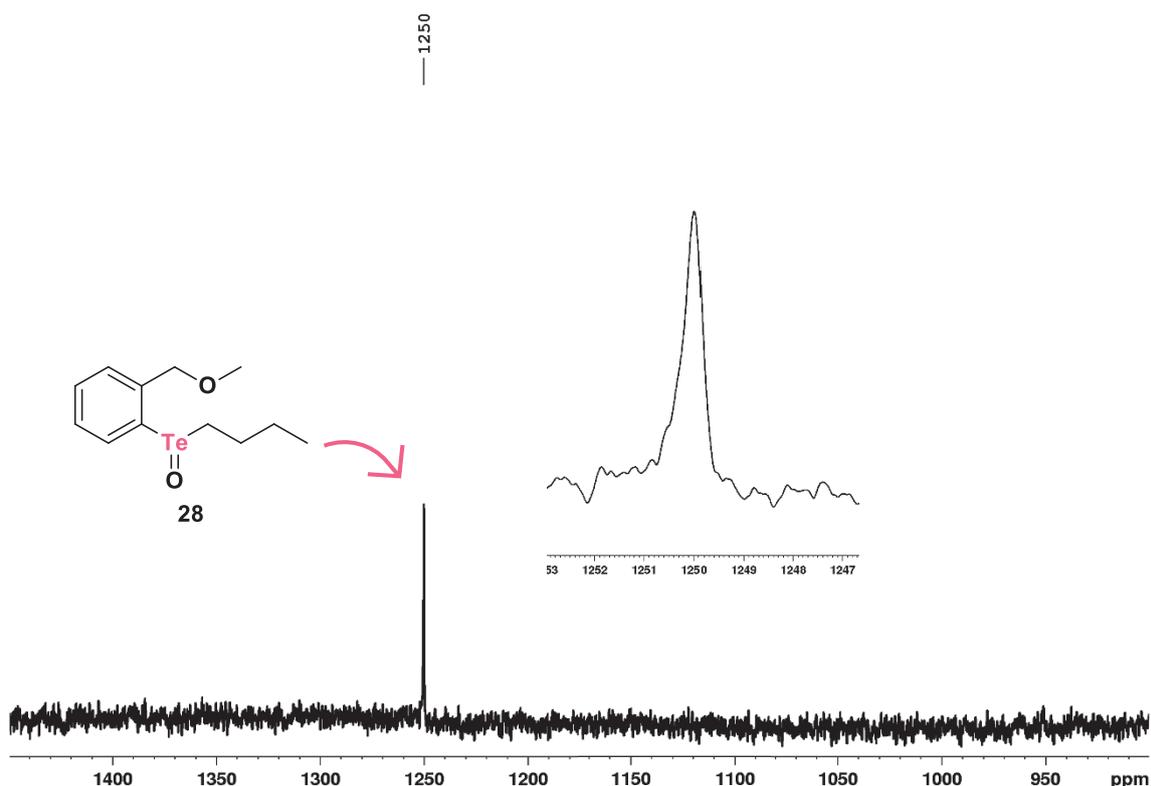


Figura 43: Espectro de RMN de ^{125}Te do teluróxido **28** obtido através da reação entre a telurana **18** e a água (DMSO- d_6 , PhTeTePh, 126 MHz, 25 °C).

Após a adição do nucleófilo, foi observada uma distorção no sinal, indicando uma interação com espécies do meio reacional. Apesar desta distorção o sinal permaneceu centrado em 1250 ppm (**Figura 44**).

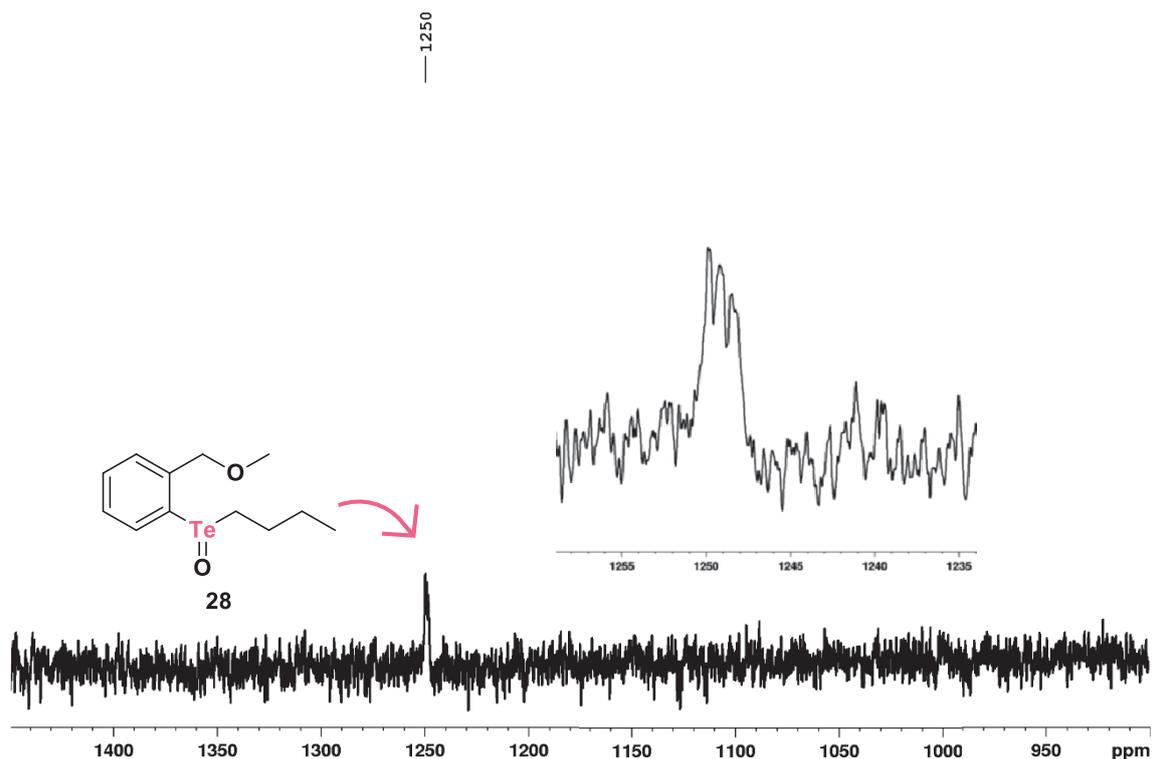


Figura 44: Espectro de RMN de ^{125}Te obtido após a adição de treonina ao teluróxido **28** (DMSO-d_6 , PhTeTePh , 126 MHz, 25 °C).

Essa alteração pode ser explicada por uma possível interação entre o nucleófilo e o teluróxido **28** (**Figura 45**). Nesse caso, há uma interação entre a hidroxila da cadeia lateral da treonina e o átomo de telúrio, causando uma distorção no sinal observado anteriormente (**Figura 43**).

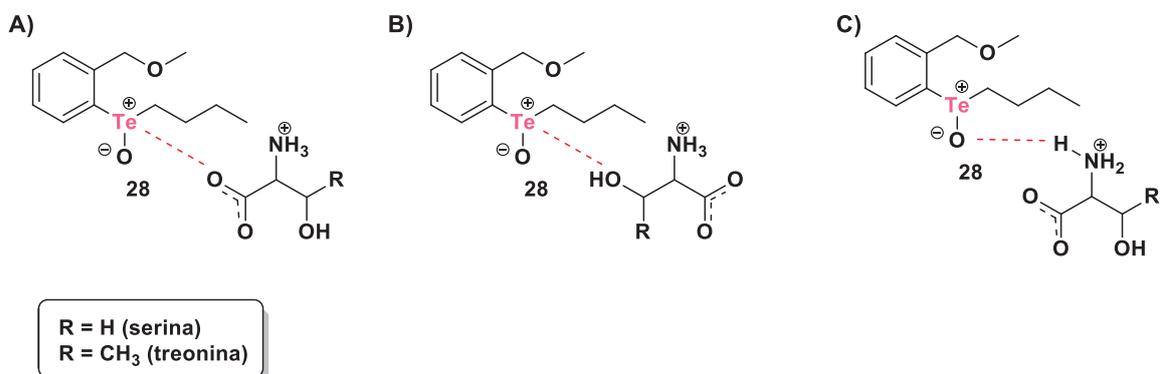


Figura 45: Interação entre o teluróxido **28** e os aminoácidos serina e treonina, causando uma alteração nos sinais observados nos espectros de RMN de ^{125}Te .

Visto que os espectros de RMN de ^{125}Te obtidos após a adição de serina e *n*-butilamina no tubo de RMN contendo o teluróxido **28** apresentaram comportamentos semelhantes, é possível deduzir que esses nucleófilos apresentam interações parecidas com o composto **28**, como representado na **Figura 46**.

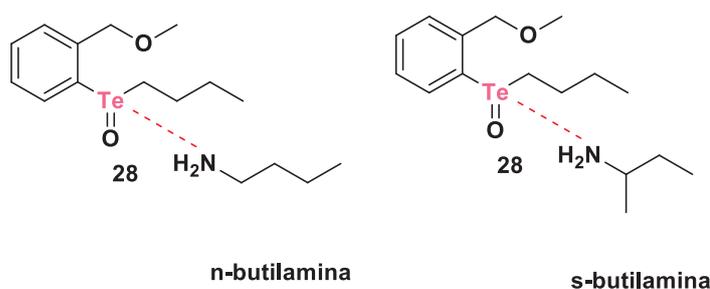


Figura 46: Interação entre o teluróxido **28** e os nucleófilos *n*-butilamina e *s*-butilamina.

4.3.2.3 METANOL, *n*-BUTANOL E ÁCIDO BUTÍRICO

No caso dos nucleófilos metanol, *n*-butanol e ácido butírico, ao contrário do que observado para os outros nucleófilos, não foi observado nenhum tipo de mudança no espectro de RMN de ^{125}Te após a adição do nucleófilo à amostra contendo o teluróxido **28** (**Figura 47**), indicando que não houve nenhuma interação ou reação entre as espécies estudadas.

Na **Figura 47**, foram apresentados os espectros de RMN de ^{125}Te da amostra contendo o teluróxido **28** antes e após 15 min da adição de metanol.

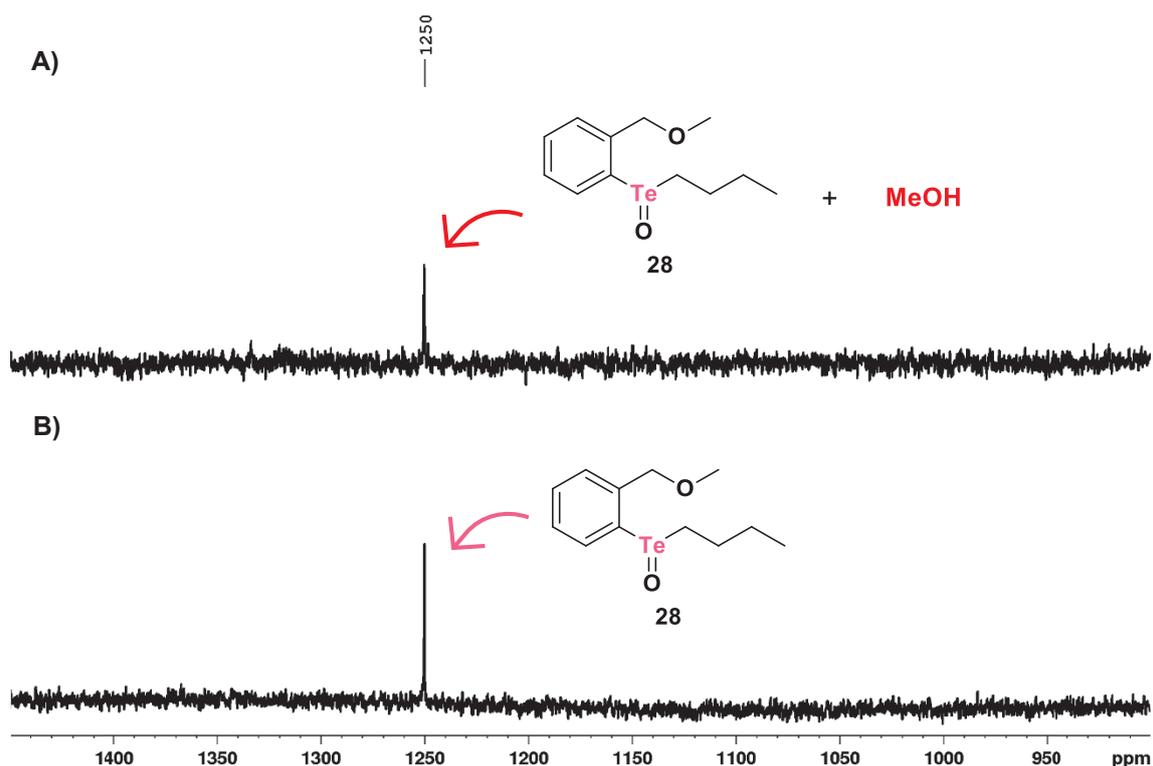
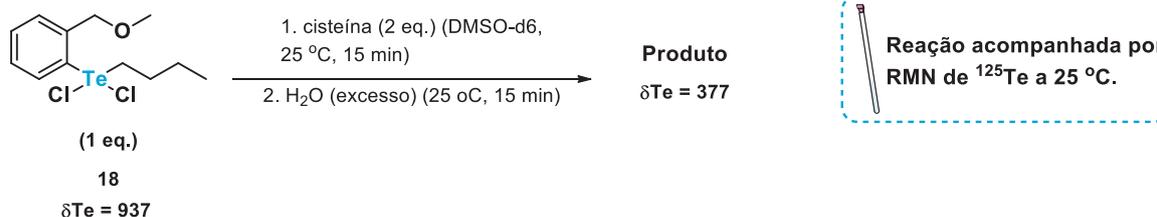


Figura 47: Espectros de RMN de ^{125}Te do teluróxido **28** antes (**B**) e após 15 min da adição de metanol (**A**) ($\text{DMSO-}d_6$, PhTeTePh , 126,2 MHz, 25 °C).

4.3.4 ENSAIOS DE COMPETIÇÃO ENTRE OS NUCLEÓFIOS ÁGUA E CISTEÍNA

Após a avaliação da reatividade da organotelurana **18** e do teluróxido **28** contra diferentes nucleófilos, principalmente a cisteína, foi dado início aos experimentos para avaliar o comportamento da organotelurana **18** contra a água e a cisteína em sequência.

O primeiro ensaio, então, foi em relação à reatividade do produto que apresenta um sinal em $\delta_{\text{Te}} = 366$ na reação com a água. Esse experimento foi feito para avaliar a estabilidade do produto e, também, se há troca de ligantes com a adição de um nucleófilo diferente no meio (**Esquema 35**).



Esquema 35: Ensaio de reatividade em meio orgânico (DMSO- d_6) entre a telurana **18** e água e cisteína utilizando excesso de nucleófilo.

Após 15 min da adição da cisteína à telurana **18**, o material de partida foi parcialmente consumido (**Figura 48**), e a espécie em $\delta_{Te} = 366$ foi observado como único produto. Esse resultado corresponde com os obtidos em experimentos anteriores, divergindo dos resultados da literatura.⁷¹

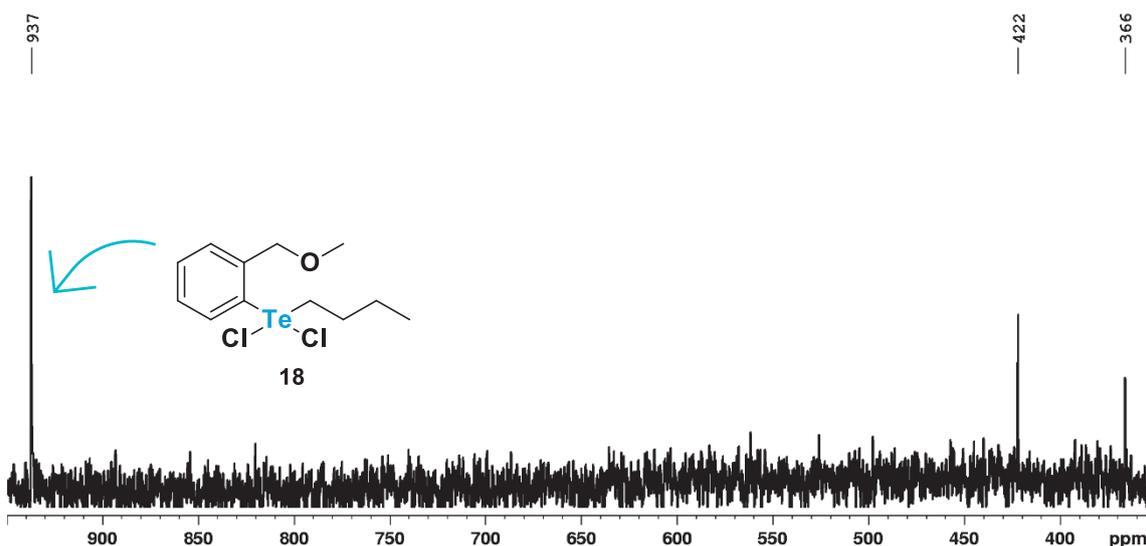


Figura 48: Espectro de RMN de ^{125}Te do acompanhamento da primeira parte da reação entre a telurana **20** e a água. Nessa etapa, foi feita a adição da cisteína à telurana **18**, obtendo um produto com sinal em $\delta_{Te} = 366$ (reação feita em DMSO- d_6 a 25 °C, com a aquisição do espectro após 15 min da adição do nucleófilo).

Após a adição da água, o material de partida (**18**) foi totalmente consumido e, ainda, o sinal em $\delta_{Te} = 366$ não foi mais observado no espectro de RMN de ^{125}Te . Em contrapartida, um sinal em $\delta_{Te} = 377$, foi observado e, também, um sinal em $\delta_{Te} = 358$,

não identificado na literatura (**Figura 49**). O sinal em $\delta_{Te} = 377$ também foi observado no monitoramento da reação entre o teluróxido **28** e a cisteína, indicando que o mesmo produto foi formado em ambas as reações.

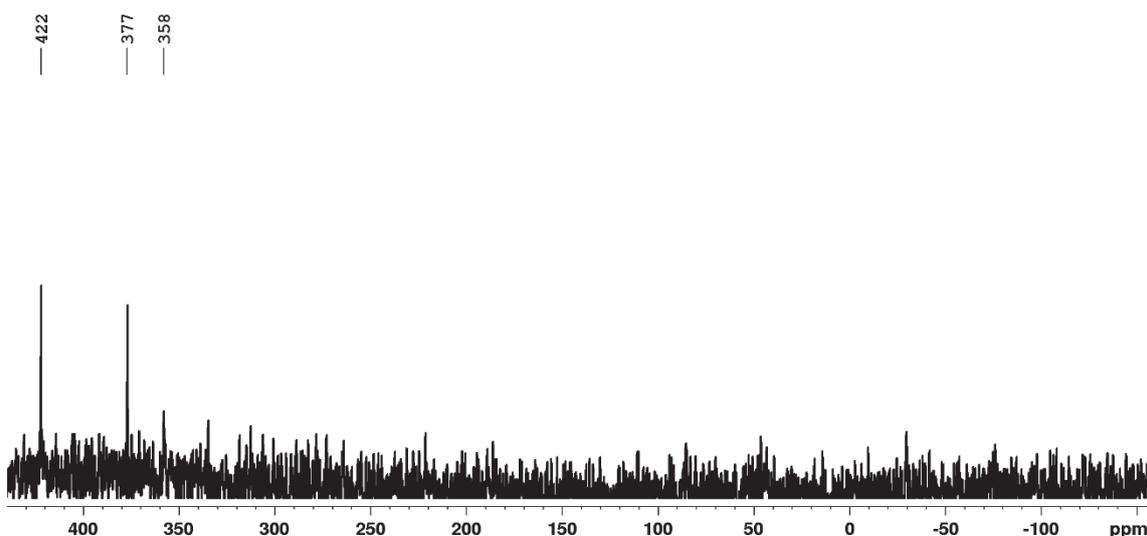
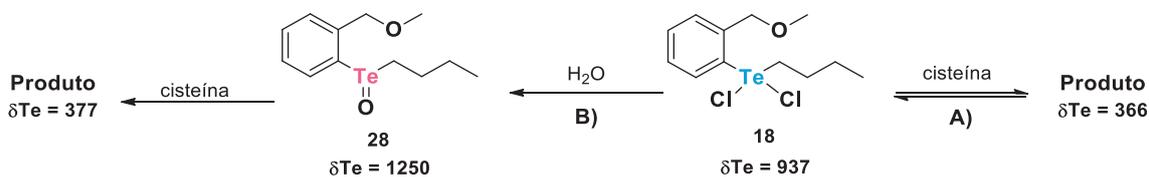


Figura 49: Espectro de RMN de ^{125}Te do acompanhamento da segunda parte da reação entre a telurana **20** e a água. Nessa etapa, foi feita a adição de água ao meio que continha a telurana **18** e o produto em $\delta_{Te} = 366$, sendo obtido como produto a telurana **35** e uma espécie não identificada. (reação feita em DMSO- d_6 a 25 °C, com a aquisição do espectro após 15 minutos da adição do nucleófilo).

Considerando o consumo do restante de material de partida (**18**) após a adição da água, o consumo do produto em $\delta_{Te} = 366$ formado após a adição de cisteína e, por fim, a obtenção do produto em $\delta_{Te} = 377$ como produto majoritário, uma hipótese para esses processos é apresentada no **Esquema 36**.

No processo **A**, a telurana **18** foi parcialmente consumida pela cisteína até a formação do produto em $\delta_{Te} = 366$ em um processo reversível. No processo **B**, a telurana **18** reagiu com a água em uma reação irreversível, diminuindo a concentração dessa espécie (**18**) no meio e deslocando o equilíbrio do processo **A** para a formação do material de partida (**18**), até seu total consumo pela água, gerando o teluróxido **28**. O teluróxido **28**, por sua vez, também reage com a cisteína (*q.v.* 4.3.2.1) e é

totalmente consumido para a obtenção de uma espécie contendo telúrio que apresenta um sinal em $\delta_{Te} = 377$.



Esquema 36: Esquema de reações para chegar no produto caracterizado por um sinal em $\delta_{Te} = 377$ a partir da adição de água em um meio reacional contendo a telurana **18** ($\delta_{Te} = 937$) e a espécie caracterizada por um sinal em $\delta_{Te} = 366$.

Após aproximadamente 72 h de reação, a amostra foi analisada novamente e, no espectro de RMN de ^{125}Te (**Figura 50**), foi constatado o aumento da concentração da espécie atribuída ao sinal em $\delta_{Te} = 358$ no meio em detrimento da concentração da espécie atribuída ao sinal em $\delta_{Te} = 377$.

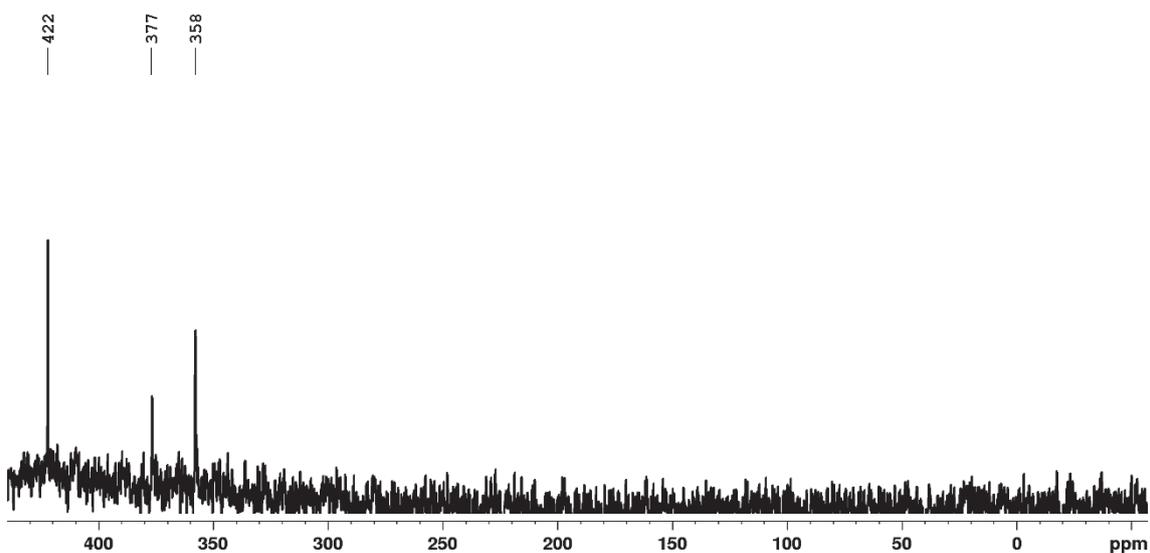


Figura 50: Espectro de RMN de ^{125}Te do acompanhamento da reação entre o produto de reação entre a telurana **18** e a cisteína e a água após 72 h da adição do nucleófilo.

Após a coleta de dados para entender como o teluróxido **28** ($\delta_{Te} = 1250$) se comporta em um meio com cisteína e como o produto da reação entre a cisteína e a telurana **18** ($\delta_{Te} = 366$) se comporta com a adição de água, foram feitos ensaios para responder à questão proposta nos objetivos do trabalho, de forma a entender o

mecanismo de ação da telurana **18** e outras organocalcogenuranas contra diferentes enzimas.

Assim, em um tubo de RMN de 5 mm contendo 10 mg da telurana **18** em 500 μL de DMSO- d_6 , foi adicionada uma solução de 150 μL de água + 7 mg de cisteína em 100 μL de DMSO- d_6 e, após 15 min, foi obtido um espectro de RMN de ^{125}Te (**Figura 51**).

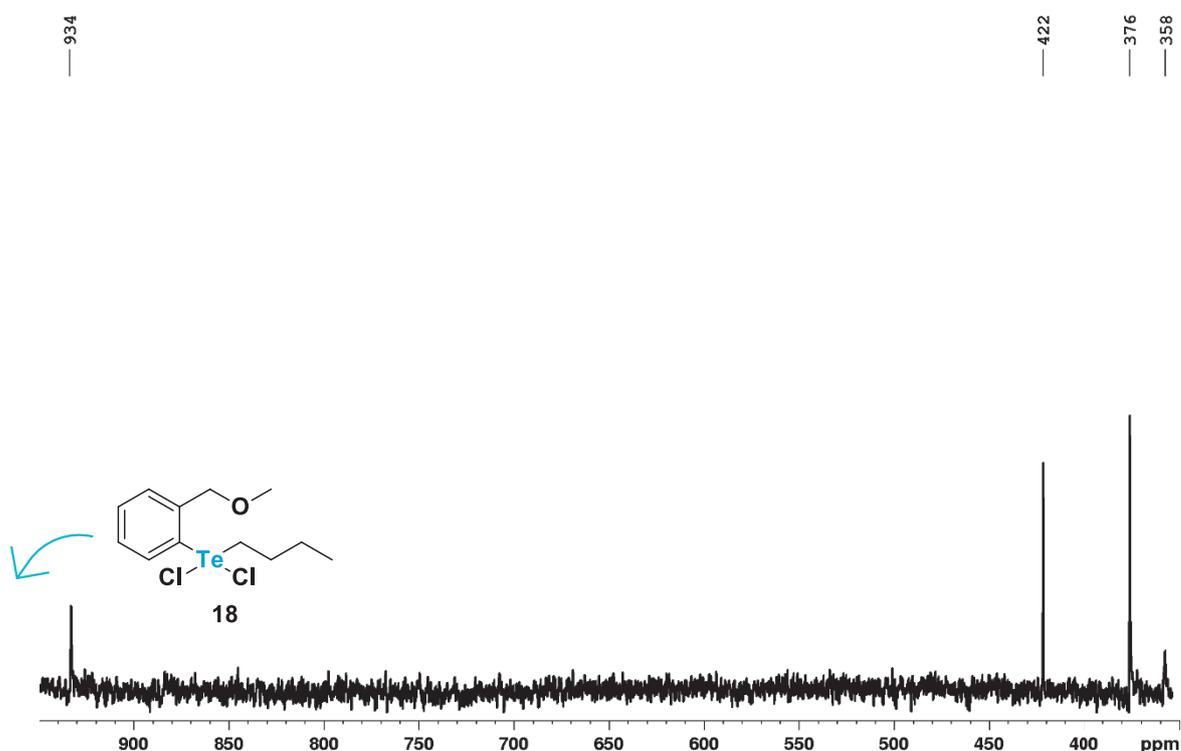
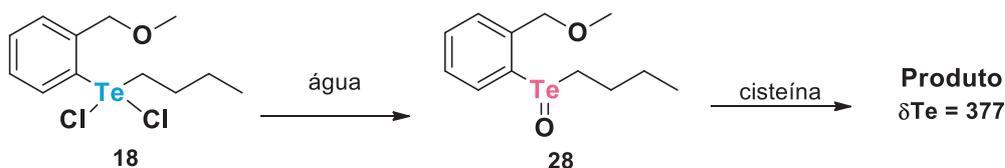


Figura 51: Espectro de RMN de ^{125}Te do acompanhamento da reação da telurana **18** contra dois nucleófilos competitivos (cisteína e água). O experimento foi feito em DMSO- d_6 a 25°C e o espectro foi adquirido após 15 min da adição da mistura de nucleófilos ao eletrófilo (**18**).

No espectro de RMN de ^{125}Te (**Figura 51**), foram observados sinais em $\delta_{\text{Te}} = 377$ e $\delta_{\text{Te}} = 358$. A presença apenas do sinal em $\delta_{\text{Te}} = 377$ e do material de partida **18** ($\delta_{\text{Te}} = 937$) indicam que parte da telurana **18** reagiu com água, formando o teluróxido **28** que, subsequentemente, reagiu com a cisteína (**Esquema 37**).



Esquema 37: Reação de competição entre os nucleófilos água e cisteína.

O consumo parcial da organotelurana **18** pela água pode ser explicado pela solvatação do nucleófilo pelo solvente e, para sustentar essa hipótese, o experimento foi realizado novamente com uma quantidade maior de água (300 μ L).

Nesse segundo experimento, realizado nas mesmas condições que o anterior, variando apenas a quantidade de água utilizada, foi observado no espectro de RMN de ^{125}Te obtido após 15 min da adição dos nucleófilos o consumo total do material de partida (**18**) ($\delta_{Te} = 937$) e a formação da espécie em $\delta_{Te} = 377$, bem como uma quantidade pequena da espécie $\delta_{Te} = 358$. Ainda, nesse caso, não foi observado o sinal atribuído ao teluróxido **28** ($\delta_{Te} = 1250$), que também foi totalmente consumido pela cisteína (**Figura 52**).

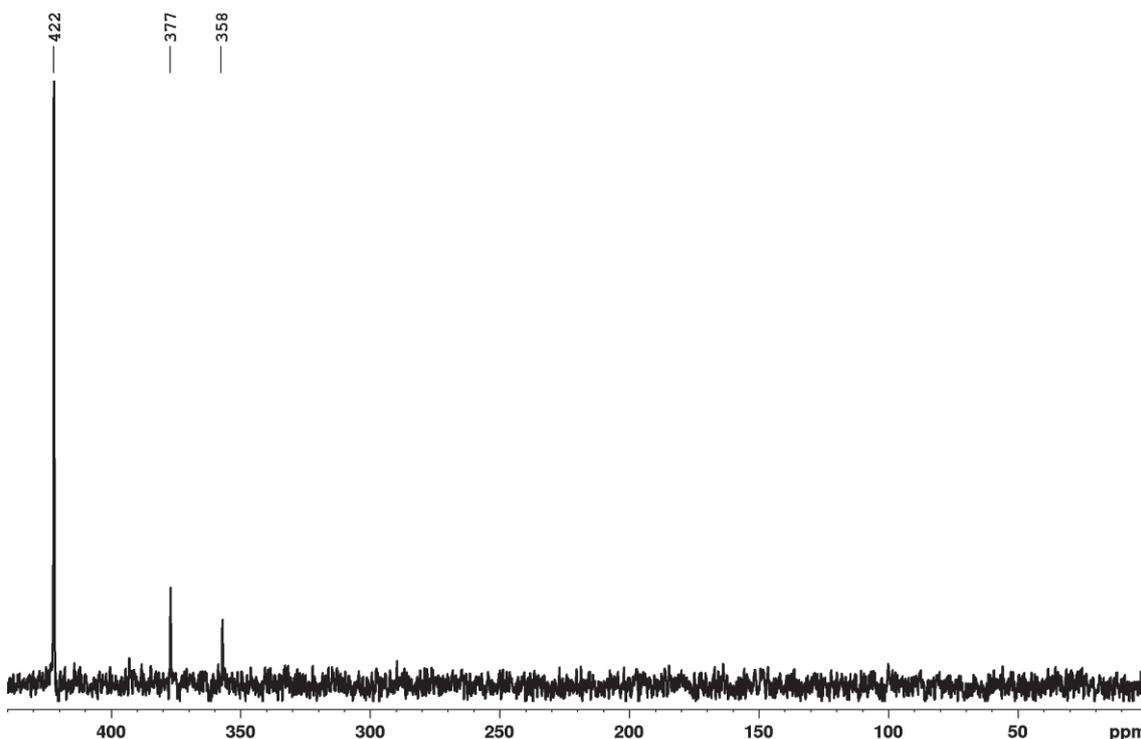


Figura 52: Monitoramento da reação entre a telurana **18** com dois nucleófilos competitivos (água e cisteína) através da técnica de RMN de ^{125}Te . O espectro de RMN de ^{125}Te foi adquirido após 15 min da adição simultânea dos nucleófilos.

O consumo total dos reagentes (**18** e **28**) com a variação da quantidade de água no meio evidencia a ordem de reações proposta no **Esquema 37**, com a organotelurana **18** reagindo primeiramente com a água e formando o teluróxido **28**, que então reage com a cisteína. Sendo assim, com esse experimento pode ser concluído que, em meio aquoso, a espécie **28** (teluróxido) é a reativa contra nucleófilos de enxofre, como é o caso das enzimas dependentes de tiol.

4.4 IDENTIFICAÇÃO DOS PRODUTOS FORMADOS

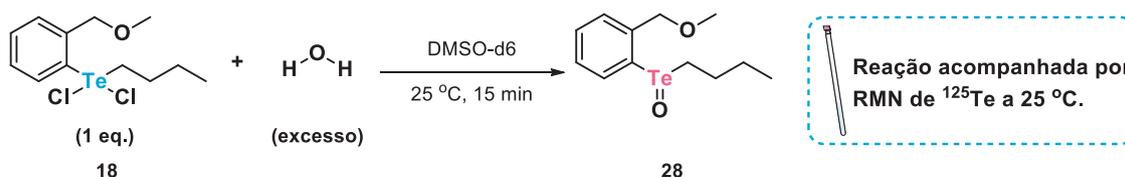
Nesta seção, serão apresentadas e discutidas as hipóteses de estruturas para os produtos formados durante os ensaios de reatividade, visto que alguns dos resultados obtidos não estão de acordo com parte da literatura.⁷¹

4.4.1 PRODUTOS FORMADOS A PARTIR DA TELURANA 18

Nas próximas seções serão apresentadas as hipóteses para os produtos formados pelas reações entre a organotelurana **18** e os nucleófilos tiofenol, cisteína, *n*-butilamina e água.

4.4.1.1 ÁGUA

A reação entre a organotelurana **18** e a água resultou em um sinal 1250 ppm, já identificado na literatura como o teluróxido **28** (**Esquema 38**).⁷⁴



Esquema 38: Acompanhamento da reação entre a telurana **18** (937 ppm) e a água, formando o teluróxido **28** (1250 ppm).

4.4.1.2 CISTEÍNA E TIOFENOL

Os produtos das reações empregando nucleófilos de enxofre – cisteína e tiofenol – apresentaram comportamentos diferentes do que o já apresentado na literatura. No trabalho de Silva *et al.* (2015), os autores relataram um sinal em $\delta_{\text{Te}} = 350$ após a adição de cisteína em uma solução da telurana **18** em DMSO-d₆ (concentração 0,0125

mg mL⁻¹). Nos experimentos descritos neste trabalho, a telurana **18** (concentração 0,0167 mg mL⁻¹) também foi solubilizada em DMSO-d₆, no entanto, tanto para a reação com cisteína quanto a com tiofenol apenas um sinal foi observado em $\delta_{Te} = 366$ (Tabela 7).⁷¹

Tabela 7: Comparação entre as condições reacionais utilizadas e os dados obtidos neste trabalho e os dados obtidos por Silva (2015).

	δ_{Te} (18)	δ_{Te} (Produto)	Solvente	Temperatura	[18] (mg mL ⁻¹)
Silva (2015)	930 ppm	350 ppm	DMSO-d ₆	25 °C	0,0125
Este trabalho	937 ppm	366 ppm	DMSO-d ₆	25 °C	0,0167

Os autores atribuíram o sinal em $\delta_{Te} = 350$ à telurana **20** (Figura 53), produto da reação entre a telurana **18** e a cisteína.⁷¹ No entanto, apesar da diferença de deslocamento químico (7 ppm) para o material de partida utilizado, mesmo com o mesmo padrão externo (ditelureto de difenila; $\delta_{Te} = 422$), essa diferença ainda é menor que a observada para o produto (16 ppm), indicando que espécies diferentes foram observadas.

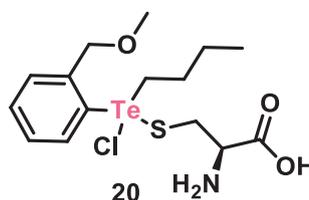
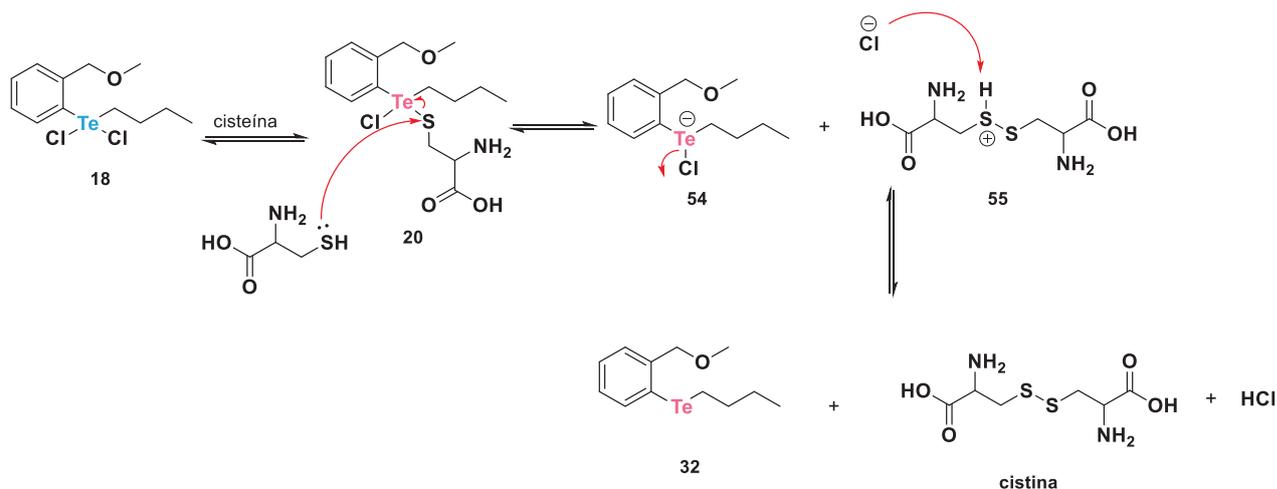


Figura 53: Estrutura química da telurana **20** proposta por Silva e colaboradores (2015).

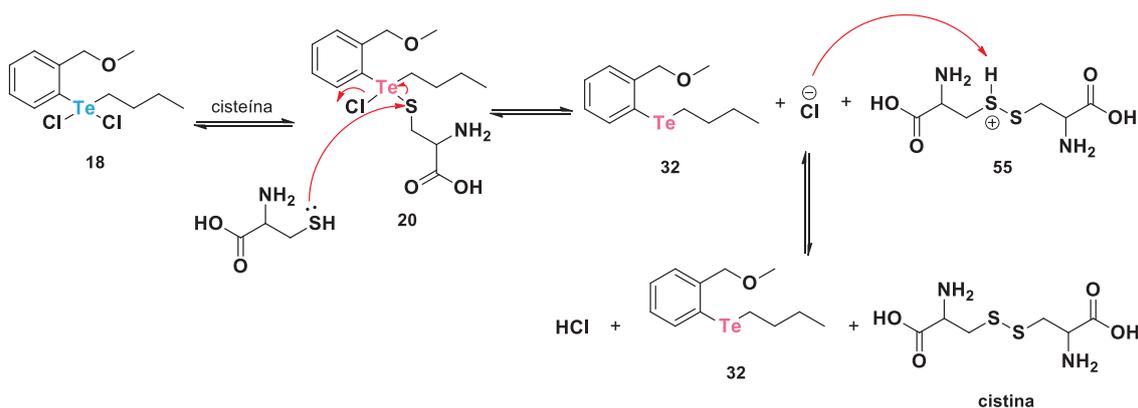
Segundo dados obtidos durante a síntese da telurana **18** e, também, na literatura o sinal em $\delta_{Te} = 366$ pode ser atribuído ao telureto **32**.^{69,70,74} A formação do 2-(butiltelanyl)-1-(metoximetil)benzeno (**32**) pode ser explicada pela redução do Te(IV) para Te(II) promovida pela inserção da cisteína na molécula. Na literatura, alguns modelos de mecanismos foram propostos para compostos hipervalentes de selênio^{43,91} e hidroxiteluranas.^{92,93} Dessa forma, nos **Esquemas 39 e 40** são propostos dois mecanismos para essa reação, baseado no que já foi descrito para organocalcogenuranas semelhantes.



Esquema 39: Proposta de mecanismo para a reação de redução do Te(IV) para Te(II). Nessa proposta, após o ataque da cisteína ao ligante do composto **20**, é formada a espécie carregada **54**, levando ao telureto **32**.

No mecanismo proposto no **Esquema 39**, após a síntese da telurana **20**, uma segunda molécula de cisteína realiza um ataque no átomo de enxofre da espécie **20**, formando a espécie carregada negativamente **54** e a cistina protonada **55**. Após a saída do cloreto da espécie **54**, o processo de redução do telúrio é finalizado, sendo o 2-(butiltelanil)-(metoximetil)benzeno (**32**) o produto dessa reação. Além do telureto **32**, também, são formados a cistina e o ácido clorídrico.^{43,91,92}

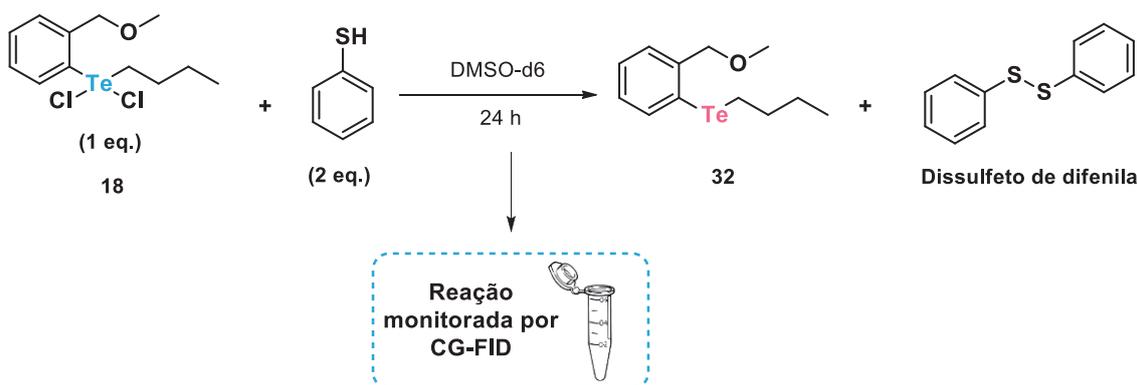
O segundo mecanismo proposto, apresentado no **Esquema 40**, é similar ao anterior. A maior diferença entre eles é que, nesse caso, a espécie **54** (**Esquema 39**) não é formada, sendo a saída do cloro de forma concertada com o ataque do enxofre ao segundo ligante. Dessa forma, esse mecanismo apresenta uma etapa a menos do que o proposto no **Esquema 39**.^{43,91,92}



Esquema 40: Proposta de mecanismo para a reação de redução do Te(IV) para o Te(II) com a saída do íon cloreto da telurana **20** concertada com o ataque de uma cisteína ao átomo de enxofre da espécie **20**.

Com o intuito de confirmar a redução da telurana **18** para o telureto **32** a partir da formação de dissulfetos (dissulfeto de difenila e cistina), foram realizados experimentos em CG-FID para analisar a formação do dissulfeto de difenila.

Visto que experimentos nessa técnica utilizando aminoácidos necessitam de reações de derivatização,^{94,95,96,97} decidimos substituir a cisteína por tiofenol já que os resultados observados foram semelhantes. Além disso, o tiofenol pode ser facilmente detectado no CG-FID, assim como o dissulfeto de difenila, outro produto da reação (**Esquema 41**)⁹⁸



Esquema 41: Reação de redução da telurana **18**, formando o telureto **32** e o dissulfeto de difenila. A reação foi monitorada por CG-FID ao longo de 24 h.

Para monitorar a reação, foi escolhido o nitrobenzeno como padrão interno da reação por conta da sua estabilidade. Antes de iniciar o monitoramento da reação,

todos os reagentes e o padrão interno foram analisados por cromatografia a gás para determinar as melhores condições de separação na coluna e, também, para determinar a pureza e reatividade dos mesmos apenas com a presença dos solventes (DMSO- d_6 e DCM) (Apêndice 2).

No entanto, apesar da pureza já determinada previamente da telurana **18**, foi observada a redução do composto ao telureto **32** durante a análise. Esse comportamento é derivado da alta instabilidade de compostos hipervalentes de telúrio em altas temperaturas como aquelas utilizadas no injetor do equipamento (**Figura 54**).⁹⁹

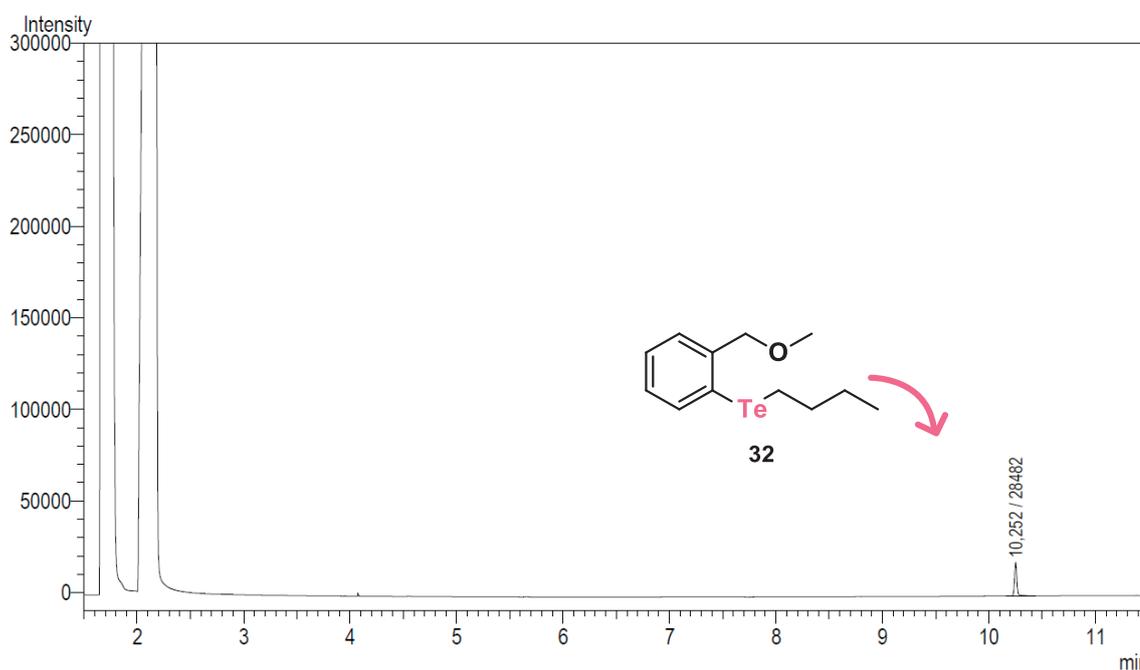


Figura 54: Cromatograma da análise de estabilidade da telurana **18** no CG-FID em uma mistura de diclorometano e DMSO- d_6 . O pico observado corresponde ao telureto **32** obtido após decomposição da telurana **18** no injetor do equipamento.

Apesar de não comprometer a análise qualitativa da formação do telureto **32** e do dissulfeto de difenila por CG-FID, essa instabilidade compromete a quantificação do produto reduzido no meio proveniente da reação com o tiofenol, visto que parte dessa matéria é resultado apenas da decomposição da telurana **18** em altas temperaturas.

Determinada a pureza e as condições do experimento, foi coletado 1 μ L de uma solução contendo 1 mg de tiofenol e 1 mg de nitrobenzeno em 1 mL de uma mistura

de diclorometano e DMSO-d₆ para o monitoramento da reação antes da adição do nucleófilo à telurana. Nessa análise, foi observado apenas uma pequena quantidade de dissulfeto de difenila no cromatograma, proveniente da oxidação do tiofenol. A quantidade, no entanto, não interfere na quantificação do dissulfeto posteriormente por ser muito baixa (**Figura 55**).

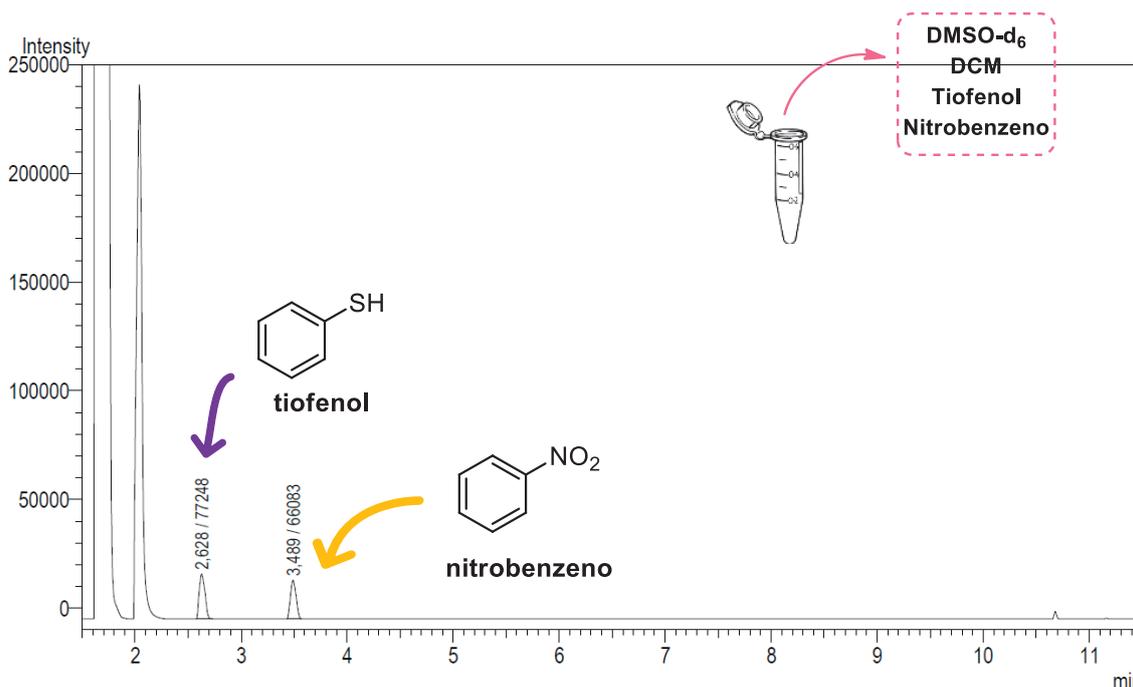
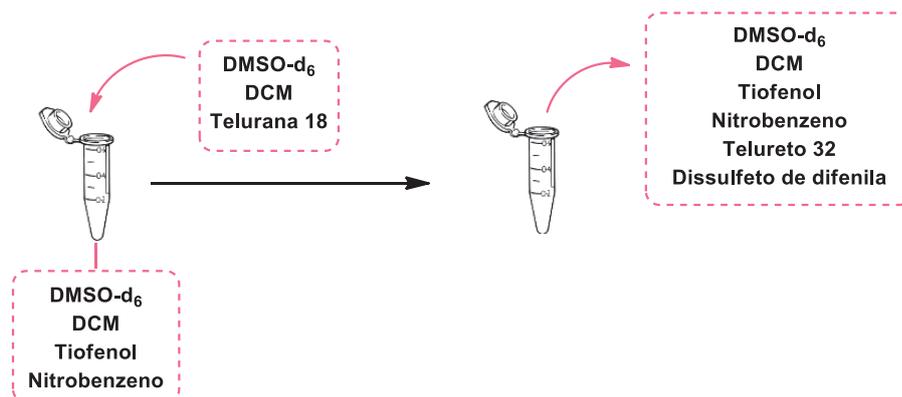


Figura 55: Cromatograma do monitoramento da reação antes da adição do nucleófilo. No cromatograma foi observado o tiofenol ($t.r. = 2,63$ min) e o nitrobenzeno ($t.r. = 3,5$ min), utilizado como padrão interno.

Após a primeira coleta de dados, foram adicionados 100 μL de uma solução contendo 6 mg de tiofenol (2 equiv.) e 6,5 mg de nitrobenzeno em DMSO-d₆ foi adicionada a uma solução contendo 10 mg (1 equiv.) da telurana **18** em 500 μL de DMSO-d₆ e, imediatamente após a adição, 100 μL dessa solução foram diluídos em 900 μL de diclorometano e uma alíquota de 1 μL foi injetada para análise no CG-FID, conforme **Esquema 42**.



Esquema 42: Análise da reação entre o tiofenol e a telurana **18** por CG-FID.

No cromatograma adquirido (**Figura 56**), foram observados picos intensos atribuídos ao 1-(butiltelanil)-2(metoximetil)benzeno (**32**) e ao dissulfeto de difenila. Em contrapartida, o pico referente ao tiofenol perdeu bastante intensidade, evidenciando seu consumo.

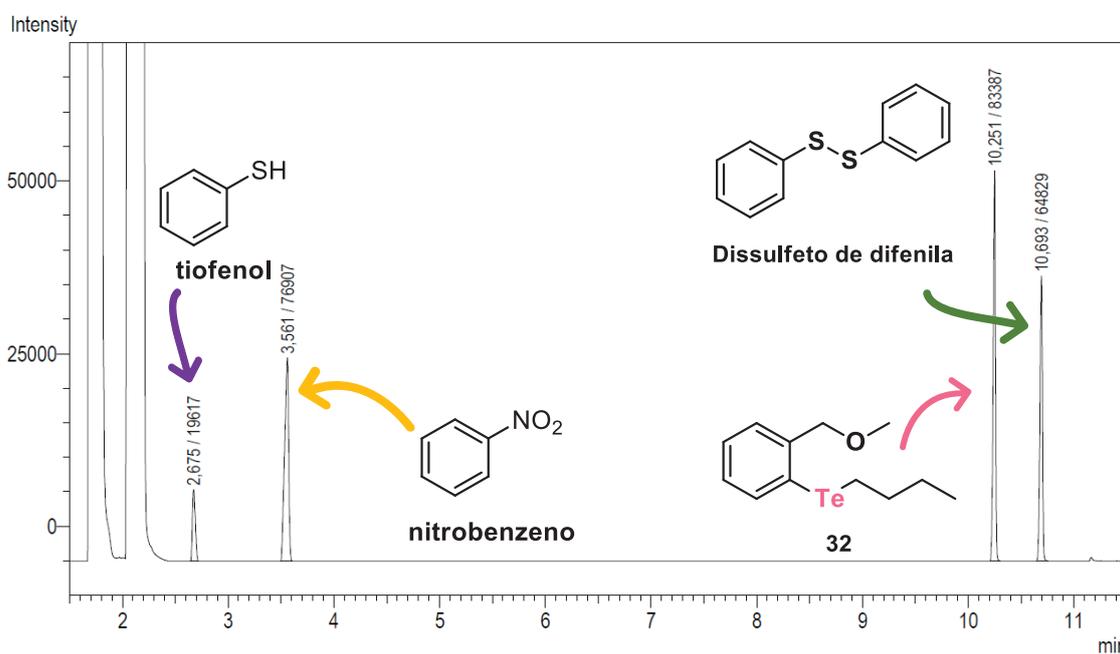


Figura 56: Monitoramento da reação por meio de CG-FID imediatamente após a adição do nucleófilo à telurana. No cromatograma, são observados o tiofenol ($t.r. = 2,68$ min), o nitrobenzeno ($t.r. = 3,56$ min) (padrão interno), o telureto **32** ($t.r. = 10,25$ min) e o dissulfeto de difenila ($t.r. = 10,63$ min).

Foram retiradas alíquotas de 100 μ L do meio reacional novamente após 30 min do início da reação e uma mudança considerável na concentração de tiofenol foi observada, indicando o consumo de quase todo o reagente (**Figura 57**). Após 1 h do

início da reação, outra alíquota de 100 μL foi analisada, mas não foi observada uma mudança significativa nas intensidades dos sinais.

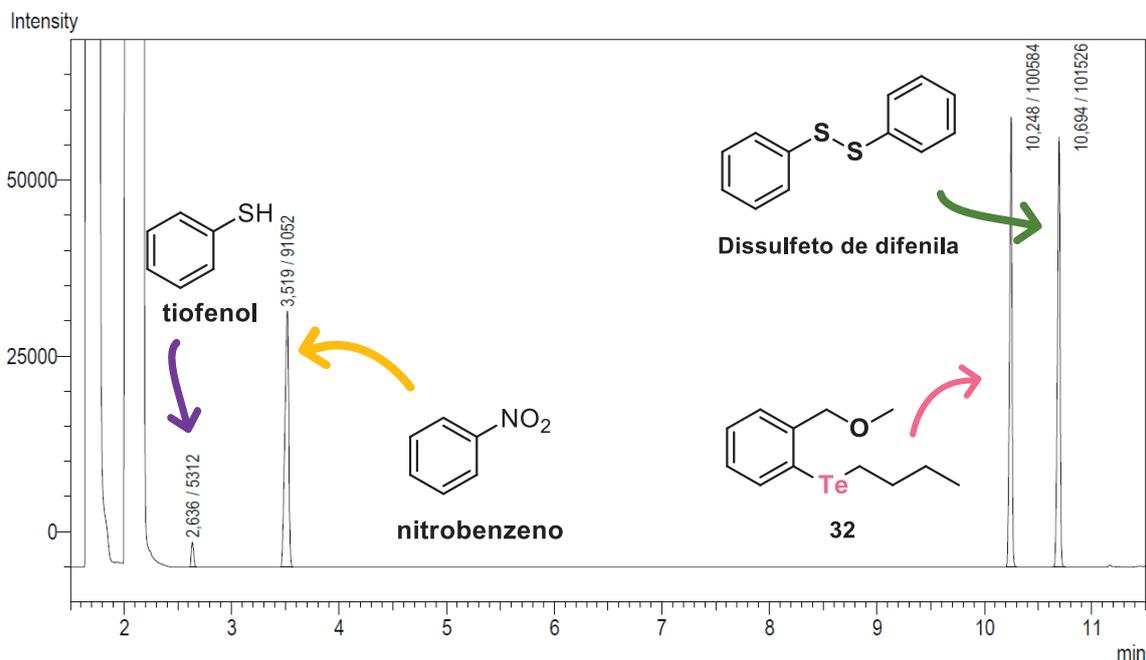


Figura 57: Monitoramento da reação por meio de CG-FID após 30 min do início da reação. No cromatograma foi observado um pico menos intenso (em relação ao anterior) referente ao tiofenol ($t.r.$ = 2,64 min), o nitrobenzeno ($t.r.$ = 3,52 min), o telureto **32** ($t.r.$ = 10,25 min) e o dissulfeto de difenila ($t.r.$ = 10,69 min).

Com esse experimento, foi possível confirmar a redução de uma telurana em um telureto ao entrar em contato com uma espécie tiol em meio orgânico, indo de encontro com o relatado anteriormente na literatura.⁷¹

A variação de concentração do tiofenol e do ditelureto de difenila pode ser acompanhada no gráfico da **Figura 58**. No gráfico, é possível observar o rápido consumo do tiofenol.

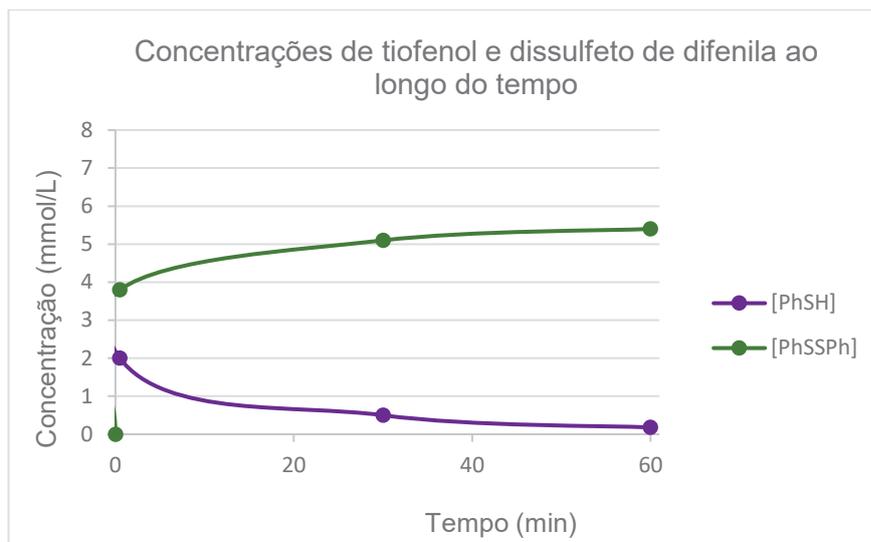
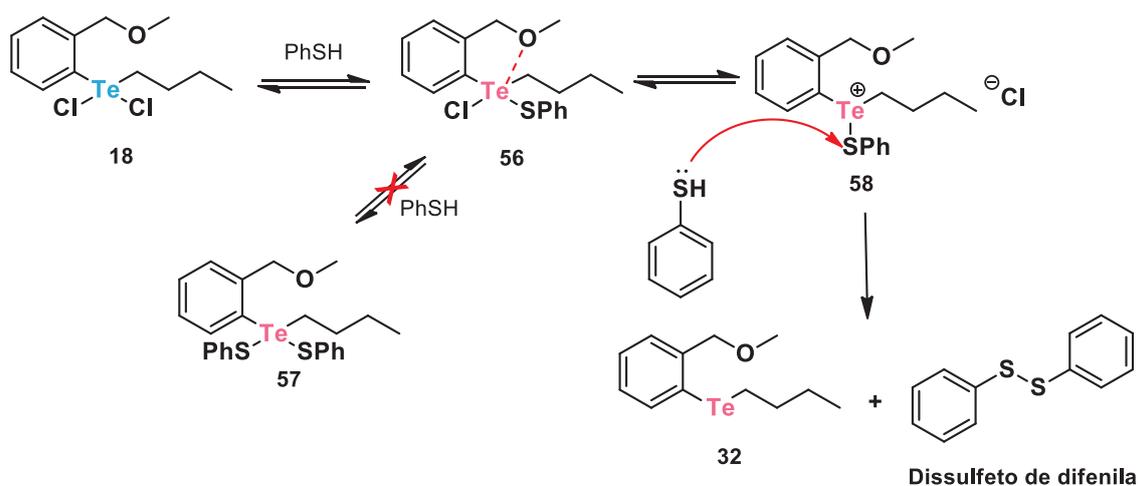


Figura 58: Gráfico das concentrações de tiofenol (em roxo) e dissulfeto de difenila (em verde) ao longo de 24 h.

Ao contrário do que foi relatado para esse tipo de reação em meio orgânico, em que apenas a substituição de um átomo de cloro por uma cisteína foi relatada,⁷¹ a eliminação redutiva de teluretos já foi relatada para di-hidroxiteluranas em uma mistura de meio aquoso com metanol, por Detty, Ahsan e You em 2003.⁹³

Na proposta de mecanismo apresentada por Detty e colaboradores (**Esquema Esquema 43**), após a adição do tiofenol na telurana **18**, formando a espécie **56**, ocorre a saída de um átomo de cloro formando o cátion **58**. Na sequência, ocorre o ataque de uma segunda molécula de tiofenol ao ligante, completando a eliminação redutiva do telureto. Ainda, os autores ressaltam que, apesar de possível, espécies semelhantes à telurana **57** são desfavorecidas nesse tipo de reação por conta da interação intramolecular com heteroátomos, como o oxigênio.⁹³



Esquema 43: Mecanismo para a eliminação redutiva de teluretos em meio aquoso para meio orgânico. adaptado de Detty e colaboradores (2003).

4.4.1.3 *n*-BUTILAMINA

Apesar de também levar ao produto em $\delta_{\text{Te}} = 366$, atribuído nas seções anteriores ao telureto **32**, a reação entre a organotelurana **18** e a $n\text{-BuNH}_2$ se mostrou mais lenta que as reações utilizando cisteína e tiofenol como nucleófilos, demorando cerca de 4 h para sintetizar o produto ($\delta_{\text{Te}} = 366$). Ainda, foi possível observar outros sinais em $\delta_{\text{Te}} = 925$ e $\delta_{\text{Te}} = 379$ após 15 min da adição do nucleófilo, que não foram mais detectados após algumas horas.

Levando em consideração alguns possíveis intermediários dessa reação, pode ser considerada a atribuição desses sinais às espécies **59** e **60** (Figura 59). A espécie **59**, especialmente, pode ser considerada por conta do equilíbrio entre a telurana tetra-coordenada (**18**) e tri-coordenada (**59**) já relatado na literatura.⁷⁵ O composto **60**, apesar de não ser relatado na literatura, pode ser considerado por conta dos mecanismos já estudados e relatados anteriormente com outras espécies.^{74,93}

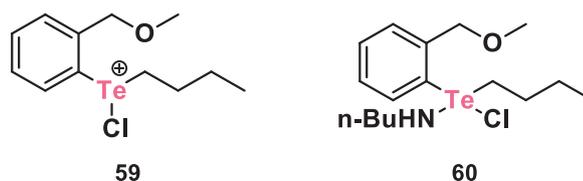
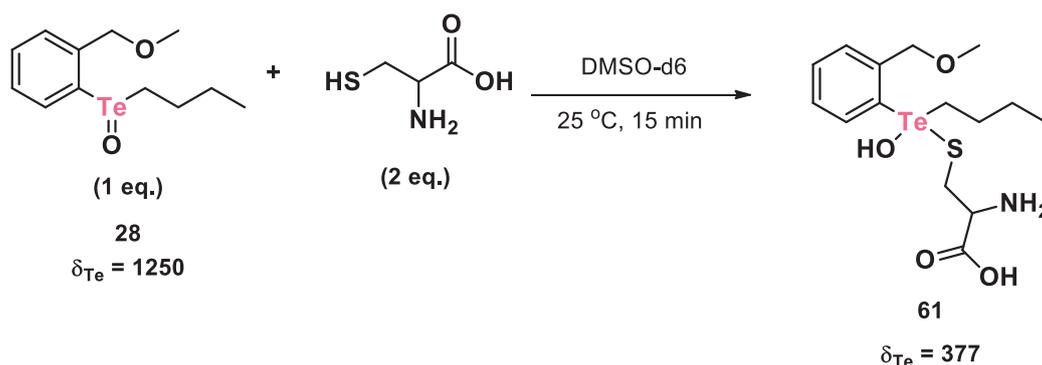


Figura 59: Proposta de estruturas para as espécies observadas no espectro de RMN de ^{125}Te após a adição da $n\text{-BuNH}_2$ à telurana **18**.

No entanto, como mencionado anteriormente, a reatividade de organoteluranas contra aminas ainda não tem muitos dados publicados na literatura e mais estudos sobre esse tópico são necessários para chegar em alguma conclusão acerca da caracterização dos produtos e intermediários formados.

4.4.2 PRODUTOS FORMADOS A PARTIR DO TELURÓXIDO **28**

Como discutido na seção 4.3, os únicos nucleófilos que reagiram com o teluróxido **28** foi a cisteína e o tiofenol, enquanto outros apenas interagiram com a espécie de telúrio. No RMN de ^{125}Te , após a adição do nucleófilo, foi observado um sinal em 377 ppm, não encontrado na literatura. Esse sinal foi atribuído à espécie **61**, produto de uma reação de inserção da cisteína ao teluróxido **28** (**Esquema 44**).

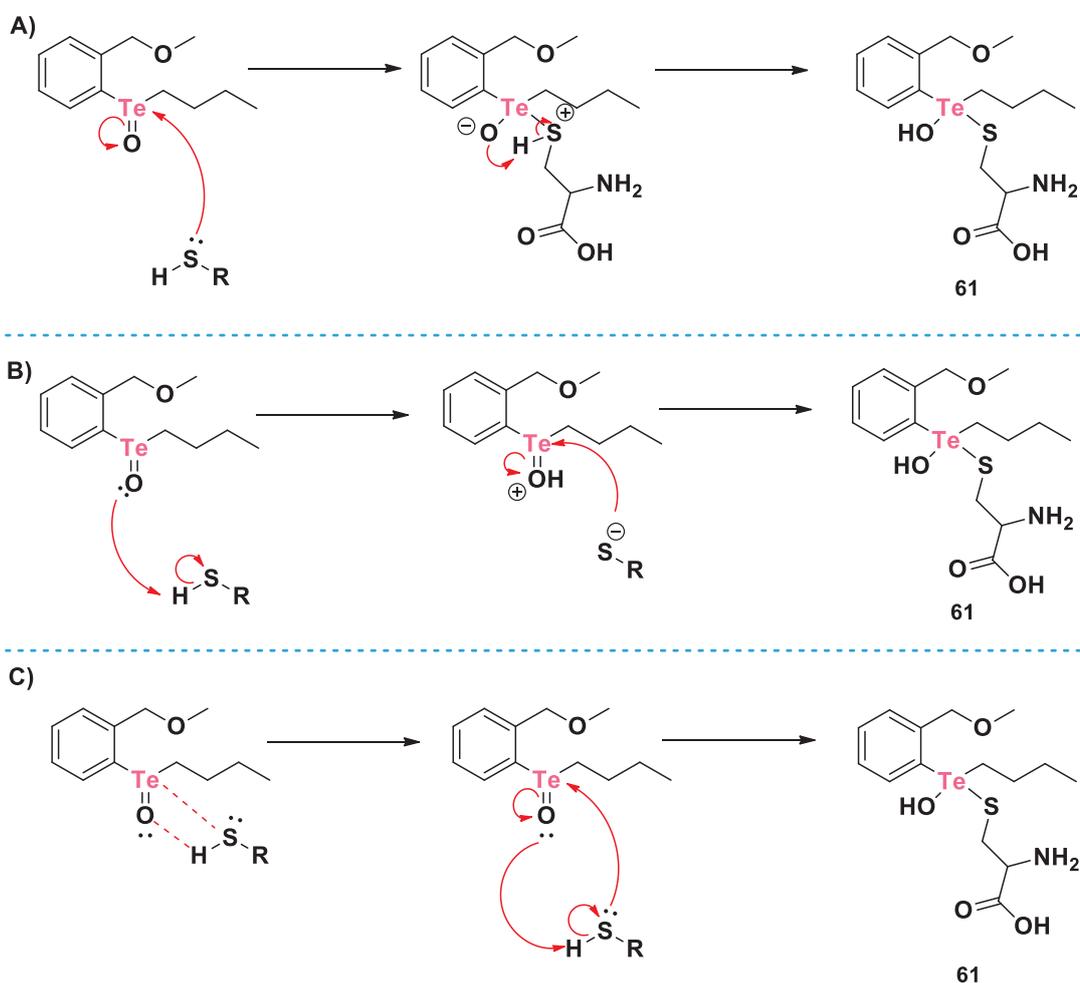


Esquema 44: Síntese da telurana **35** a partir da reação entre o teluróxido **28** e a cisteína.

Levando em consideração as reações de redução que procedem a formação das organoteluranas **20** e **56** e levam à formação do telureto **32** ($\delta_{\text{Te}} = 366$), não observado no espectro de RMN de ^{125}Te do monitoramento da reação entre o teluróxido e a cisteína, supõe-se que a telurana **61** é mais estável que as teluranas **20**

e **56**. Isso pode ser explicado pela maior basicidade da hidroxila em relação ao íon cloreto em DMSO: o primeiro grupo se torna um pior grupo de saída, sendo, então, menos facilmente removível da molécula, conferindo uma maior estabilidade.¹⁰⁰

O mecanismo dessa reação pode seguir por três caminhos: o ataque da cisteína ao telúrio com a formação de um alcóxido, seguido da protonação do oxigênio (**Esquema 45, A**), a protonação do oxigênio do teluróxido, deixando o centro eletrofílico mais deficiente em elétrons (**Esquema 45, B**) e, também, a formação do produto pode acontecer via uma reação concertada (**Esquema 45, C**).



Esquema 45: Mecanismos propostos para a formação da telurana **61**.

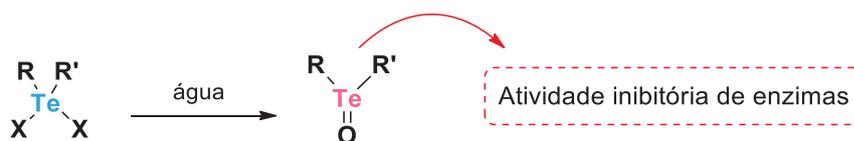
A reação entre o teluróxido e a cisteína ainda não foi descrita na literatura, diferente das reações entre teluranas e diferentes aminoácidos. Por isso, a caracterização e o mecanismo de reação ainda precisam ser estudados.

5. CONCLUSÃO

A reatividade dos composto hipervalente de Te(IV) 1-[butil(dicloro)- λ^4 -telanil]-2(metoximetil)benzeno (**18**) e 1-(butilteluril)-2-(metoximetil)benzeno (**28**) com diferentes nucleófilos foi avaliada neste estudo. No entanto, não foi possível isolar e caracterizar o teluróxido **28** até a escrita desse documento, diferentemente do previsto nos objetivos.

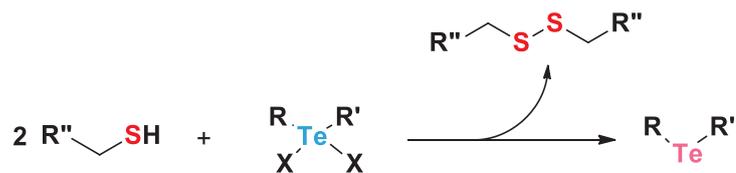
Nesses estudos, foi observada uma alta reatividade de espécies de Te(IV) com nucleófilos com um sítio tiol e, em contrapartida, uma reatividade muito baixa com aminas e álcoois. Entretanto, apesar da baixa reatividade das espécies estudadas contra nucleófilos sem uma porção tiol, foi observada uma interação intermolecular entre o teluróxido **28** e aminas e álcoois.

Assim, foi possível concluir parcialmente os objetivos do trabalho com êxito, que indicaram que as atividades biológicas para as teluranas orgânicas e inorgânicas descritas na literatura são provenientes de teluróxidos análogos, produtos da reação entre as espécies halogenadas com a água (**Esquema 46**) e, possivelmente, ajudar a sanar as dúvidas relacionadas a este tópico levantadas nos últimos anos.^{71,72,73,74}



Esquema 46: Atividade inibitória de enzimas proveniente de teluróxidos sintetizados a partir da reação entre teluranas halogenadas e água.

Paralelamente aos resultados obtidos referentes ao objetivo inicial do trabalho, foi estudada a reatividade da telurana **18** contra a cisteína – e, conseqüentemente, outros tiois. Nesses estudos, foi concluído que teluranas halogenadas, quando em contato com moléculas de enxofre em meio orgânico, são reduzidas a teluretos, enquanto as espécies sulfonadas são oxidadas a dissulfetos simétricos (**Esquema 47**).



Esquema 47: Redução de teluranas orgânicas a partir de reações com tióis.

Esses resultados divergem do esperado para essas moléculas segundo a literatura para espécies contendo telúrio – que apesar de crescente, ainda é pobre em relação a outros calcogênios – apesar de que, para selenuranas orgânicas, esse tipo de reação já foi relatado previamente.⁴³ Portanto, o estudo de reatividade entre compostos de telúrio e enxofre acabou se tornando uma grande parte do trabalho, trazendo resultados inéditos e inesperados para a literatura dos calcogênios.

Ainda, outras dúvidas foram levantadas ao longo do trabalho, mas, infelizmente, não foi possível sanar durante o período do projeto. A formação de uma espécie com $\delta_{\text{Te}} = 358$ ppm, por exemplo, necessita de mais estudos e caracterização, assim como a reatividade de teluranas orgânicas contra aminas primárias, que também levou a resultados ainda não relatados na literatura.

REFERÊNCIAS

1. GILLESPIE, R. J.; ROBINSON, E. A. Gilbert N. Lewis and the Chemical Bond: The Electron Pair and the Octet Rule from 1916 to the Present Day. **Journal of computational chemistry**, v. 28, p. 87–97, 2007.
2. LEWIS, G. N. The atom and the molecule. **Journal of the American Chemical Society**, v. 38, n. 4, p. 762–785, abr. 1916.
3. AKIBA, K. **Chemistry of Hypervalent Compounds**. 1st. ed. [s.l.] Wiley-VCH, 1999c.
4. NOURY, S.; SILVI, B.; GILLESPIE, R. J. Chemical bonding in hypervalent molecules: Is the octet rule relevant? **Inorganic Chemistry**, v. 41, n. 8, p. 2164–2172, 2002.
5. STRAUB, D. K. Lewis structures of boron compounds involving multiple bonding. **Journal of Chemical Education**, v. 73, n. 6, p. 494–497, 1995.
6. GILLESPIE, R. J.; ROBINSON, E. A. The importance of ligand-ligand interactions for molecular geometry and the ligand close-packing model. **Comptes Rendus Chimie**, v. 8, n. 9- 10 SPEC. ISS., p. 1631–1644, 2005.
7. BARTELL, L. S.; BONHAM, R. A. Structure of isobutylene. **The Journal of Chemical Physics**, v. 32, n. 3, p. 824–826, 1960.
8. ROBINSON, E. A.; HEARD, G. L.; GILLESPIE, R. J. The importance of ligand-ligand interactions in determining molecular geometry: The ligand close packing model. **Journal of Molecular Structure**, v. 485–486, p. 305–319, 1999.
9. PAULING, L. The nature of the chemical bond. Application of results obtained from the quantum mechanics and from a theory of paramagnetic susceptibility to the structure of molecules. **Journal of the American Chemical Society**, v. 53, n. 4, p. 1367–1400, 1931.
10. MULLIKEN, R. S. Overlap Integrals and Chemical Binding. **American Chemical Society**, v. 72, n. 5, p. 4493–4503, 1950.
11. PIMENTEL, G. C. The bonding of trihalide and bifluoride ions by the molecular

orbital method. **The Journal of Chemical Physics**, v. 19, n. 4, p. 446–448, 1951.

12. HACH, R. J.; RUNDLE, R. E. The Structure of Tetramethylammonium Pentaiodide. **Journal of the American Chemical Society**, v. 73, n. 9, p. 4321–4324, 1951.

13. NAKANISHI, W. Hypervalent Chalcogen Compounds. In: **Handbook of Chalcogen Chemistry**. [s.l: s.n.]. p. 644–668.

14. MUSHER, J. I. The Chemistry of Hypervalent Molecules. **Angewandte Chemie International Edition in English**, v. 8, n. 1, p. 54–68, 1969.

15. KUTZELNIGG, W. Chemical Bonding in Higher Main Group Elements. **Angewandte Chemie International Edition in English**, v. 23, n. 4, p. 272–295, 1984.

16. RATNER, M. A.; SABIN, J. R. Symmetry Considerations Concerning d-Orbital Participation in Chemical Bonding of Second-Row Elements. **Journal of the American Chemical Society**, v. 93, n. 1, p. 3542–3543, 1971.

17. COULSON, C. A. d Electrons and Molecular Bonding. **Nature**, v. 221, p. 1106–1110, 1969.

18. CAHILL, P. A.; DYKSTRA, C. E.; MARTIN, J. C. The Structure and Stability of the 10-F-2 Trifluoride Ion, a Compound of a Hypervalent First Row Element. **Journal of the American Chemical Society**, v. 107, n. 22, p. 6359–6362, 1985.

19. CHEUNG, Y. S. et al. Application of three-center-four-electron bonding for structural and stability predictions of main group hypervalent molecules: The fulfillment of octet shell rule. **Journal of Molecular Structure: THEOCHEM**, v. 623, n. 1–3, p. 1–10, 2003.

20. TAKAGUCHI, Y.; FURUKAWA, N. Synthesis and Structural Determination of 1,1'-Spirobi(3H -2,1-benzoxatellurole)-3-one ([10-Te-4(C₂O₂)]): Conversion of Diacyloxyspirotellurane to AlkoxySpirotellurane by Reduction with Lithium Aluminium Hydride. **Chemistry Letters**, v. 25, n. 5, p. 365–366, 1996.

21. DAHLÉN, B. The molecular structure of o-carboxyphenyl methyl sulphoxide and o-carboxyphenyl methyl selenium oxide. **Acta Crystallographica Section B**

Structural Crystallography and Crystal Chemistry, v. 29, n. 3, p. 595–602, 1973.

22. CHADHA, R. K.; MILLER, J. M. Carbon-13 nuclear magnetic resonance studies of organotellurium compounds. **Journal of the Chemical Society, Dalton Transactions**, n. 1, p. 117–120, 1982.

23. SMITH, K. V.; THAYER, J. S. Spectroscopic Studies of Dialkyltellurium Tetraiodides. **Inorganic Chemistry**, v. 13, n. 12, p. 3021–3023, 1974.

24. VERMA, A. et al. Organoselenium and DMAP co-catalysis: Regioselective synthesis of medium-sized halolactones and bromooxepanes from unactivated alkenes. **Chemical Communications**, v. 52, n. 22, p. 4179–4182, 2016.

25. AKABORI, S. et al. Correlation between the Structure and Reactivity of the Selenide Dihalide of the New Reducing Reagent NaBH₄-R₂SeX, on the Highly Selective Reduction of Amides. X-Ray Molecular Structure of Bis-(2-chloroethyl)selenium Dichloride. **Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions**, v. 1, p. 3121–3125, 1991.

26. SATO, S. et al. Bis(2,2'-biphenylene)dichloropertellurane, [12-Te-6(C₄Cl₂)](λ⁶-Tellane). **Journal of the American Chemical Society**, v. 6, n. 5, p. 3393–3395, 1996.

27. WEINHOLD, F.; REED, A. E. On the Role of d Orbitals in SF₆. **Journal of the American Chemical Society**, v. 108, n. 13, p. 3586–3593, 1986.

28. SATO, S. et al. Isolation and structure of bis(2,2'-biphenylene)dichloro- and -difluoropertelluranes, [12-Te-6(C₄X₂), x = Cl, F] (λ⁶-tellane). **Tetrahedron**, v. 53, n. 36, p. 12183–12194, 1997.

29. PATAI, S.; RAPPOPORT, Z. **The Chemistry of Functional Groups: The Chemistry of Organic Selenium and Tellurium Compounds. Part 1**, v. 1. Grã-Bretanha: John Wiley & Sons LTD., 1986.

30. PIOVAN, L. et al. Hypervalent organochalcogenanes as inhibitors of protein tyrosine phosphatases. **Organic and Biomolecular Chemistry**, v. 9, n. 5, p. 1347–1351, 2011.

31. WOOLLINS, J. D.; RISTO S. LAITINEN. **Selenium and Tellurium Chemistry: From Small Molecules to Biomolecules and Materials**. 1 ed. Alemanha: Springer, 2011.
32. LEY, S. V.; MEERHOLZ, C. A.; BARTON, D. H. R. Diaryl telluroxides as new mild oxidising reagents. **Tetrahedron**, v. 37, n. 1, p. 213–223, 1981.
33. ENGMAN, L.; CAVA, M. P. Bis(*p*-methoxyphenyl)telluroxide, a novel organotellurium aldol catalyst. **Tetrahedron Letters**, v. 22, n. 52, p. 5251–5252, 1981.
34. AKIBA, M. et al. Structural Parameters in the Telluroxide-Catalyzed Aldol Condensation. **American Chemical Society**, v. 49, n. 25, p. 4819–4821, 1984.
35. XUEA, M.; GAOA, Y. Kinetics and mechanism of CO substitution reactions of $M_3(CO)_{12}$ (M = Fe, Ru, Os) in the presence of (*p*-CH₃OC₆H₄)₂TeO. v. 207, n. 0020, p. 207–212, 1993.
36. DONG, Z. et al. Telluroxides exhibit hydrolysis capacity. **Journal of Organic Chemistry**, v. 72, n. 2, p. 606–609, 2007.
37. ALCOCK, N. W.; HARRISON, D. The Crystal and Molecular Structure of Diphenyl Telluroxide. **Journal of the Chemical Society, Dalton Trans**, n. 4, p. 709–712, 1982.
38. BECKMANN, J. et al. New insights into the structures of diorganotellurium oxides. The first polymeric diorganotelluroxane [(*p*-MeOC₆H₄)₂TeO]_n. **Organometallics**, v. 22, n. 16, p. 3257–3261, 2003.
39. KLAPÖTKE, T. M.; KRUMM, B.; SCHERR, M. Crystal Structure of the First Monomeric Organotellurium (IV) Oxide: Bis (2-dimethylaminomethylphenyl) telluroxide. **Phosphorus, Sulfur and Silicon and the Related Elements**, v. 184, n. 6, p. 1347–1354, 2009.
40. SRIVASTAVA, K. et al. Telluroxanes: Synthesis, structure and applications. **Journal of Organometallic Chemistry**, v. 861, p. 174–206, 2018.
41. KAMIGATA, N. Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements. **Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements**, v. 171, n. 1, p. 207–229, 1990.

42. LATTANZI, A. *Comprehensive Organic Synthesis II: Oxidation of Sulfur, Selenium, and Tellurium*, v. 7. Itália: Elsevier Ltd., 2014.
43. REICH, H. J.; HONDAL, R. J. Why Nature Chose Selenium. **ACS Chemical Biology**, v. 11, n. 4, p. 821–841, 2016.
44. CLAYDEN, J.; GREEVES, N.; WARREN, S. **Organic Chemistry**. 2 ed. Estados Unidos: Oxford University Press Inc., 2012.
45. KRAFFT, F.; LYONS, R. E. Ueber Diphenyltellurid und ein Verfahren zur Darstellung von Sulfdiden, Seleniden und Telluriden. **Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft**, v. 27, p. 1768–1773, 1894.
46. LEDERER, K. Über aromatische Telluroniumdihalogenverbindungen und deren basische Spaltungsprodukte. **Justus Liebigs Annalen der Chemie**, v. 391, n. 3, p. 326–347, 1912.
47. LEDERER, K. Einwirkung von Phenylmagnesium-bromid auf Tellurdihalogene. **Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft**, v. 48, p. 1345–1350, 1915.
48. LEDERER, K. Zur Kenntnis der p-Anisyl-Tellurverbindungen. **Chemische Berichte**, v. 49, p. 1076–1082, 1916.
49. DETTY, M. R. Oxidation of Selenides and Tellurides with Positive Halogenating Species. **Journal of Organic Chemistry**, v. 45, n. 2, p. 274–279, 1980.
50. SONI, D. et al. Antibacterial activity of some unsymmetrical diorganyltellurium(IV) dichlorides. **Indian Journal of Biochemistry and Biophysics**, v. 42, n. 6, p. 398–400, 2005.
51. SABTI, A. B.; AL-FREGI, A. A.; YOUSIF, M. Y. Synthesis and antimicrobial evaluation of some new organic tellurium compounds based on pyrazole derivatives. **Molecules**, v. 25, n. 15, p. 3439–3455, 2020.
52. SILBERMAN, A. et al. The Anticancer Activity of Organotelluranes: Potential Role in Integrin Inactivation. **ChemBioChem**, v. 17, n. 10, p. 918–927, 2016.
53. SREDNI, B. et al. The protective role of the immunomodulator AS101 against chemotherapy-induced alopecia studies on human and animal models. **International Journal of Cancer**, v. 65, n. 1, p. 97–103, 1996.

54. SREDNI, B. et al. Hair growth induction by the Tellurium immunomodulator AS101: association with delayed terminal differentiation of follicular keratinocytes and ras-dependent up-regulation of KGF expression. **The FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology**, v. 18, n. 2, p. 400–402, 2004.
55. VISHWAKARMA, P. et al. 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. **Cellular and Molecular Life Sciences**, v. 75, n. 3, p. 563–588, 2018.
56. OKUN, E. et al. The organotellurium compound ammonium trichloro(dioxoethylene-0,0') tellurate enhances neuronal survival and improves functional outcome in an ischemic stroke model in mice. **Journal of Neurochemistry**, v. 102, n. 4, p. 1232–1241, 2007.
57. DANIEL-HOFFMANN, M.; SREDNI, B.; NITZAN, Y. Bactericidal activity of the organo-tellurium compound AS101 against Enterobacter cloacae. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 67, n. 9, p. 2165–2172, 2012.
58. DANIEL-HOFFMANN, M. et al. A potential antimicrobial treatment against ESBL-producing Klebsiella pneumoniae using the tellurium compound AS101. **Archives of microbiology**, v. 191, n. 8, p. 631–638, 2009.
59. SREDNI, B. et al. Multifunctional tellurium molecule protects and restores dopaminergic neurons in Parkinson's disease models. **The FASEB Journal**, v. 21, n. 8, p. 1870–1883, 2007.
60. SREDNI, B.; ALBECK, M. **Compositions and methods for inducing hair growth**. Depositante: BIOMAS LTD. EUA nº WO2006/030439 A2. Depósito: 15 de setembro de 2005. Concessão: 23 de março de 2006.
61. SREDNI, B.; ALBECK, M. **USE OF TELLURIUM COMPOUNDS FOR PROTECTION FROM ULTRA-VIOLET RADIATION**. Depositante: BIOMAS LTD. EUA nº WO2007/032010 A3. Depósito: 14 de setembro de 2006. Concessão: 22 de março de 2007.
62. YOSSIPOF, T. E. et al. Tellurium Compounds Prevent and Reverse Type-1 Diabetes in NOD Mice by Modulating $\alpha 4\beta 7$ Integrin Activity, IL-1 β , and T Regulatory

Cells. **Frontiers in Immunology**, v. 10, n. MAY, p. 1–14, 2019.

63. YOSEF, S. et al. Octa-O-bis-(R,R)-tartarate ditellurane (SAS) - A novel bioactive organotellurium(IV) Compound: Synthesis, characterization, and protease inhibitory activity. **ChemMedChem**, v. 2, n. 11, p. 1601–1606, 2007.

64. ZIGMAN-HOFFMAN, E. et al. Tellurium compound provides pro-apoptotic signaling in drug resistant multiple myeloma. **Leukemia and Lymphoma**, v. 62, n. 5, p. 1446–1456, 2020.

65. ZUKERMAN-SCHPECTOR, J. et al. 1-Butyl-1-chloro-3-methyl-3H-2,1λ4-benzoxatellurole: Crystal structure and Hirshfeld analysis. **Acta Crystallographica Section E: Crystallographic Communications**, v. 73, p. 564–568, 2017.

66. CUNHA, R. L. O. R. et al. Tellurium-based cysteine protease inhibitors: Evaluation of novel organotellurium(IV) compounds as inhibitors of human cathepsin B. **Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters**, v. 15, n. 3, p. 755–760, 2005.

67. PASCHOALIN, T. et al. Antitumor effect of chiral organotelluranes elicited in a murine melanoma model. **Bioorganic and Medicinal Chemistry**, v. 27, n. 12, p. 2537–2545, 2019.

68. SOUZA, J. P. A. et al. Synthesis, Mechanism Elucidation and Biological Insights of Tellurium(IV)-Containing Heterocycles. **Chemistry – A European Journal**, v. 27, n. 58, p. 14427–14437, 2021.

69. PIOVAN, L. et al. Structure-activity relationships of hypervalent organochalcogenanes as inhibitors of cysteine cathepsins v and S. **Bioorganic and Medicinal Chemistry**, v. 19, n. 6, p. 2009–2014, 2011.

70. PIOVAN, L. et al. 20S proteasome as novel biological target for organochalcogenanes. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 73, p. 280–285, 2014.

71. SILVA, M. S.; ANDRADE, L. H. ^{77}Se and ^{125}Te NMR spectroscopy on a selectivity study of organochalcogenanes with l -amino acids. **Organic & Biomolecular Chemistry**, v. 13, n. 21, p. 5924–5929, 2015.

72. SILBERMAN, A. et al. Ligand-Substitution Reactions of the Tellurium Compound AS-101 in Physiological Aqueous and Alcoholic Solutions. **Inorganic Chemistry**, v.

- 55, n. 21, p. 10847–10850, 2016.
73. PRINCIVAL, C. R. et al. Stability Study of Hypervalent Tellurium Compounds in Aqueous Solutions. **ACS Omega**, v. 2, n. 8, p. 4431–4439, 2017.
74. TEIXEIRA, M. L. et al. Investigation of Chemical Stability of Dihalogenated Organotelluranes in Organic-Aqueous Media: The Protagonism of Water. **Journal of Organic Chemistry**, v. 83, n. 14, p. 7341–7346, 2018.
75. DIAS-DA-SILVA, G.; L. O. R. CUNHA, R.; D. COUTINHO-NETO, M. Equilibrium between tri- and tetra-coordinate chalcogenuranes is critical for cysteine protease inhibition. **Journal of Computational Chemistry**, v. 42, n. 17, p. 1225–1235, 2021.
76. GEROTHANASSIS, I. P. **NMR spectroscopy, heteronuclei, O, S, Se, Te**. 3. ed. Grécia: Elsevier Ltd., 2016.
77. DETTY, M. R.; HENRICH, P. M.; WHITEFIELD, J. A. ^{125}Te Coupling to ^1H , ^{13}C , and ^{125}Te Nuclei in NMR Studies of ^{125}Te -Enriched 1,3-Ditellurole. **Organometallics**, v. 5, n. 8, p. 1544–1547, 1986.
78. ARMAREGO, W. L. .; CHAI, C. **Purification of Laboratory Chemicals**. 5. ed. Estados Unidos: Elsevier, 2003.
79. PETRAGNANI, N.; STEFANI, H. A. Advances in organic tellurium chemistry. **Tetrahedron**, v. 61, n. 7, p. 1613–1679, 2005.
80. BAILEY, W. F.; PATRICIA, J. J. The mechanism of the lithium - halogen Interchange reaction : a review of the literature. **Journal of Organometallic Chemistry**, v. 352, n. 1–2, p. 1–46, set. 1988.
81. ZEFIROV, N. S.; KOV, D. I. M. X-Phylic Reactions. **Chemical Reviews**, v. 82, p. 615-624, 1982.
82. WITTIG, G.; SCHÖLLKOPF, U. Zum chemismus der Halogen-Lithium-Austauschreaktion. **Tetrahedron**, v. 3, n. 1, p. 91–93, 1958.
83. BRYCE-SMITH, D. Organometallic Compounds of the Alkali Metals. Part VI.: Evidence for the Formation of Free Alkyl Radicals during Certain Wurtz Reactions. Homolytic Reactions between Alkyl-lithium Compounds and Alkyl Halides. **Journal of the Chemical Society (Resumed)**, p. 1603–1610, 1956.

84. ROGERS, H. R.; HOUK, J. Preliminary Studies of the Mechanism of Metal-Halogen Exchange. The Kinetics of Reaction of n-Butyllithium with Substituted Bromobenzenes in Hexane Solution. **Journal of the American Chemical Society**, v. 104, n. 2, p. 522–525, 1982.
85. REICH, H. J. et al. Mechanism of the Lithium-Tellurium, Lithium-Iodine and Lithium-Mercury Exchange Reactions: Hypervalent Tellurium and Iodine Ate Complexes. **Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements**, v. 67, n. 4, p. 83–97, 4 abr. 1992.
86. SINGH, H. B. et al. Orthotellurated Derivatives of N,N-Dimethylbenzylamine: Crystal and Molecular Structures of [2-(Dimethylaminomethyl)phenyl] tellurium(IV) Tribromide and [2-(Butyldichlorotelluro) benzyl] dimethylammonium Chloride. **Journal of the Chemical Society, Dalton Trans**, n. 3, p. 907–913, 1990.
87. DETTY, M. R.; FRIEDMAN, A. E.; MCMILLAN, M. Stepwise Mechanism for Oxidative Addition of Bromine to Organoselenium (II) and Organotellurium (II) Compounds. **Organometallics**, v. 13, n. 8, p. 3338–3345, 1994.
88. SADEKOV, I. D.; ZAKHAROV, A. V.; MAKSIMENKO, A. A. Diorganyl Derivatives of Tellurium(IV) (σ -Telluranes of R_2TeX_2 Type). **Sulfur reports**, v. 23, n. 2, p. 125–198, 2002.
89. ZHENG, H. X. et al. Strategy for Overcoming Full Reversibility of Intermolecular Radical Addition to Aldehydes: Tandem C-H and C-O Bonds Cleaving Cyclization of (Phenoxymethyl)arenes with Carbonyls to Benzofurans. **Organic Letters**, v. 20, n. 11, p. 3310–3313, 2018.
90. PAVIA, D. L. et al. **Introdução à Espectroscopia**. 4. ed. Bellingham: Cengage Learning, 2008.
91. STEINMANN, D.; NAUSER, T.; KOPPENOL, W. H. Selenium and sulfur in exchange reactions: A comparative study. **Journal of Organic Chemistry**, v. 75, n. 19, p. 6696–6699, 2010.
92. ENGMAN, L. et al. Thiol Peroxidase Activity of Diorganyl Tellurides. **Journal of Organic Chemistry**, v. 59, n. 8, p. 1973–1979, 1994.
93. 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. **Journal of the American Chemical Society**, v. 125, n. 16, p. 4918–4927, 2003.
94. SILVA, B. M. et al. Development and evaluation of a GC/FID method for the analysis of free amino acids in quince fruit and jam. **Analytical Sciences**, v. 19, n. 9, p. 1285–1290, 2003.
95. HUŠEK, P. Chloroformates in gas chromatography as general purpose derivatizing agents. **Journal of Chromatography B: Biomedical Applications**, v. 717, n. 2, p. 57–91, 1998.
96. HUŠEK, P. Rapid derivatization and gas chromatographic determination of amino acids. **Journal of Chromatography A**, v. 552, n. C, p. 289–299, 1991.
97. HUŠEK, P. Amino acid derivatization and analysis in five minutes. **FEBS Letters**, v. 280, n. 2, p. 354–356, 1991.
98. DJOKIC, M. R. et al. Quantitative on-line analysis of sulfur compounds in complex hydrocarbon matrices. **Journal of Chromatography A**, v. 1509, p. 102–113, 2017.
99. GLOVER, B. S. A.; ELIZABETH, P. Mechanism of Thermal Decomposition of Tetra-aryltellurium Species. **Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1**, p. 1338–1344, 1980.
100. KÜTT, A. et al. pKa values in organic chemistry – Making maximum use of the available data. **Tetrahedron Letters**, v. 59, n. 42, p. 3738-3748, 2018.

APÊNDICE 1 – ESPECTROS NO INFRAVERMELHO DOS COMPOSTOS 34 E 32

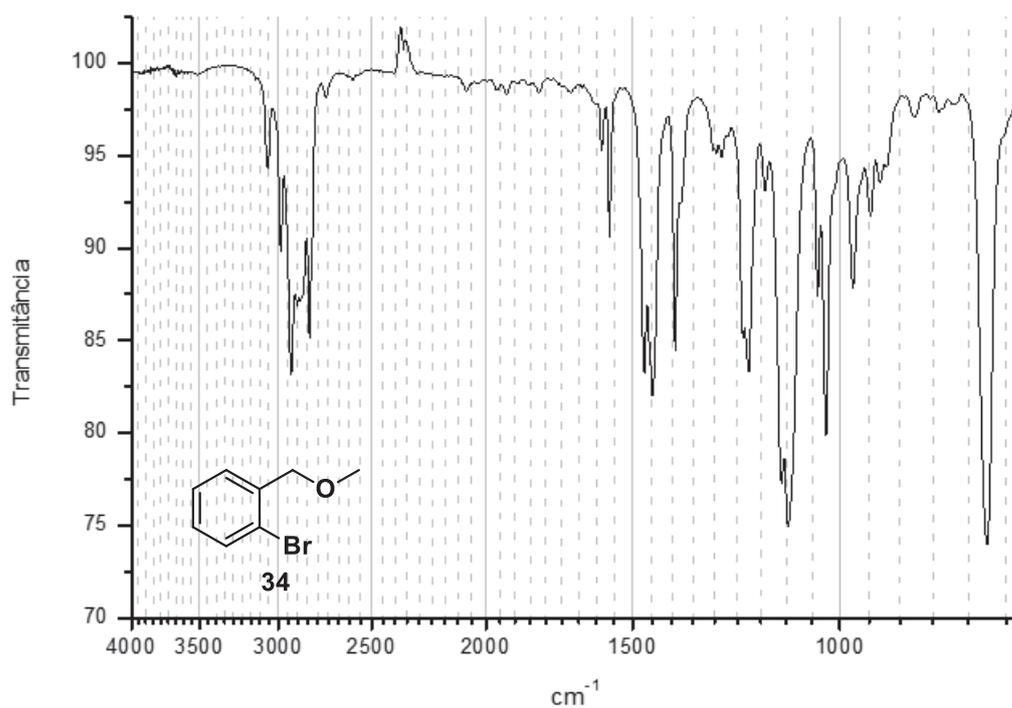


Figura 60: Espectro no IV do 2-bromo-1-(metoximetil)benzeno (34).

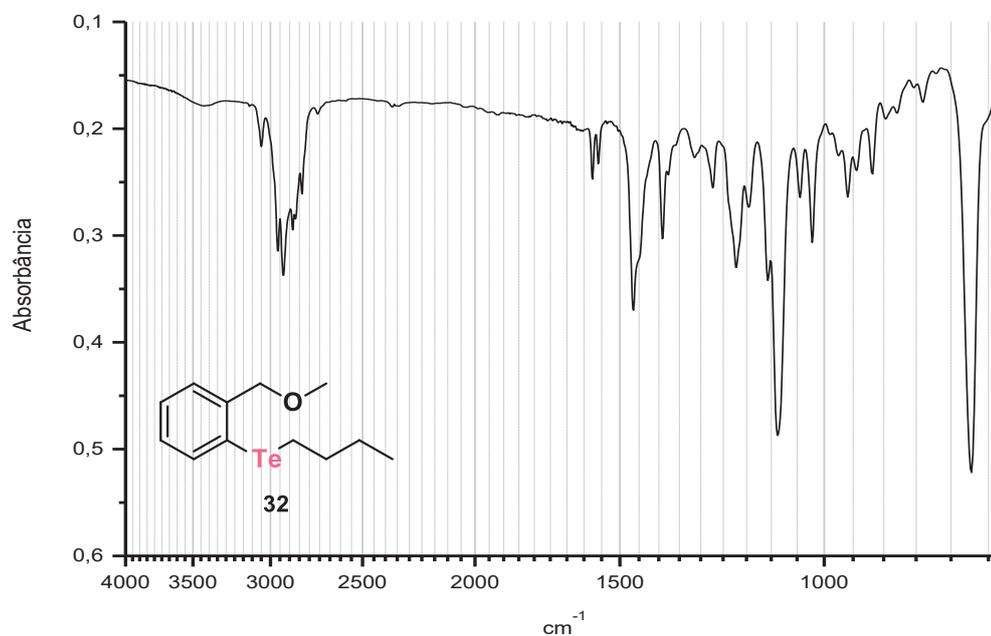


Figura 61: Espectro no IV do 2-(butiltelanil)-1-(metoximetil)benzeno (32).

APÊNDICE 2 – CROMATOGRAMAS DOS REAGENTES, PADRÃO INTERNO E PRODUTOS ENVOLVIDOS NO ESTUDO DA REAÇÃO DE ELIMINAÇÃO REDUTIVA

1. Cromatograma do tiofenol em diclorometano

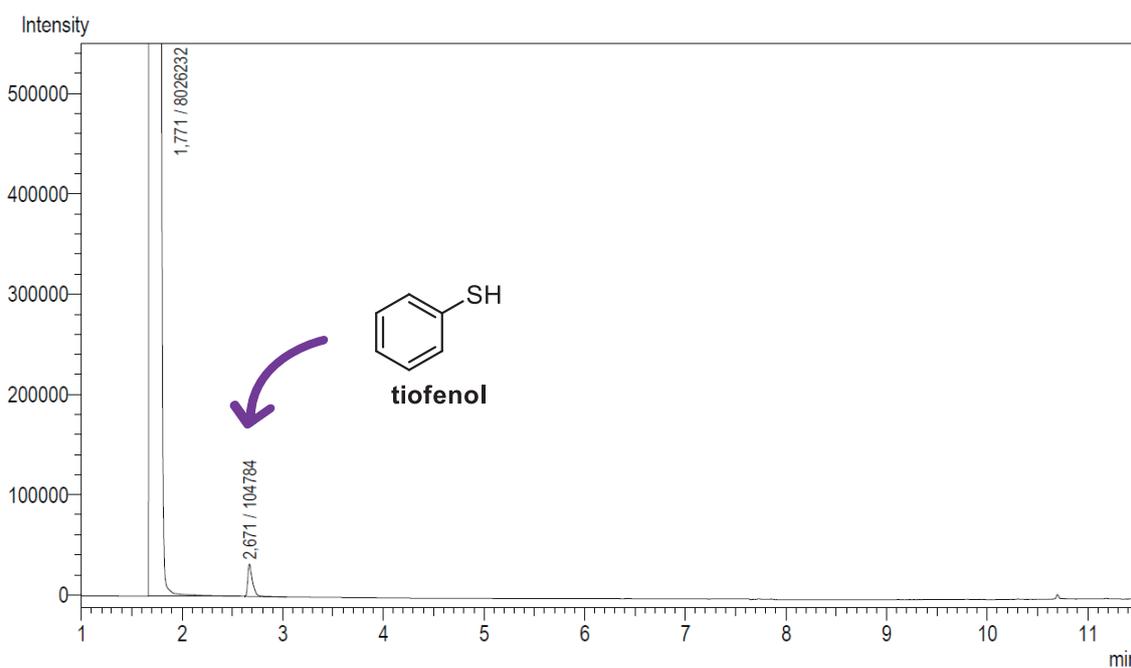


Figura 62: Análise de pureza do tiofenol utilizado como reagente. No cromatograma, são observados os picos do solvente ($t.r. = 1,77 \text{ min}$) e do tiofenol ($t.r. = 2,67 \text{ min}$).

2. Cromatograma do nitrobenzeno em diclorometano

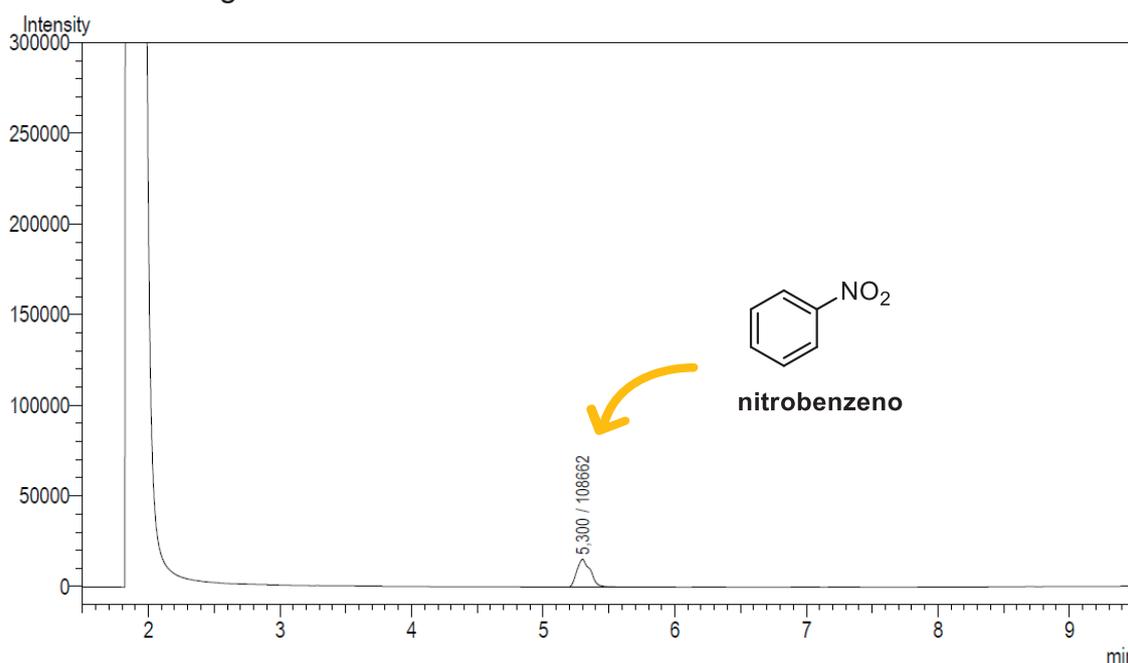


Figura 63: Análise de pureza do nitrobenzeno utilizado como reagente. No cromatograma, são observados os picos do solvente ($t.r. = 1,77 \text{ min}$) e do nitrobenzenol ($t.r. = 5,3 \text{ min}$).

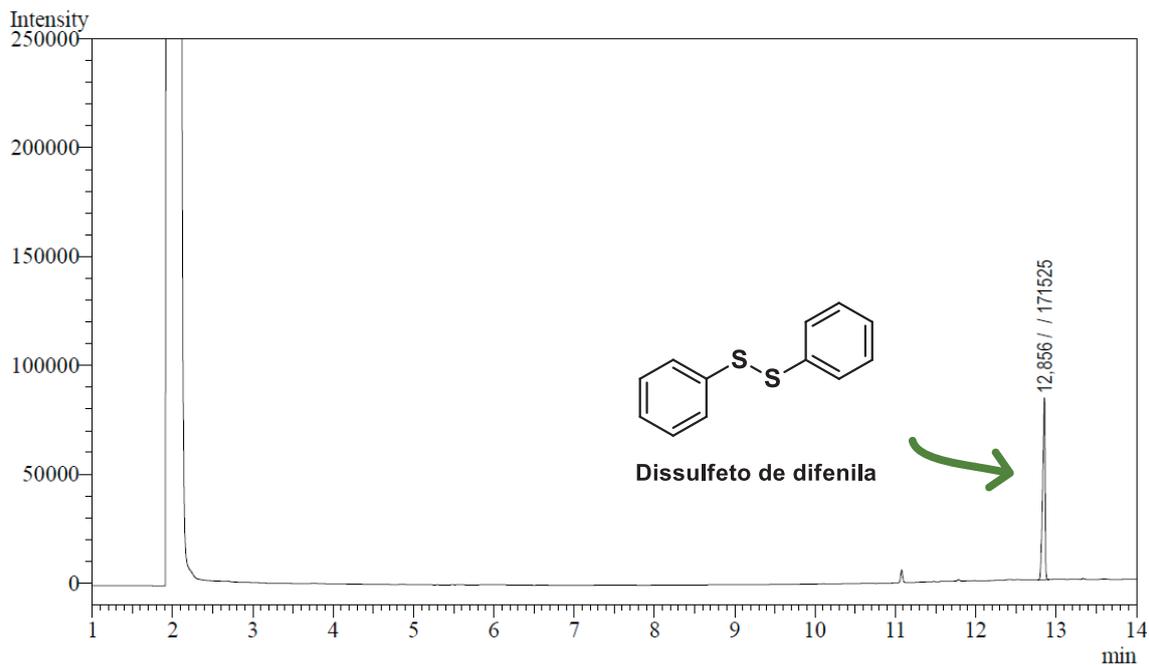
3. Cromatograma do dissulfeto de difenila em diclorometano e DMSO-d₆

Figura 64: Análise de pureza do dissulfeto de difenila utilizado como reagente. No cromatograma, são observados os picos do solvente ($t.r. = 1,77 \text{ min}$) e do dissulfeto de difenila ($t.r. = 12,86 \text{ min}$).

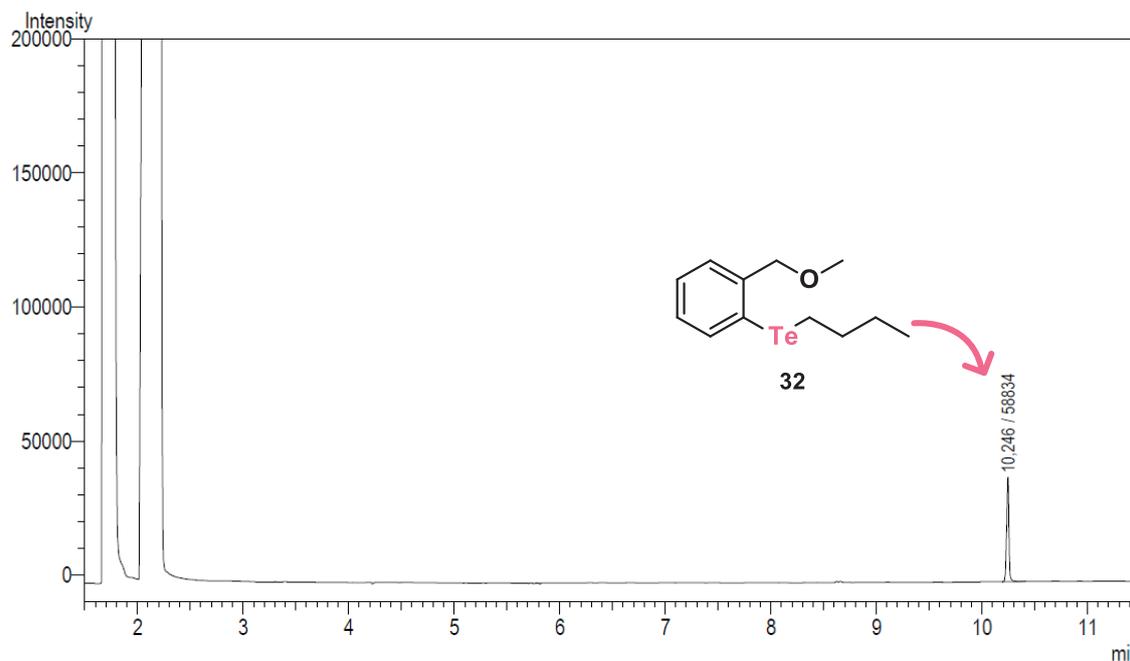
4. Cromatograma do telureto **32** em diclorometano e DMSO-d₆

Figura 65: Análise de pureza do telureto **32** utilizado como reagente. No cromatograma, são observados os picos do diclorometano ($t.r. = 1,77 \text{ min}$) e DMSO-d₆ ($t.r. = 2,1 \text{ min}$) e do telureto **32** ($t.r. = 10,25 \text{ min}$).

APÊNDICE 2 – ESPECTROS DE RMN DE ^{125}Te DAS ESPÉCIES NÃO REAGENTES

Na **Figura 66**, são apresentados os espectros de RMN de ^{125}Te adquiridos para monitorar a reatividade da telurana **18** contra os nucleófilos ácido butírico, *n*-butanol, metanol, *sec*-butilamina, treonina e serina. Em todos os casos, as reações não aconteceram.

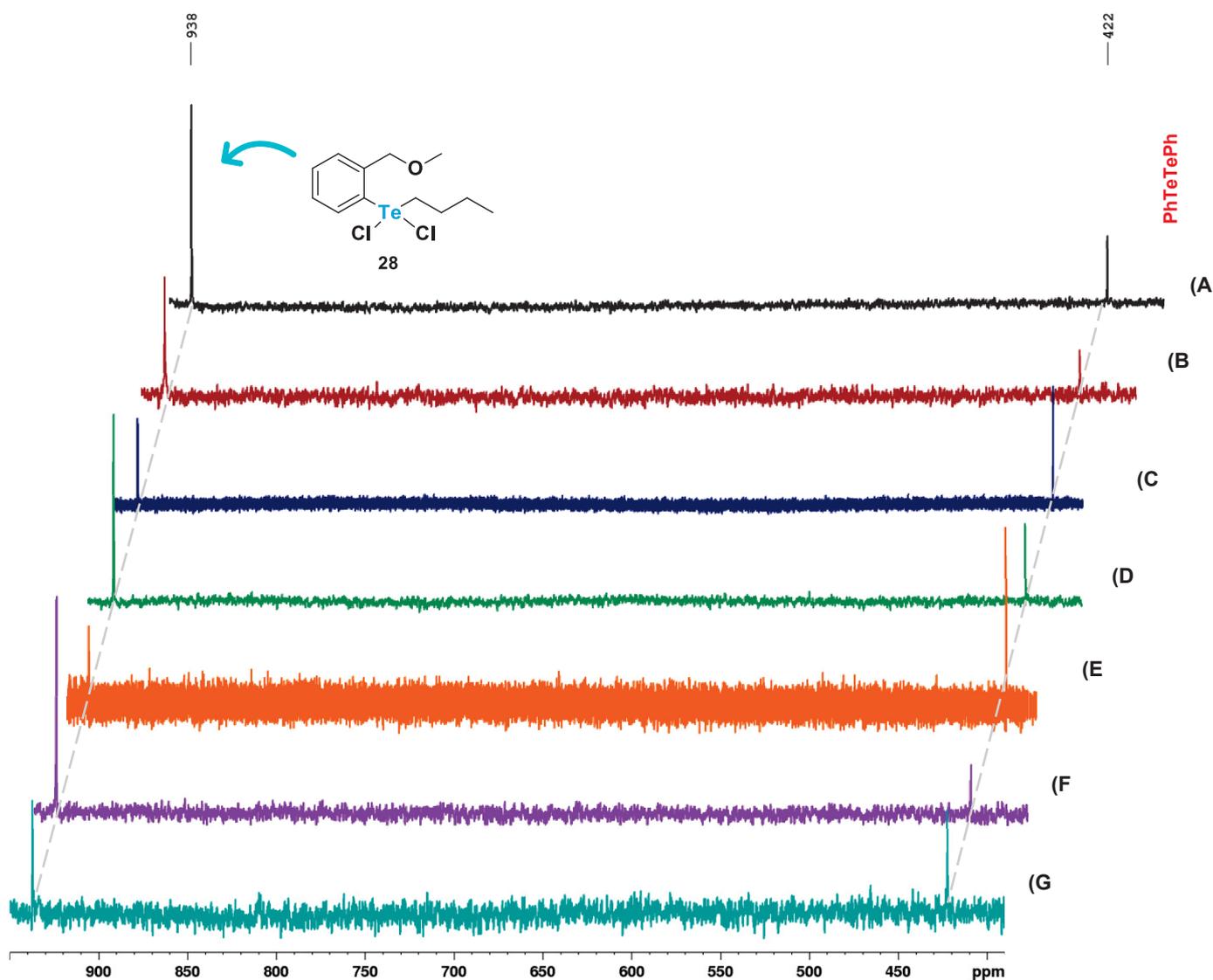


Figura 66: Monitoramento das reações entre a telurana **18** (A) e os nucleófilos ácido butírico (B), *n*-butanol (C), metanol (D), *sec*-butilamina (E), treonina (F) e serina (G) através da técnica de RMN de ^{125}Te . Em 938 ppm, aparece o sinal da telurana **18** e, em 422 o sinal do padrão externo, ditelureto de difenila. As reações foram feitas a temperatura ambiente (25 °C) e todos os espectros foram adquiridos após 15 minutos da adição do respectivo nucleófilo.