UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
INSTITUTO DE QUÍMICA

***Novos Aspectos e Aplicações da Química de Teluranas e de
Teluretos Orgânicos***

Rodrigo Luiz Oliveira Rodrigues Cunha

(Tese de Doutorado)

Prof. Dr. João Valdir Comasseto

(ORIENTADOR)

SÃO PAULO

Data do Depósito do Trabalho na SPG:

8/04/2005

Data da Realização da Defesa:

6/05/2005

Agradeço e dedico este trabalho aos meus pais,
Horécio e Nancy,
pela compreensão, paciência e apoio.

Agradeço também a minha outra família,
os Hashizume, pela acolhida e apoio,
especialmente à Cecília Miwa
por estar sempre ao meu lado.

AGRADECIMENTOS

Aproveito este espaço para agradecer a todos que contribuíram em minha formação até o presente.

Ao Prof. J. V. Comasseto, pela orientação e sobretudo pela generosidade em conceder autonomia para a realização das atividades no laboratório, interferindo nos momentos apropriados para acertar o leme que norteou minhas atividades. E, além disso, pelos bons momentos de descontração e de troca de idéias nas reuniões de grupo fora do laboratório.

Ao Prof. Paulo Sumodjo, pela orientação complementar em instâncias científicas, éticas e culturais e pela amizade.

Ao Prof. Julio Schpector, pelas colaborações, discussões e amizade que fundamentaram boa parte deste trabalho.

Ao Prof. Nicola Petragani, pelos agradáveis momentos de conversas e discussões, dedico minha admiração e respeito.

A Profa. Helena Ferraz, pelo ótimo convívio nestes anos de graduação e pós-graduação.

Aos demais professores que sempre me receberam para discussões e troca de idéias: Prof. José Manuel Riveros, Prof. Paulo Sérgio Santos, Profa. Liliana Marzorati e Profa. Ohara Augusto.

Ao Dr. Marcelo Araújo e ao Prof. Gilson Zeni, pela orientação nos tempos de iniciação científica e por terem me ensinado a trabalhar em laboratório.

Ao Alexandre Sardelli por estar sempre disposto a ajudar e à Dona Rosa pelo bom humor e os bons cafés.

A todos os colegas do laboratório nos últimos nove anos, pelo agradável convívio e troca de idéias: André Chieffi, Rute Santos, Lo Wai, Prof. Paulo Menezes, Luís Henrique, Denílson, Rafael, Lauri, Maurício, Ricardo, Alessandro, Cristiano, Natália, Priscila, Celso Sumida, Eliane, Vanessa, Giuliano, Alcindo, Bruno, Zé Fogo e ao saudoso Henrique Formiga.

Aos colegas do laboratório de Química Fina, pelo convívio e oportunidades de aprendizado, aos Professores Leandro e André Porto pela camaradagem e incentivo e aos demais colegas: Luís Ricci, Arthur Kepler, Edna, Roberto, Adriana, Thaís e Roberta.

Aos alunos de IC, Alvim Jorge, Nilson e Fabiano pelo trabalho em equipe e ótimo convívio.

Ao pessoal dos laboratórios das Profas. Helena e Liliana pelo ótimo convívio, troca de reagentes e quebra de galhos, principalmente as Fernandas, Guilherme e ao grande Joaquim.

Aos funcionários de IQ, pela prestatividade e ajuda. Especialmente ao Édison, Wellington, Inês, Cida, Chico, Jairton, Fátima, Fernanda, Zé Tavoraro, Milton, Cibele, Ailton, Kali e Emiliano.

Finalmente, aos meus bons amigos, Takeo, Dennis, Cadu e Miriam por todo este tempo. Ao Tiago Vieira pelas contínuas discussões de alto nível. E, Rafael, Daniel e Yoshio pela amizade de 20 anos!

ÍNDICE

Preâmbulo	viii
Resumo	ix
Abstract	x
Lista de Abreviaturas Utilizadas	xi

PRIMEIRA PARTE

Compostos de Telúrio(IV): Preparação, Mecanismo Reacional e Aplicação como Inibidores de Cisteíno Proteases

Capítulo 1. Reavaliação da Reação de Adição de Espécies Eletrofílicas de Telúrio a Alcinos.

1. Introdução	2
1.1. Generalidades sobre o Telúrio e seus Compostos.	2
1.2. Aspectos Gerais sobre Tetrahaletos de Telúrio e Trihaletos orgânicos de Telúrio (teluranas).	4
1.3. Preparação e reações com compostos orgânicos.	7
1.3.1. Tetrahaletos de Telúrio.	7
(A) Em reação com compostos carbonílicos e derivados.	7
(B) Em reações com alcenos, compostos aromáticos e alcinos.	9
I. Reações com alcenos.	9
II. Reações com compostos aromáticos.	14
III. Reações com alcinos.	19
1.3.2. Trihaletos Orgânicos de Telúrio (RTeX ₃).	22
I. Adição de tricloreto de telúrio a alcinos	22
2. Objetivos	24
3. Resultados e Discussão	25
3.1. Adição eletrofílica de TeCl ₄ a alcinos	25
3.2. Adição eletrofílica de tricloreto de p-metóxfenil telúrio a alcinos	32
3.2.1. Preparação de materiais de partida	34
3.2.2. Reações de adição eletrofílica a alcinos	36
3.3. Interação entre TeCl ₄ e acetofenonas – Preparação de dipnonas teluro-substituídas.	43
3.4. Detecção de intermediários reativos em reações de adição eletrofílica de reagentes de telúrio(IV) a alcinos.	49
3.4.1. A espectrometria de massas com ionização por “electron-spray” (ESI-MS)	49
3.4.2. Reações de adição eletrofílica de TeCl ₄ a alcinos	51
3.4.3. Precedentes na literatura - Estabilidade de cátions vinílicos, Íons Irênio.	56
4. Conclusões e Perspectivas	58

Capítulo 2. Teluranas: Uma nova classe de inibidores de Cisteíno-Proteases.

1. Introdução	60
1.1. Toxicologia e Farmacologia do telúrio e de seus compostos.	61
1.1.1. Teluretos orgânicos como antioxidantes.	63
1.1.2. Aplicações de radioisótopos de telúrio.	66
1.1.3. Corantes de telurapirílio para Terapia Fotodinâmica.	68
1.1.4. Outras aplicações.	70
1.1.5. Compostos hipervalentes de telúrio.	70
1.2. Cisteíno-proteases: ocorrência, relevância biológica e inibição.	73
2. Objetivos	77
3. Resultados e Discussão	78
3.1. Inibição da Catepsina B humana por teluranas orgânicas.	78
3.1.1. Seleção das teluranas	78
3.1.2. Ensaios de inibição da Catepsina B.	79
3.1.3. Estudo da reação-modelo com cisteína.	83
3.1.3.a. Determinação da estequiometria da interação entre cisteína e as teluranas.	83
3.1.3.b. Estudo da interação entre cisteína e teluranas por RMN de ^{125}Te e ESI-MS.	86
3.2. Influência da quiralidade de teluranas na inibição da Catepsina B.	91
4. Conclusões e Perspectivas	104

SEGUNDA PARTE**Telúrio em Síntese Orgânica: Reações de Abertura de Anel de Aziridinas****Capítulo 3.** Desenvolvimento da reação de abertura de anel de aziridinas.

1. Introdução	106
1.1. Das aplicações sintéticas dos teluretos orgânicos.	106
1.2. Reações de abertura de anel de aziridinas por nucleófilos de carbono.	111
1.2.1. Reações de abertura com nucleófilos de lítio ou magnésio.	112
1.2.2. Reações de abertura com nucleófilos de cobre.	115
2. Objetivos	122
3. Resultados e Discussão	123
3.1. Preparação de materiais de partida.	123
3.1.1. Preparação de teluretos vinílicos e arílicos.	123
3.1.2. Preparação de aziridinas.	127
3.1.3. Desenvolvimento da reação de abertura de anel com cupratos vinílicos.	130
3.1.4. Desenvolvimento da reação de abertura de anel com cupratos arílicos.	135

4. Conclusões e Perspectivas	137
------------------------------	-----

Capítulo 4. Aziridinas Alílicas: Reatividade e Seletividade em Reações com Nucleófilos de Carbono.

1. Introdução	139
1.1. Eletrófilos alílicos, características e reatividade.	139
1.2. Reações de abertura de anel de aziridinas alílicas por organometálicos.	141
2. Objetivos	146
3. Resultados e Discussão	147
3.1. Preparação de materiais de partida.	147
3.1.1. Aziridinas alílicas.	147
3.1.2. Reagentes organometálicos utilizados.	148
3.2. Estudo das reações de abertura de anel de aziridinas alílicas.	149
3.2.1. Abertura da aziridina acíclica 4.19 .	149
3.2.2. Abertura da aziridina cíclica 4.20 .	153
3.2.3. Comparação da reatividade de organometálicos com um nucleófilo duro, MeOLi.	157
4. Conclusões e Perspectivas	161

Capítulo 5. Parte Experimental

1. Generalidades.	163
2. Procedimentos experimentais.	164

Apêndice I. Aplicações Sintéticas de Teluranas.

Apêndice II. Espectros Seleccionados.

Curriculum Vitae

PREÂMBULO

Esta tese encontra-se dividida em três partes. As duas primeiras estão relacionadas com as frentes temáticas do trabalho, a terceira se refere à parte experimental do trabalho realizado.

A primeira parte trata dos estudos relacionados com a química de teluranas, ou compostos orgânicos de telúrio(IV). Nesta parte encontram-se descritos novos aspectos da química de teluranas, bem como uma compreensão mais aprofundada das reações estudadas que estudos de cristalografia e de espectrometria de massas permitiram. Estes estudos culminaram com a aplicação dos compostos preparados como inibidores de cisteíno proteases, particularmente a Catepsina B, que apresenta uma importante participação em diversos processos fisiológicos e patológicos.

A segunda parte aborda os estudos realizados com a química de teluretos orgânicos, vinílicos e aromáticos, que foram utilizados como precursores de cupratos vinílicos e aromáticos utilizados no desenvolvimento da reação de abertura de anel de aziridinas monofuncionais. Em seguida, está apresentado o estudo da reatividade e seletividade das reações entre aziridinas alílicas e nucleófilos.

Para proporcionar maior comodidade durante a leitura deste texto, as referências são apresentadas como notas de rodapé e as citações repetidas são inseridas com uma indicação do número e a página da primeira vez que é citada. A numeração de estruturas, esquemas e tabelas estão organizadas, independentemente para cada capítulo, de forma que figuras, esquemas, equações e estruturas possuem um número indicativo do capítulo acompanhando sua respectiva numeração.

RESUMO

A primeira parte desta tese aborda estudos sobre a reatividade de compostos de telúrio eletrofílicos, principalmente tetracloreto de telúrio e tricloreto aromáticos de telúrio. Novos aspectos da reatividade de TeCl_4 frente a alcinos e algumas acetofenonas foram observados e, a partir da elucidação estrutural dos compostos obtidos, por cristalografia, uma racionalização mecanística foi proposta para cada caso. As proposições apresentadas encontraram respaldo com a detecção de intermediários transientes por estudos de espectrometria de massas com ionização por *electron-spray* (ESI-MS/MS). Além de novos aspectos da química do Telúrio, os compostos preparados encontraram aplicação como potentes e seletivos inibidores de cisteína proteases. Com esta aplicação estabelecida, foram sintetizadas ambos os enantiômeros de uma telurana e a atividade inibitória destas frente a Catepsina B mostrou dependência da estereoquímica devido a dependência estereoquímica da interação entre a enzima e o inibidor.

A segunda parte deste trabalho trata do desenvolvimento da reação de abertura de anel de aziridinas por reagentes organometálicos de cobre derivados de teluretos vinílicos e arílicos que resultaram em derivados de aminas homoalílicas ou homobenzílicas. Em seguida, a reatividade de aziridinas alílicas foi estudada frente a uma série de reagentes organometálicos de lítio, magnésio, cobre e zinco que mostraram influenciar a regio- e estereosseletividades das reações de abertura.

ABSTRACT

The first part of this thesis deals with the study of the reactivity of electrophilic tellurium compounds, mainly tellurium tetrachloride and aromatic tellurium trichlorides. New aspects of the reactivity of TeCl_4 towards alkynes and some acetophenones were disclosed. A mechanistic rationale for each of the processes studied was possible by the determination of the stereochemistry for each product by monocrystal X-ray diffraction analysis. The proposition of the formation of cationic intermediates in the addition reaction of TeCl_4 to alkynes was corroborated by the detection and characterization of transient intermediates by ESI-MS/MS experiments. Besides the new aspects of the Tellurium chemistry found, the prepared compounds showed a high and selective activity as inhibitors of cysteine proteases. A pair of enantiomers of a tellurane showed different activities against Human Cathepsin B due to a stereochemical dependence in the enzyme/inhibitor interaction.

The second part of the present work deals with the development of the ring opening reaction of aziridines by organometallic reagents of copper prepared from vinylic and allylic tellurides. These reactions led to homoallylic and homobenzylic amine derivatives. Finally, the reactivity of 2-alkenyl aziridines was studied towards a series of organometallic reagents of lithium, magnesium, copper and zinc which biased the regio- and stereoselectivities of the ring opening reactions.

LISTA DE ABREVIATURAS e SÍMBOLOS UTILIZADOS

Et ₂ O	éter etílico	Arg	Arginina
TMS	trimetilsilila ou tetrametilsilano	Cys	Cisteína
TMSCl	cloreto de trimetilsilano	DTNB	ácido 5,5'-ditio-bis-(2-nitrobenzóico) (Reagente de Ellman)
Ac	acetila	CAL-B	<i>Candida antarctica</i> lipase
AcCl	cloreto de acetila	TMEDA	<i>N,N,N',N'</i> -tetrametiletilenodiamina
AcBr	brometo de acetila	NOESY	“Nuclear Overhauser Enhancement Spectroscopy”
MeOH	metanol	DMSO	dimetilsulfóxido
MeCN	acetonitrila	PMB	<i>p</i> -metóxibenzila
S _E A	Substituição eletrofílica aromática	TIPS	triisopropilsilila
Bn	benzila	TBS	<i>tert</i> -butildimetilsilila
HOAc	ácido acético	2-Th	2-tienila
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimida	Tf	trifluorometanosulfonila
RMN	Ressonância Magnética nuclear	Dpp	difenilfosfina
ⁿ <i>J</i>	Constante de acoplamento	DEAD	dietilazodicarboxilato
TEBAc	Cloreto de trietilbenzilamônio	DCC	diciclohexilcarbodiimida
CCD	cromatografia em camada delgada	4-PPy	4-pirrolidinil-piridina
DHP	dihidropirano	HMPA	hexametilfosforamida
THP	tetrahidropiranila	DMS	dimetilsulfeto
ESI-MS	Espectrometria de massas com ionização por “electrón-spray”	<i>p</i> -Tol	<i>p</i> -toluila
<i>dppp</i>	1,3- <i>bis</i> -(difenilfosfino)-propano	Ts	<i>p</i> -toluenosulfonila
TBDFS	<i>tert</i> -butildifenilsilila	acac	acetilacetato
Cbz	carbóxi-benzila	δ	deslocamento químico
Phe	Fenilalanina	ppm	partes por milhão
		Ns	nosil (4-nitrobenzenosulfonil)

PRIMEIRA PARTE

*Compostos de Telúrio(IV): Preparação, Mecanismo Reacional e
Aplicação como Inibidores de Cisteíno Proteases.*

CAPÍTULO 1.

REAVALIAÇÃO DA REAÇÃO DE ADIÇÃO DE ESPÉCIES ELETROFÍLICAS DE TELÚRIO A ALCINOS.

1. INTRODUÇÃO

1.1. Generalidades sobre o Telúrio e seus Compostos

Da família dos calcogênios, o telúrio foi descoberto em 1782 pelo químico austríaco F. J. Müller von Reichenstein, poucos anos após a descoberta do oxigênio por J. Priestley e C. W. Scheele.¹ As propriedades periódicas do Telúrio só foram reconhecidas cerca de um século após a sua descoberta. O telúrio foi observado pela primeira vez como impureza de minérios de ouro extraídos na Transilvânia; Müller designou esta “impureza” como *metallum problematicum* ou *aurum paradoxum* devido ao fato que não apresentava nenhuma propriedade conhecida do Antimônio, impureza comum em minérios de ouro.²

Nos últimos anos tem sido observado um crescente interesse na química do telúrio e de seus compostos. O telúrio elementar é produzido em uma escala de cerca de 400 ton/ano onde mais de 70% do telúrio produzido é utilizado na produção de ferro, aço, metais não-ferrosos e em ligas; 25% restantes são utilizados na produção de derivados. Uma pequena porção de TeO₂ é utilizado na coloração de vidros e, além disso, compostos de telúrio são utilizados como catalisadores e como agentes de cura na indústria de borracha.³

O telúrio apresenta vários estados de oxidação (-2, -1, 0, +2, +4 e +6) e números de coordenação (de 2 a 8) isto faz com que este elemento participe de uma grande variedade de composições e estruturas.

O primeiro composto orgânico de telúrio, Et₂Te, foi preparado por Friedrich Wöhler em 1840 a partir de telureto de sódio (Na₂Te) e (EtSO₄)₂Ba em meio aquoso.⁴ Após esta primeira publicação, outras vinte apareceram nos sessenta anos subseqüentes (1840-1900). Entre 1910 e 1920, Karl Lederer publicou uma série de artigos sobre a preparação de compostos de telúrio arílicos. Na década de 1930, Gilbert Morgan e colaboradores trabalharam em reações entre TeCl₄ e cetonas e na preparação de heterociclos de telúrio de cinco e de seis membros.⁵

¹ Dos outros calcogênios, o enxofre é conhecido desde a Pré-História e citado diversas vezes na Bíblia (*Gênesis* 19, 24, por exemplo); o selênio foi descoberto em 1817 por J. J. Berzelius e J. G. Gahn e o Polônio por Marie Curie em 1898.

² Weeks, M. E. *J. Chem. Ed.* **1956**, 303.

³ Greenwood, N. N.; Earnshaw, A. In *The Chemistry of the Elements*, 2^a ed.; Butterworth-Heinemann: Oxford, 1997.

⁴ Wöhler, F. *Liebigs Ann. Chim.* **1840**, 35, 111.

⁵ Irgolic, K. C. *Organotellurium Compounds*, Methods of Organic Chemistry (Houben-Weyl), Klamann, D. (ed.), Vol. E12b, Georg Thieme Verlag: Stuttgart, 1990.

Em termos comparativos a química do telúrio não é tão praticada como a do selênio. Enquanto a primeira observa um crescimento linear, a química do selênio apresentou um salto significativo de produção no início dos anos 90, que se deveu principalmente ao reconhecimento do papel biológico do selênio e das propriedades anti-oxidantes de selenetos orgânicos (Gráfico 1.1).

Gráfico 1.1 Comparação entre a produção científica sobre a química dos organoselenetos e dos organoteluretos.

Em termos da frequência de publicações sobre a química orgânica do telúrio é a menos praticada entre os elementos não-metálicos e semi-metálicos (Gráfico 1.2).

Gráfico 1.2. Produção científica sobre a química de compostos orgânicos de diversos elementos não-metálicos.

(Fonte dos dados: <http://isiwebofknowledge.com>; palavras-chave: organotellurium, organoselenium, etc.)

1.2. ASPECTOS GERAIS SOBRE TETRAHALETOS DE TELÚRIO E TRIHALETOS ORGÂNICOS DE TELÚRIO (TELURANAS).

Todos os tetrahaletos de telúrio são conhecidos. Os tetrahaletos de calcogênios em conjunto com pentahaletos de fósforo (PX_5) compõem uma classe especial de compostos que possuem tanto propriedades de compostos covalentes quanto de iônicos.

Os tetrahaletos de telúrio possuem uma estrutura de *pseudo*-bipirâmide trigonal (Ψ -TBP), considerando o par de elétrons estereoquimicamente ativo (Figura 1.1). Monoméricos em fase gasosa, tetrahaletos de telúrio formam estruturas em cadeia quando no estado sólido. O tetrafluoreto de telúrio forma cadeias de pirâmides de base quadrada (Figura 1.1) onde o par de elétrons alterna as posições centrais da base da pirâmide.⁶ Além do TeF_4 , apenas o $TeCl_4$ possui a estrutura determinada por difração de raios-X de monocristal.⁷ No estado sólido o $TeCl_4$ é composto por tetrâmeros, Te_4Cl_{16} , com estrutura similar a de cubanos com átomos de telúrio e cloro se alternando nos vértices do esqueleto do cubo Te_4Cl_4 (Figura 1.1).

Figura 1.1. Representação da estrutura molecular de TeX_4 e estruturas dos sólidos do $TeCl_4$ e TeF_4 .

Ao observar a estrutura do $TeCl_4$, é possível notar uma distorção nos vértices do cubo nas posições ocupadas pelo telúrio. Isto é interpretado pela repulsão entre os pares de elétrons não-ligantes que se encontram na direção do centro do cubo, que pode resultar em uma

⁶ Kniep, R.; Korte, L.; Krysch, R.; Poll, W. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1984**, 23, 388.

⁷ Buss, B.; Krebs, B. *Inorg. Chem.* **1971**, 10, 2795.

separação entre os íons $[\text{TeCl}_3]^+$ e Cl^- , revelando a natureza iônica deste composto. Outras evidências reiteram o caráter iônico do TeCl_4 : quando fundido⁸ ou em solução de solventes polares (acetona, etanol ou acetonitrila) há condução de eletricidade; sais de $[\text{TeCl}_3]^+$ podem ser isolados pela reação com compostos aceptores de haletos como AlCl_3 . Além disso, muitos autores interpretam os espectros vibracionais no I.V. ou RAMAN de TeCl_4 fundido, sólido ou em solução como sendo consistentes com a formulação iônica $[\text{TeCl}_3]^+\text{Cl}^-$.⁹ Em contrapartida, outros trabalhos apontam para o caráter molecular do TeCl_4 : o momento de dipolo em solução de benzeno,¹⁰ o espectro de ressonância nuclear quadrupolar¹¹ e outras interpretações dos espectros vibracionais.¹²

Os trihaletos orgânicos de telúrio (RTeX_3) de flúor, cloro, bromo e iodo são conhecidos. Em geral, os derivados aromáticos são mais estáveis do que os alquílicos. Esta classe de compostos reage com agentes atmosféricos como a água, com a susceptibilidade a hidrólise aumentando com o aumento da eletronegatividade do halogênio, diretamente relacionado com a eletrofilicidade do Te. Os derivados de cloro e bromo são os mais estudados, são conhecidos poucos trifluoretos e muito pouco de sua reatividade é conhecida.

Os derivados arílicos são insolúveis em solventes apolares e solúveis em solventes orgânicos polares nos quais comporta-se como um eletrólito do tipo 1 : 1. Este fato é comum para haletos orgânicos de Se e de Te que tendem a dissociar gerando pares iônicos. Como observado para os tetrahaletos, a geometria do átomo de telúrio de trihaletos é uma pseudo-bipirâmide trigonal (Ψ -TBP) com dois átomos de halogênio em posições axiais e as posições equatoriais são ocupadas pelo grupo orgânico, um halogênio e o par de elétrons não-ligante (Figura 1.2).

Figura 1.2. Estrutura Ψ -TBP para trihaletos de organil telúrio.

⁸ Voigt, A.; Biltz, W. Z. *Anorg. Allg. Chem.* **1924**, 133, 298.

⁹ (a) Gerding, H.; Houtgraaf, H. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas.* **1954**, 73, 737. (b) George, J. W.; Katsaros, N.; Wynne, K. J. *Inorg. Chem.* **1967**, 6, 903.

¹⁰ Smith, C. P.; Grossmann, A. J.; Ginsburg, S. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1940**, 62, 192.

¹¹ Schmitt, A.; Zeil, W. Z. *Naturforsch. A* **1963**, 18, 428.

¹² (a) Hayward, G. C.; Hendra, P. J. *J. Chem. Soc.* **1967**, 643. (b) Robinson, E. A.; Ciruna, J. A. *Can. J. Chem.* **1968**, 46, 3197.

Os compostos de Te(IV) são considerados *hipervalentes* pois apresentam uma expansão formal da sua valência.¹³ Geralmente compostos com a estrutura de Ψ -bipirâmide trigonal podem ser descritos com o modelo de hibridação justificando a estrutura observada como resultado de um orbital híbrido sp^3d .¹⁴

As *ligações hipervalentes*,¹⁴ ou ligações de três centros e quatro elétrons [3c,4e], podem ser descritas com o modelo de orbitais moleculares, onde os quatro elétrons da ligação hipervalente são distribuídos nos orbitais moleculares de menor energia, resultantes da combinação linear dos orbitais p do átomo central e dos átomos eletronegativos. Esta situação permite uma estabilização total já que os orbitais preenchidos possuem caráter ligante (Ψ_1) e não- ligante (Ψ_2) enquanto que o orbital anti-ligante (Ψ_3) não é preenchido (Figura 1.3).^{14,15}

Figura 1.3. Modelo de orbitais moleculares para a ligação de [3c,4e].

Com o modelo para a ligação hipervalente, resta descrever as ligações dos grupos em posições equatoriais. Nas teluranas, as ligações dos grupos em posição equatorial são formadas pelos quatro elétrons dos grupos menos eletronegativos e o par de elétrons não-ligante, que estariam em um orbital sp^2 obtido pela hibridação dos orbitais $5s$, $5p_x$ e $5p_y$ do telúrio; o orbital p_z seria utilizado na ligação hipervalente com os grupos axiais.

A ligação de [3c,4e] descrita por orbitais moleculares¹⁶ é mais adequada para explicar a preferência do posicionamento dos grupos mais eletronegativos em posições axiais em compostos hipervalentes com geometria BPT ou Ψ -BPT.¹⁷

¹³ Musher, J. I. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1969**, 8, 54.

¹⁴ Para descrever a estrutura de BPT ou Ψ -BPT como resultado de um orbital híbrido sp^3d , é necessário considerar a participação de um orbital $5d$, para o Te. Contudo, trabalhos teóricos sobre sulfuranas indicam que a participação do orbital $3d$ não é crucial ou qualitativamente necessária para descrever a ligação hipervalente. Veja por exemplo: (a) Musher, J. I. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 1370. (b) Ratner, M. A.; Sabin, J. R. *ibid* **1971**, 93, 3542.

¹⁵ Ramsdem, C. A. *Chem. Soc. Rev.* **1994**, 23, 111.

¹⁶ Este modelo é qualitativamente satisfatório para descrever as ligações em espécies hipervalentes com geometria de Ψ -bipirâmide trigonal como sulfuranas, XeF_2 , ClF_3 , H_3CPF_4 e também para iodinas (RI(OAc)₂, por exemplo.).

1.3. PREPARAÇÃO E REAÇÕES COM COMPOSTOS ORGÂNICOS

Trihaletos de organil telúrio podem ser preparados a partir de tetrahaletos de telúrio ou de outros compostos como haletos de telúrio, diteluretos ou teluretos como mostrado na Figura 1.4 e mostrados a seguir.

Figura 1.4. Trihaletos de organitelúrio e seus precursores.

1.3.1. Tetrahaletos de Telúrio.

(A) Em reação com compostos carbonílicos e derivados

De modo geral, os átomos de halogênio de tetrahaletos de telúrio podem ser substituídos por grupos orgânicos em reações com nucleófilos como enolatos, compostos carbonílicos, compostos aromáticos, alcenos e alcinos.

1-Acetóxi-1-ciclohexeno (**1.1**) reagem com TeCl_4 em éter etílico produzindo 1-tricloroteluro-2-ciclohexanona (**1.2**). Contudo, este composto se decompõe com o armazenamento pelo progressivo depósito de telúrio elementar (Esquema 1.1).¹⁸

Esquema 1.1

A reação entre TeCl_4 e cetonas foi investigada por Morgan e colaboradores em 1920.¹⁹ Apesar de todas as reações terem sido efetuadas nas mesmas condições reacionais (2 eq. cetona : 1 eq. TeCl_4), apenas um dos possíveis produtos, o menos solúvel, foi isolado da

¹⁷ (a) Muettetie, E. L.; Schunn, R. A. *Rev. Chem. Soc.* **1966**, 20, 245. (b) Minyaev, R. M.; Sadekov, I. D.; Minkin, V. I. *Zh. Obshch. Khim.* **1977**, 47, 1838.

¹⁸ Maksimenko, A. A.; Rivkin, B. B.; Sadekov, I. D.; Minkin, V. I. *Khim. Geterotsikl. Soedin.* **1985**, 642 (versão em Inglês).

¹⁹ Rheinboldt, H. In *Schwefel, Selen und Tellurverbindungen*; Müller, E., Ed.; Methoden der Organischen Chemie (Houben-Weyl) Vol. IX; Georg Thieme Verlag: Stuttgart, 1955.

maioria das misturas reacionais.²⁰ Para que esta reação ocorra, a cetona deve ter pelo menos um hidrogênio α -carbonílico, desta forma, uma metil cetona assimétrica pode produzir dois tricloreto e três dicloreto distintos (Esquema 1.2).

Esquema 1.2

Os regioisômeros nos quais o telúrio está ligado ao carbono menos substituído é geralmente o produto predominante da mistura reacional. Apenas a 2-butanona resultou no isômero **1.3** como o principal produto. Contudo, o único dicloreto formado, **1.4**, apresentou o telúrio ligado ao carbono menos substituído (Esquema 1.3).²¹

Esquema 1.3

Como produto da reação com acetona, a dipnona **1.5** foi obtida em 43% de rendimento, mas a presença de uma base no meio reacional é capaz de suplantiar a formação de **1.5** levando a formação exclusiva do tricloreto **1.6** e do dicloreto **1.7** (Esquema 1.4).²²

Esquema 1.4

²⁰ Irgolic, K. C. *The Chemistry of Tellurium*; Gordon & Breach: Nova Iorque, 1974, p. 71.

²¹ O'Brien, D. H.; Huang, C. -K.; Irgolic, K. C. *Heteroatom Chem.* **1990**, *1*, 215.

²² Huang, C. K.; Marhold, H.; O'Brien, D. H.; Irgolic, K. J. *Heteroatom Chem.* **1994**, *5*, 463.

Cetonas alquílicas cíclicas quando submetidas a refluxo de CCl_4 na presença de TeCl_4 e de CaO levam a formação de 1-tricloroteluro-2-cicloalcanonas **1.8** (Esquema 1.5).²³

Esquema 1.5

Ao contrário do enol **1.1**, 1-trimetilsililóxi-1-isopropóxi-ciclopropano **1.9** reage com TeCl_4 por abertura de anel e não por condensação, formando o éster **1.10** (Esquema 1.6).²⁴

Esquema 1.6

Outras classes de compostos com hidrogênios ácidos, como o nitrometano²⁵ e dimetilsulfito,²⁶ são suficientemente reativos para reagir por condensação com TeCl_4 ou TeBr_4 formando trihaletos de telúrio.

(B) Em reações com alcenos, compostos aromáticos e alcinos.

I. Reação com Alcenos

Tetrahaletos de telúrio reagem com nucleófilos π , alcenos, alcinos e compostos aromáticos gerando tricloreto de telúrio. A reação com alcenos funcionalizados com grupos nucleofílicos (CO_2H , OH) é de especial interesse, pois, dependendo da posição destes grupos, leva a formação de compostos heterocíclicos como lactonas ou éteres, em reações de ciclofuncionalização.

A reação com alcenos não funcionalizados, como butenos, 1-decenos, cicloalcenos e 3-fenóxi-propenos, usualmente resulta em uma mistura de produtos oriundos de uma adição 1,2-*syn* e *anti*. Engman demonstrou que quantidades catalíticas de *p*-benzoquinona, consagrado

²³ Engman, L. *Organometallics* **1986**, 5, 427.

²⁴ Nakamura, E.; Shimada, J.; Kuwajima, I. *Organometallics* **1985**, *4*, 641.

²⁵ Paul, R. C.; Kaushal, R.; Pahil, S. S.; *Indian J. Chem. Soc.* **1967**, 44, 995.

²⁶ Margarian, V. M.; Whisenhunt, J. E.; Fanning, J. C. *J. Inorg. Nucl. Chem.* **1969**, *31*, 3775.

inibidor da formação de radicais livres, leva a exclusiva formação de produtos de adição 1,2-*syn* via um mecanismo concertado (Esquema 1.7). Em clorofórmio, na ausência de um captador de radicais, a adição *syn* compete com a adição de radicais.²⁷

Esquema 1.7

O tetrahaleteto de telúrio pode ser gerado *in situ* pela combinação de TeO_2 , AcCl , TMSCl ou AcBr ; na presença de ciclohexeno, 1-trihaloteluro-2-halociclohexanos **1.11** são formados (Esquema 1.8).²⁸

Esquema 1.8

A seletividade da adição foi observada quando TeO_2 em solução concentrada de HCl ou HBr foi adicionada a uma solução de cinamato de alila **1.12**, somente a dupla ligação alílica reagiu, sofrendo rearranjo durante a adição que levou a trihaletos **1.14** em rendimentos baixos (Esquema 1.9).²⁹

Esquema 1.9

A reação de adição de TeX_4 a alkenos quando efetuada na presença de álcoois, leva aos correspondentes *trans*-1-trihaloteluro-2-alcóxi alcanos **1.14** em rendimentos de 30 a

²⁷ Backvall, J. E.; Bergman, J.; Engman, L. *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 3918.

²⁸ Fukuzawa, S. -I.; Irgolic, K. J.; O'Brien, D. H.; *Heteroatom Chem.* **1990**, 1, 43.

²⁹ Lendel, V. G.; Sani, A. Y.; Balog, I. M.; Migalina, Y. V.; Kornilov, M. Y.; Turov, A. A. *Zh. Obshch. Khim.* **1987**, 57, 1823.

80%.³⁰ A estereoquímica relativa pode ser explicada por uma adição *anti* com formação de um telurônio intermediário **1.15** onde, nas condições utilizadas, a adição do álcool é preferencial (Esquema 1.10).

Esquema 1.10

As reações de adição de tetrahaletos de telúrio a alcenos na presença de álcoois são igualmente eficientes quando os tetrahaletos são gerados a partir de TeO_2 e $TMSCl$ em $MeOH$ ³¹ ou a partir de uma mistura de $MeOH$ e HCl .³²

As reações com alcenos terminais são regioespecíficas, o grupo TeX_3 sempre ocupa a posição terminal da cadeia, de acordo com a regra de Markovnikov. Os tricloreto produzidos pelo sistema $TeO_2/TMSCl/MeOH$ não foram isolados mas reduzidos aos correspondentes diteluretos (**1.16**) por reação com metabisulfito de sódio (Esquema 1.11).¹⁹

Esquema 1.11

A presença de um nucleófilo apropriadamente posicionado na estrutura do alceno a ser reagido com TeX_4 é suficiente para gerar produtos de ciclofuncionalização, já que, via de regra, processos intramoleculares acontecem mais rapidamente que os intermoleculares.³³ Engman demonstrou este princípio utilizando 2-alilfenol (**1.17**) e 4-penten-1-ol (**1.18**) na sequência de adição de $TeCl_4$, gerado *in situ*, seguida pela redução dos tricloreto obtidos com disulfito de sódio, que levou aos diteluretos heterocíclicos **1.19** e **1.20** (Esquema 1.12).¹⁹

³⁰ Sabir Ali, M. E.; Malik, M. A.; Smith, B. *Inorg. Chim. Acta* **1989**, 162, 157.

³¹ Ref. 27, p. 11.

³² Engman, L. *Organometallics* **1989**, 8, 1997.

³³ Menger, F. M. *Acc. Chem. Res.* **1985**, 18, 128.

Esquema 1.12

A ciclofuncionalização do ácido **1.21** não levou a lactona esperada (**1.22**) mas ao éster **1.23**, de acordo com os autores, o éster seria formado como produto de transesterificação da lactona com MeOH.¹⁹ Em contrapartida, Petragnani demonstrou anteriormente que o ácido insaturado **1.24**, ao reagir com TeCl_4 leva ao dicloreto **1.25** como produto de ciclofuncionalização envolvendo duas moléculas do ácido **1.24** (Esquema 1.13).³⁴

Esquema 1.13

A reação de TeCl_4 com butadieno em CCl_4 leva ao dicloreto **1.26**, produto de adição 1,4,³⁵ mas quando o solvente da reação é mudado para MeCN o 2,5-dihidrotelurofeno **1.27** é obtido como único produto³⁶ (Esquema 1.14).

Esquema 1.14

Compostos heterocíclicos de telúrio (telura-heterociclos) podem ser obtidos por reações com dienos. TeBr_4 reage com norbornadieno (**1.28**), levando ao dibrometo **1.29**

³⁴ Campos, M. M.; Petragnani, N. *Tetrahedron* **1962**, 18, 521.

³⁵ Arpe, H. J.; Kuckertz, H. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1971**, 10, 73.

³⁶ Bergman, J.; Engman, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 2715.

(Esquema 1.15).³⁷ TeCl_4 adiciona ao biciclo [3.3.1]-nona-2,6-dieno (**1.30**), resultando no dicloreto **1.31** (Esquema 1.16);³⁷ como ilustração, quando SeCl_4 ou SeBr_4 reage com **1.30**, o produto da reação possui regioquímica inversa à de **1.30** (Esquema 1.16, em destaque).

Esquema 1.15

Esquema 1.16

Migalina e colaboradores³⁸ estudaram a reação entre 1,5-hexadieno (**1.32**) com TeCl_4 e observaram a formação de três produtos, o dicloreto **1.33** e os tricloreto **1.34** e **1.35** (Esquema 1.17).

Esquema 1.17

A formação dos tricloreto **1.34** e **1.35** é singular, pois se trata do primeiro exemplo de formação de ligação C-C induzida por um reagente de telúrio. A formação destes tricloreto pode ser entendida por um ataque nucleofílico intramolecular do alceno ao telurônio **1.36**,³⁹ levando aos correspondentes carbocátions secundários **1.37** e **1.38**, mais estáveis (Esquema 1.18).

Esquema 1.18

³⁷ (a) Migalina, Y. V.; Staninets, V. I.; Lendel, V. G.; Koz'min, A. S.; Zefirov, N. S. *Khim. Get. Soedin.* **1977**, 1633. (b) Albeck, M.; Tamary, T. *J. Organomet. Chem.* **1991**, 420, 35.

³⁸ (a) Migalina, Y. V.; Balog, I. M.; Lendel, V. G.; Koz'min, A. S.; Zefirov, N. S. *Khim. Get. Soedin.* **1978**, 1212. (b) Bergman, J. *Proceedings of the 4th International Symposium on Organic Chemistry of Selenium and Tellurium Compounds, Birmingham, Reino Unido*, 1983.

³⁹ Note que os ataques nos carbonos 1 e 2 correspondem a um processo de ciclização do tipo 6-endo-trig e 5-exo-trig, ambos favorecidos de acordo com as regras de Baldwin para formação de anéis. (Referência original: Baldwin, J. J. *Chem. Soc., Chem. Commun.* **1976**, 734.).

Dienos 1,6 (**1.39**) geram exclusivamente heterociclos de telúrio de seis membros **1.40**, através de adições eletrofílicas consecutivas (Esquema 1.19).⁴⁰

Esquema 1.19

Outro efeito de solvente interessante foi observado na reação entre TeCl_4 e sulfeto de dialila quando esta foi efetuada em MeCN ao invés de CHCl_3 . A reação se processa com apenas uma dupla ligação, gerando a betaína **1.41** (Esquema 1.20).

Esquema 1.20

Um comportamento similar foi observado na adição de TeCl_4 ou TeBr_4 a uma série de *N*-acil-dialilaminas.⁴¹ Esta reação levou a uma série de oxazolinas zwitteriônicas **1.42**, cuja formação pode ser explicada pelo ataque do oxigênio da amida ao carbono do telurônio intermediário numa ciclização do tipo *5-exo-trig* (Esquema 1.21).

Esquema 1.21

II. Reação com Compostos Aromáticos

Outro método para a preparação de trihaletos de telúrio consiste na reação entre compostos aromáticos e tetrahaletos de telúrio. Há duas maneiras de obtenção de trihaletos de telúrio aromáticos: a primeira consiste na reação de substituição eletrofílica aromática ($\text{S}_{\text{E}}\text{A}$)

⁴⁰ (a) Migalina, Y. V.; Staninets, V. I.; Lendel, V. G.; Koz'min, A. S.; Zefirov, N. S. *Khim. Get. Soedin.* **1977**, 58. (b) ref 37a, p. 13.

⁴¹ Bergman, J.; Sidén, J.; Maartman-Moe, K. *Tetrahedron* **1984**, 40, 1607.

utilizando TeX_4 , e a segunda consiste na reação de troca metal-calcogênio com compostos organometálicos como mostrado a seguir.

A reação de $\text{S}_{\text{E}}\text{A}$ entre TeCl_4 e compostos aromáticos foi um dos primeiros métodos de preparação de tricloreto de telúrio aromáticos. Éteres alquil, arílicos **1.43** reagem facilmente com TeCl_4 em refluxo de CHCl_3 ou de CCl_4 , esta reação exibe apreciável regiosseletividade pois o grupo TeCl_3 liga-se preferencialmente na posição *para* em relação ao grupo mais ativante no anel benzênico (geralmente o grupo $\text{RO}-$) (Esquema 1.22).

Esquema 1.22

Compostos aromáticos que não possuem grupos ativantes para $\text{S}_{\text{E}}\text{A}$ requerem condições mais drásticas para a reação com TeX_4 ou a utilização de catalisadores como AlCl_3 .⁴² O complexo $[\text{TeCl}_3]^+[\text{AlCl}_4]^-$ é considerado como sendo a espécie ativa na reação de compostos aromáticos não-ativados com o sistema $\text{TeCl}_4/\text{AlCl}_3$,^{31a} baseados em precedentes sobre a interação entre ácidos de Lewis com tetrahaletos de telúrio.⁴³

Grupos contendo nitrogênio, como aminas e derivados, são grupos ativantes consagrados em $\text{S}_{\text{E}}\text{A}$, porém a sua utilização na geração de tricloreto de telúrio aromáticos não ocorre diretamente como no caso dos éteres aromáticos. A presença do nitrogênio leva a formação de complexos com TeCl_4 (**1.44**) que, quando levados a refluxo em metanol, geram os correspondentes tricloreto de telúrio (**1.45**) (Esquema 1.23).⁴⁴ Gupta e colaboradores atribuíram que após a decomposição dos complexos **1.44** o grupo TeCl_3 encontra-se na posição *para* em relação ao grupo amino. A anilina, a *N*-metilanilina, 2-metilanilina, 4-metilanilina, 2,6-dimetilanilina e 2,4-dimetilanilina foram similarmente convertidas nos correspondentes tribrometos e triiodetos; contudo, a posição do grupo TeX_3 não é conhecida em muitos dos produtos.^{33b}

⁴² (a) Gunther, W. H. H.; Nepywoda, J.; Chu, J. Y. C. *J. Organomet. Chem.* **1974**, 74, 79. (b) Ahmed, M. A. K.; McWhinnie, W. R.; Hamor, T. A. *J. Organomet. Chem.* **1985**, 281, 205.

⁴³ (a) Katsaros, N.; George, J. W.; *Chem. Commun.* **1965**, 613. (b) George, J. W.; Katsaros, N.; Wynne, K. J. *Inorg. Chem.* **1967**, 6, 903.

⁴⁴ (a) Gupta, A. K.; Khandelwal, B. L.; Raina, K. *J. Inorg. Nucl. Chem.* **1977**, 39, 162. (b) Berry, F. J.; Gupta, A. K.; Khandelwal, B. L.; Raina, K. *J. Organomet. Chem.* **1979**, 172, 445.

Esquema 1.23

Outro caso de S_EA envolve trimetilsililóxibenzenos **1.46**, que reagem com $TeCl_4$ formando tricloteluro fenóis **1.47** como cristais amarelos. Apesar do grupo ativante, a reação do 5-bromo-2-trimetilsililóxibezaldeído (**1.48**) com $TeCl_4$ não resulta no tricloreto aromático, mas sim no oxitricloreto **1.49**. (Esquema 1.24).⁴⁵

Esquema 1.24

Ao invés de um processo do tipo S_EA tricloreto de telúrio aromáticos podem ser preparados por reação de troca com compostos organometálicos de mercúrio, boro, silício, estanho, germânio ou chumbo. A reação com organometálicos de lítio ou de magnésio não é eficiente para a preparação de tricloreto de telúrio, pois, mesmo utilizando quantidades equimolares do organometálico, produtos de polisubstituição são obtidos, embora esta reação não seja muito estudada.⁴⁶

$TeCl_4$ e $TeBr_4$ reagem com quantidades equimolares de mercuriais arílicos **1.50**, produzindo tricloreto de telúrio em altos rendimentos. Este método possibilita a inserção do grupo $TeCl_3$ em qualquer posição do anel aromático que o método da S_EA não permitiria e,

⁴⁵ Sadekov, I. D.; Maksimenko, A. A.; Mehrotra, G. K.; Minkin, V. I. *Zh. Org. Khim.* **1987**, 23, 593.

⁴⁶ (a) Petragani, N.; Campos, M. M. *Organomet. Chem. Rev.* **1967**, 2, 61. (b) Petragani, N.; Campos, M. M. *Anais da Associação Brasileira de Química* **1963**, 22, 3. (c) Irgolic, K. J. *The Organic Chemistry of Tellurium* Gordon & Breach: Nova Iorque, 1974, p. 37.

além disso, possibilita a obtenção de derivados com grupos muito desativadores de S_EA. O solvente usualmente utilizado neste tipo de reação é o 1,4-dioxano, pois além de permitir a solubilização dos reagentes, forma um aduto com HgClX, que precipita no meio reacional, facilitando o isolamento e purificação dos produtos (Esquema 1.25).⁴⁷

Esquema 1.25

Khandelwal demonstrou que a reação de troca Hg/Te ocorre também em sistemas alquílicos utilizando o mercurial **1.51** e TeCl₄ em refluxo de dioxano. Apenas um grupo HgCl participa da reação, resultando no mercurial **1.52**, na forma de um aduto complexado com dioxanos, em 37% de rendimento (Esquema 1.26).⁴⁸

Esquema 1.26

Além dos compostos de mercúrio, outros reagentes organometálicos de elementos representativos, de fácil preparação, foram utilizados em reações de troca M/Te. Contudo, a pequena diversidade de compostos explorados dificulta qualquer generalização. No caso de trimetilarilsilanas (ArSiMe₃), apenas o grupo arílico é transferido para o telúrio,⁴⁹ em contrapartida, benziltrimetilsilana (BnSiMe₃) não transfere nenhum grupo alquílico.⁵⁰ Srivastava observou apenas a transferência do grupo fenila ao utilizar a tributilfenilestanana (PhSnBu₃) em refluxo de tolueno.⁵¹ Tetraarilestananas (Ar₄Sn) e tetraarilgermanas (Ar₄Ge) transferem apenas um único grupo arila, na reação com TeCl₄, à temperatura ambiente.⁵²

⁴⁷ (a) McCullough, J. D. *Inorg. Chem.* **1975**, *14*, 2285. (b) Sadekov, I. D.; Sayapina, L. M.; Bushkov, A. Y.; Minkin, V. I. *Zh. Obshch. Khim.* **1971**, *41*, 2747.

⁴⁸ Khandelwal, B. L.; Singh, A. K.; Bhandari, N. S.; *J. Organomet. Chem.* **1987**, *320*, 283.

⁴⁹ Sadekov, I. D.; Maksimenko, A. A. *Zh. Obshch. Khim.* **1977**, *47*, 1755.

⁵⁰ Chadha, R. K.; Drake, J. E. *J. Organomet. Chem.* **1984**, *268*, 141.

⁵¹ Srivastava, T. N.; Srivastava, R. C.; Kapoor, K. *J. Inorg. Nucl. Chem.* **1979**, *41*, 413.

⁵²

1,4-bis(trimetilsilil)benzeno (**1.53**) reage com um ou dois equivalentes de TeCl_4 sob refluxo de 1,2-diclorobenzeno (180°C), com a substituição de um (**1.54**) ou de ambos os grupos TMS (**1.55**) (Esquema 1.27).⁵³

Esquema 1.27

Apesar das vantagens quanto à seletividade e a diversidade de novos derivados que os métodos de troca M/Te apresentam, existem algumas desvantagens, sobretudo em relação à toxicidade de compostos de Hg, Pb e Sn. Portanto, o desenvolvimento de métodos novos e mais gerais que atendam os requisitos toxicológicos e de acesso prático a uma grande variedade de derivados ainda é um grande desafio.

Recentemente Clark e colaboradores demonstraram que ácidos aril borônicos (**1.56**) reagem com TeCl_4 , produzindo tricloreto aromáticos de telúrio (Esquema 1.28).⁵⁴

Esquema 1.28

Em relação à diversidade de derivados, os ácidos aril borônicos são prontamente preparados a partir de precursores de lítio e de magnésio,⁵⁵ triflatos aromáticos⁵⁶ e além disso podem também ser funcionalizados por reações de $\text{S}_{\text{E}}\text{A}$ (nitração e halogenação), oxidação da cadeia lateral ou reação de Sandmeier, todas estas reações não ocorrem com compostos de Hg, Si ou de Te.

⁵³ Sadekov, I. D.; Rivkin, B. B.; Maksimenko, A. A.; Minkin, V. I. *Zh. Obshch. Khim.* **1987**, 57, 1390.

⁵⁴ Clark, A. R.; Nair, R.; Fronczek, F. R.; Junk, T. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 1387.

⁵⁵ (a) Seaman, W.; Johnson, J. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1931**, 53, 711. (b) Bean, F. R.; Johnson, J. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1932**, 54, 4415. (c) Letsinger, R. L.; Dandegaonker, S. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, 81, 498.

⁵⁶ Ishiyama, T.; Itoh, Y.; Kitano, T.; Miyaura, N. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 3447.

III. Reação com Alcinos

A reação de TeX_4 com alcinos é a menos explorada das enumeradas até este ponto.⁵⁷ Tetrahaletos de telúrio reagem com alcinos formando alcenos tri- ou tetrasubstituídos. A reação com um alcino terminal (**1.57**) gera o tricloreto **1.58** onde, além do grupo TeX_3 , o halogênio também é incorporado ao produto. Além disso, **1.58** pode reagir novamente com **1.57** formando o dicloreto **1.59** (Esquema 1.29).

Esquema 1.29

Em um trabalho de 1962, Petragnani e Campos reportaram pela primeira vez a reação de adição de TeCl_4 a alcinos utilizando o fenilacetileno (**1.60**) e ao difenilacetileno (**1.61**).⁵⁸ O tricloreto vinílico **1.62** ao ser aquecido em HOAc sofre rearranjo formando o dicloreto **1.64** e TeCl_4 (Esquema 1.30).

Esquema 1.30

A regioquímica da reação foi atribuída por analogia com reações de adição de HBr , H_2O , ácidos hipohalogenosos (HXO), MeClO e de PCl_5 ao fenilacetileno, nas quais “o fragmento positivo se adiciona ao carbono β ”. Em relação a estereoquímica da dupla ligação nenhuma determinação ou atribuição foi feita.

⁵⁷ Apenas quatro trabalhos publicados até o momento descrevem resultados sobre esta reação (referências 58-62)

⁵⁸ Campos, M. M.; Petragnani, N. *Tetrahedron* **1962**, 18, 527.

Uemura e colaboradores mostraram que a adição de TeCl_4 a alcinos ocorre *via* adição *syn* (em destaque). Esta conclusão foi baseada na halogenodeteluração⁵⁹ dos tricloreto obtidos (**1.62-66**), que resultou predominantemente em *Z*-1,2-dihaloalcenos (**1.67**) (Esquema 1.31).⁶⁰

Esquema 1.31

A confirmação da estereoquímica foi feita por comparação entre os dados de RMN de ^1H dos dihaletos **1.67** obtidos com dados de amostras autênticas dos isômeros *E*.⁶¹ Com estas conclusões, Uemura descartou a possibilidade da formação de produtos oriundos de adição do tipo *anti* e, além disso, estes resultados não levaram em conta um precedente anterior no qual Sadekov obteve o telurofeno **1.68** por aquecimento elevado, a refluxo de 1,2,4-triclorobenzeno (217-220°C), do tricloreto **1.63** (de estereoquímica desconhecida).⁶² A formação de **1.67** só poderia ser explicada por uma $\text{S}_{\text{E}}\text{A}$ intramolecular do isômero *E* de **1.63** (Esquema 1.32).

Esquema 1.32

⁵⁹ Uemura, S.; Fukuzawa, S. -I.; Wakasugi, M.; Okano, M. *J. Organomet. Chem.* **1981**, 214, 319.

⁶⁰ Uemura, S.; Miyoshi, H.; Okano, M. *Chem. Lett.* **1979**, 1357.

⁶¹ O isômero *E* foi preparado por cloromercuração do álcool propargílico seguida da troca Hg/Te, com retenção da configuração original da dupla ligação:

Como os deslocamentos químicos do ^1H vinílico (δ : 6.53 ppm) e alílicos (δ : 4.32 ppm) do estereoisômero obtido na reação com TeCl_4 foram diferentes, a estereoquímica foi atribuída como sendo *Z*, não sendo considerada, ou mencionada⁴⁸ a possibilidade de formação de outro regioisômero (em destaque acima).

⁶² Sadekov, I. D.; Minkin, V. I. *Khim. Get. Soedin.* **1971**, 138.

Posteriormente, num trabalho que demonstrou a utilização de NaBH_4 como reagente para a obtenção de diteluretos (R_2Te_2) e organil-butilteluretos (RTeBu),⁶³ Comasseto e colaboradores prepararam os tricloreto **1.62**, **1.63** e **1.64** que foram reduzidos e alquilados com *n*-BuBr. Neste trabalho os autores atribuíram a estereoquímica do alceno formado por analogia com a dos produtos de adição de tricloreto aromáticos de telúrio a derivados do fenilacetileno⁶⁴ cujas estruturas de alguns derivados já haviam sido determinadas por difração de raios-X de monocristal.

Posteriormente Zukerman-Schpector e colaboradores descreveram a primeira estrutura de um tricloreto vinílico obtido por reação com TeCl_4 , demonstrando que o produto de adição ao difenilacetileno é obtido por uma adição *syn* (Figura 1.5).^{65,66}

Figura 1.5. Projeção ORTEP do tricloreto **1.63**. Os elipsóides são mostrados com nível de 50% de probabilidade.

A regio- e estereoquímica dos produtos de adição ao fenilacetileno (**1.57**) foi verificada por determinação estrutural por difração de raios-X de monocristais obtidos dos produtos de adição de TeCl_4 e TeBr_4 ao fenilacetileno.⁶⁷ Um aspecto interessante mostrado neste trabalho consiste na diferença de reatividade dos tetrahaletos de telúrio. Quando o tetrabrometo foi utilizado, o dibrometo bis-vinílico foi obtido diretamente, ao passo que o correspondente dicloreto (**1.58**) não pode ser obtido diretamente, mesmo utilizando excesso do alcino (Esquema 1.33), confirmando o resultado anterior de Campos e Petragnani.⁶⁸

⁶³ Chieffi, A.; Menezes, P. H.; Comasseto, J. V. *Organometallics* **1997**, *16*, 804.

⁶⁴ Comasseto, J. V.; Stefani, H. A.; Chieffi, A.; Zukerman-Schpector, J. *Organometallics* **1991**, *10*, 845.

⁶⁵ Zukerman-Schpector, J.; Camillo, R. L.; Comasseto, J. V.; Santos, R. A.; Caracelli, I. *Acta Cryst.* **1999**, *C55*, 1930.

⁶⁶ Qual seria então a estrutura do tricloreto anteriormente obtido por Sadekov? A determinação da estrutura de **1.62** encontra-se em aparente desacordo com a obtenção do telurofeno **1.67** (vide esquema 1.33) embora pode-se assumir que nas condições reacionais empregadas por Sadekov, refluxo a 204-220°C, seja possível a isomerização entre os isômeros *Z* e *E*, e o isômero *E* seria então convertido ao telurofeno **1.67**.

⁶⁷ Zukerman-Schpector, J.; Haiduc, I.; Dabdoub, M. J.; Biazotto, J. C.; Braga, A. L.; Dornelles, L.; Caracelli, I. *Z. Kristallogr.* **2002**, *217*, 609.

⁶⁸ Ref 56, p. 19.

1.3.2. Trihaletos Orgânicos de Telúrio (R₃TeX₃)

I. Adição de Tricloreto de Telúrio a Alcinos

A exemplo das reações de adição eletrofílica de TeCl₄ a alcinos, existem poucos relatos sobre as correspondentes reações utilizando trihaletos aromáticos de telúrio (ArTeX₃).⁶⁹

A adição do tricloreto arílico de telúrio (**1.69**) a alcinos foi relatada pela primeira vez por Comasseto e colaboradores visando um novo método para a preparação de teluretos vinílicos.⁷⁰ Esta reação apresenta elevada estereo e regioseletividade com a formação preferencial do regioisômero **1.70** na maioria dos casos (Esquema 1.33).

Esquema 1.33

A estereoquímica de alguns dos dicloreto obtidos (R = *p*-Me⁵⁷, Ph,⁷¹ *p*-Cl⁷²) foi determinada por difração de raios-X de monocristal, confirmando a estereoquímica e subsidiando a proposição de que os dicloreto *Z* obtidos seriam oriundos de uma adição *syn* do tricloreto à tripla ligação; quanto a regioseletividade, esta seria governada pela interação estérica entre o grupo -TeCl₃ e a porção não-substituída do alcino.

Enquanto a adição do tricloreto **1.69** mostrou elevada estereo- e regioseletividade, Huang demonstrou que a estereosseletividade da reação de adição de tribrometos de telúrio aromáticos (**1.71**) a alcinos é dependente do solvente utilizado: a formação do isômero *Z* (**1.72**) é favorecida em benzeno enquanto em MeOH o isômero *E* (**1.73**) é majoritário (Esquema 1.34).^{73,74}

⁶⁹ De modo geral, trihaletos orgânicos de Telúrio possuem reatividade semelhante daquela observada para os tetrahaletos. Reações com alcenos (inclusive reações de ciclofuncionalização), alcinos, cetonas, compostos aromáticos e reagentes organometálicos são conhecidas. Como as reações com tetrahaletos foram aqui mostradas em detalhe, somente mostraremos o caso das reações envolvendo alcinos, estudadas no presente trabalho.

⁷⁰ Comasseto, J. V.; Stefani, H. A.; Chieffi, A.; Zukerman-Schpector, J. *Organometallics* **1991**, *10*, 845.

⁷¹ Zukerman-Schpector, J.; Comasseto, J. V.; Stefani, H. A. *Acta Cryst* **1995**, *C51*, 861.

⁷² Meyers, E. A.; Zingaro, R. A.; Comasseto, J. V.; Stefani, H. A.; Chieffi, A. *Z. Kristallogr.* **1995**, *210*, 306

⁷³ A reação foi regioespecífica e as estereosseletividades variaram entre 98:2 a 99:1 (MeOH) e 93:7 a 98:2 (benzeno).

⁷⁴ Huang, X.; Wang, Y. –P. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 7417.

Esquema 1.34

A reação de adição de tribrometos foi estendida com o derivado alifático (*n*-BuTeBr₃). A reação de adição a alguns alcinos (fenilacetileno, heptino e álcool propargílico) foi regioespecífica, mas apresentou moderadas estereosseletividades (4,9:1; 4:1; 1:1, respectivamente).^{75,76}

Comasseto e colaboradores estudaram a reação de adição do tricloreto **1.69** a álcoois propargílicos (**1.74**) em maior detalhe.⁷⁷ Enquanto a reação de **1.69** com compostos aromáticos resulta exclusivamente em dicloreto *Z*, a reação com álcoois propargílicos leva a uma mistura de compostos, sendo que os produtos principais são alcenos *E*, sugerindo que a presença da hidroxila é capaz de influenciar o mecanismo da reação, favorecendo principalmente os produtos de adição *anti*. Além disso, a regioesletividade da adição *anti* depende dos grupos ligados ao carbono alílico, que influenciam no ataque do íon cloreto ao telurônio intermediário **1.75** podendo levar às teluranas **1.76** e **1.77** (Esquema 1.35).

Esquema 1.35

⁷⁵ Stefani, H. A.; Petragani, N.; Zukerman-Schpector, J.; Dornelles, L.; Silva, D. O.; Braga, A. L. *J. Organomet. Chem.* **1998**, 562, 127.

⁷⁶ Neste trabalho também foi utilizado PhTeBr₃, utilizado anteriormente por Huang, mas a reação com o fenilacetileno mostrou uma estereosseletividade menor (*Z*:*E* = 5:1) do que a relatada por Huang (*Z*:*E* = 19:1).

⁷⁷ Zeni, G.; Chieffi, A.; Cunha, R. L. O. R.; Zukerman-Schpector, J.; Comasseto, J. V. *Organometallics* **1999**, 18, 803.

2. OBJETIVOS

Como mostrado na seção anterior, as reações de adição de TeCl_4 e trihaletos de telúrio a alcinos é pouco explorada. Os últimos resultados obtidos no estudo da reação de adição de $p\text{-MeOC}_6\text{H}_4\text{TeCl}_3$ a álcoois propargílicos induz a antecipação de uma reatividade análoga de TeCl_4 em reações similares, que não foi demonstrada até o momento.

O objetivo desta parte do trabalho consiste no estudo de reações de adição eletrofílica de TeCl_4 a alcinos visando a determinação da regio- e estereoquímica de produtos para, com isso, ser possível delinear uma proposta de mecanismo baseada em resultados mais fundamentados, utilizando principalmente técnicas de cristalografia e de espectrometria de massas.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1. Adição eletrofílica de TeCl_4 a alcinos

A reação de adição ao fenilacetileno (**1.60**) foi a primeira a ser estudada. Foi constatado que a reação se processa em benzeno, a temperatura ambiente,⁷⁸ não sendo necessária a utilização de refluxo de CCl_4 (76-77°C).

A reação de quantidades equimolares de TeCl_4 e **1.60** resultou na formação do dicloreto *bis*-vinílico **1.64** em rendimento de 37%. Apesar de Petraghani e Campos terem isolado o tricloreto **1.62**, nas condições experimentais utilizadas não foi possível obtê-lo. Em contrapartida, a utilização de 2 equivalentes de **1.60** em relação ao TeCl_4 , possibilitou o isolamento de **1.64** em bom rendimento (Esquema 1.36).

Esquema 1.36

O tricloreto **1.62** pareceu ser muito reativo e reage prontamente com o alcino precursor **1.60**, levando ao dicloreto **1.64**, obtido como sólido cristalino incolor. A análise de difração de raios-X de **1.64** mostrou os mesmos parâmetros da cela unitária obtidos anteriormente, confirmando a estereoquímica do alceno como sendo *Z*.⁷⁹

A formação de dicloreto *bis*-vinílicos não foi observada na reação de TeCl_4 com difenilacetileno (**1.63**) e 1-fenil-1-propino (**1.64**), que levou a formação exclusiva dos tricloreto *bis*-vinílicos **1.63** e **1.64** que foram convertidos em derivados mais solúveis, **1.78** e **1.79**, por reação com acetona⁸⁰ (Esquema 1.37).

Esquema 1.37

⁷⁸ Temperatura ambiente: 25-27°C.

⁷⁹ ref 65, p. 21.

⁸⁰ Stefani, H. A.; Chieffi, A.; Comasseto, J. V. *Organometallics* **1991**, 10, 1178.

O dicloreto **1.79** foi obtido como cristais amarelo-pálidos adequados para análise de difração de raios-X, que confirmou a regio- e estereoquímica do alceno obtido na reação de adição já que a derivatização com acetona não interfere na geometria da dupla ligação (Figura 6).

Figura 1.6. Projeção ORTEP da estrutura do dicloreto **1.79**, indicando as interações secundárias intramoleculares (linha não-preenchida) e intermoleculares (linha pontilhada) que o telúrio participa.

Com os resultados obtidos até o momento pode-se inferir que, a exemplo da reação de adição eletrofílica de tricloreto aromáticos de telúrio a alcinos, a adição de TeCl_4 a alcinos aromáticos se processa por uma adição *syn*, cuja regioselectividade é dependente de fatores estéricos, ou seja, a orientação da ligação Cl-TeCl_3 se dá com o grupo TeCl_3 direcionado ao carbono do alcino ligado ao grupo menos volumoso.

A reação com 1-etinil-1-ciclohexanol (**1.80**) resultou numa mistura de produtos de onde um único e inesperado produto (**1.81**) foi isolado, por cristalização fracionada, como cristais incolores em 14% de rendimento (Esquema 1.348).⁸¹

Esquema 1.38

A estrutura do dicloreto **1.81** foi determinada a partir do resultado da difração de raios-X de monocristal (Figura 1.7), pois não eram esperados quatro sinais de carbonos vinílicos e apenas quatro sinais para carbonos alifáticos no espectro de RMN de ^{13}C nos produtos esperados da reação (Figura 1.8).⁸²

⁸¹ Zukerman-Schpector, J.; Haiduc, I.; Camillo, R. L.; Comasseto, J. V.; Cunha, R. L. O. R.; Jorge, A. *Can. J. Chem.* **2002**, *80*, 1530.

⁸² A determinação da estrutura deste produto por técnicas de rotina não possibilitou a pronta atribuição da estrutura, pois outros produtos, similares àqueles obtidos anteriormente na reação com o tricloreto de *p*-metóxi-fenil telúrio, eram esperados.

Figura 1.7. Projeção ORTEP da estrutura molecular do dicloreto **1.81**.

Figura 1.8. Espectro de RMN de ^{13}C do dicloreto **1.81** (125,77MHz, $\text{DMSO}-d^6$).

O espectro de RMN de ^{13}C de compostos de telúrio apresenta bandas satélites nos sinais dos carbonos ligados ao telúrio. Esta característica facilita a atribuição dos dados de RMN. No espectro de RMN de ^{13}C de **1.81**, em dois sinais de carbonos vinílicos, foi possível observar o acoplamento *ipso* $^{125}\text{Te}-^{13}\text{C}$ ($^1J = 277,3$ Hz) e geminal ($^2J = 42,9$ Hz) (Figura 1.9). O sinal em 54,1 ppm corresponde ao carbono alílico ligado ao telúrio, apresentando também bandas satélites devido ao acoplamento $^{125}\text{Te}-^{13}\text{C}$ ($^1J = 184,5$ Hz).

Figura 1.9. Bandas satélites no espectro de RMN de ^{13}C (125,77 MHz).

A obtenção de **1.81** a partir de **1.80** pode ser entendida por um processo em várias etapas com a adição do TeCl_4 ao alcino, seguida pela formação do dieno **1.82**,⁸³ que, uma vez formado, participaria de uma segunda adição eletrofílica, levando ao carbocátion **1.83**, desencadeando uma série de rearranjos resultando no dicloreto **1.81** (Esquema 1.39).⁸⁴

Esquema 1.39

⁸³ Esta transformação poderia ocorrer por dois caminhos, o primeiro seria a eliminação de H_2O promovida por H_3O^+ , presente no meio em virtude de umidade absorvida pelo TeCl_4 ou, ainda pode-se considerar a participação do TeCl_4 na conversão do álcool a alceno. Desta forma o álcool reagiria com TeCl_4 , formando o teluro-alcóxido **I**, que através de uma eliminação intramolecular, levaria ao alceno e ao dicloreto **II**:

⁸⁴ Cunha, R. L. O. R.; Santos, L. S.; Zukerman-Schpector, J.; Eberlin, M. N.; Comasseto, J. V. *manuscrito em preparação*.

A estrutura do álcool **1.66** possibilita a conversão a alceno. No caso de álcoois cuja estrutura não permita esta conversão, os adutos da adição eletrofílica podem ser isolados, como observado na reação com 3-hidróxi-propino (**1.66**) em benzeno. O espectro de RMN de ^1H da mistura reacional indica a presença de quatro produtos em proporção de 11:2,7:1:3,2 (Figura 1.10).⁸⁵ O componente majoritário da mistura é o dicloreto **1.84**, que foi isolado na forma do telurato **1.85** por tratamento da mistura reacional bruta com solução etanólica de TEBAc (Esquema 1.40).⁸⁶

Esquema 1.40

Figura 1.10. Ampliação do espectro de RMN de ^1H (500,13 MHz) da mistura bruta da reação de **1.66** e TeCl_4 .

O telurato **1.85** foi obtido na forma de cristais incolores o que, mais uma vez, possibilitou a determinação estrutural por difração de raios-X de monocristal (Figura 1.11),⁸⁷ confirmando a regio- e estereoquímica da adição eletrofílica de TeCl_4 a **1.66** como sendo

⁸⁵ Na ordem dos sinais correspondentes aos prótons vinílicos, cujas constantes de acoplamento (4J) são respectivamente 2,24; 1,99; 1,96 e 2,27 Hz.

⁸⁶ Petragnani, N.; Kawano, Y.; Comasseto, J. V. *J. Inorg. Nucl. Chem.* **1976**, *38*, 608.

⁸⁷ Zukerman-Schpector, J.; Camillo, R. L.; Comasseto, J. V.; Cunha, R. L. O. R.; Caracelli, I. *Acta Cryst.* **2000**, *C56*, 897.

principalmente *anti*, via o ion telurônio intermediário **1.86** (Esquema 1.41). Este resultado contrasta com o relatado anteriormente por Uemura que afirmava que a adição de TeCl_4 a **1.66** resulta em um único produto, de estereoquímica *Z*, proveniente de uma adição *syn*.⁸⁸

Esquema 1.41

Figura 1.11. Projeção ORTEP da estrutura molecular do telurato **1.85**.

A reação de adição ao 1-fenil-prop-2-in-1-ol (**1.87**) resultou em um óleo incolor, que por cristalização de CH_2Cl_2 anidro resultou no tricloreto **1.89**, cuja estrutura foi resolvida por difração de raios-X (Figura 1.12). Assim como no caso da adição a **1.66**, o produto majoritário da reação é oriundo de uma adição *anti*, passando pelo íon telurônio intermediário **1.88**. A regiosseletividade é possivelmente governada pelo impedimento estérico causado pelo anel aromático (Esquema 1.42). No caso da reação com **1.66** esta interação não ocorre e a regioquímica da adição é a inversa.

Esquema 1.42

⁸⁸ Ref 58, p. 20.

Figura 1.12. Projeção ORTEP da estrutura molecular do tricloreto **1.89**.

Geralmente tricloreto orgânicos de telúrio exibem uma coloração amarelada característica, mas o tricloreto vinílico **1.89** é incolor. Esta característica pode ser resultado da forte interação secundária intramolecular entre o telúrio e o oxigênio ($d_{\text{Te}\cdots\text{O}} = 2,476 \text{ \AA}$).⁸⁹ A distância $\text{Te}\cdots\text{O}$ observada em **1.89** é uma das menores já observadas.⁹⁰ As menores distâncias $\text{Te}\cdots\text{O}$ foram observadas em outros dois tricloreto alifáticos **1.90**⁹¹ e **1.91**⁹² (Figura 1.13).

Figura 1.13. Tricloreto com as menores distâncias Te-O observadas.

Além da forte interação $\text{Te}\cdots\text{O}$, no estado sólido as moléculas do tricloreto **1.89** formam dímeros através da interação $\text{Te}\cdots\text{Cl}$. Por sua vez, as unidades Te_2Cl_2 , formadas por cada dímero compõe uma estrutura helicoidal mantida por uma ligação de hidrogênio, $\text{O}\cdots\text{H}\cdots\text{Cl}$, entre as unidades diméricas (Figura 1.14). O passo da hélice supramolecular do tricloreto **1.89** é de $6,429 \text{ \AA}$, que apresenta uma grande similaridade com a estrutura de uma α -

⁸⁹ A distância observada é menor que a soma do raio de van der Waals dos átomos de oxigênio ($1,40 \text{ \AA}$) e do telúrio ($2,20 \text{ \AA}$) que é de $3,60 \text{ \AA}$ mas maior que a soma dos raios covalentes destes átomos que é de $2,03 \text{ \AA}$. Pauling, L. *The Nature of the Chemical Bond*, 3ª ed., Cornell University Press: Ithaca, 1960.

⁹⁰ Zukerman-Schpector, J.; Haiduc, I. *Phosphorus Sulfur Relat. Elem.* **2001**, 171, 73.

⁹¹ Bergman, J.; Engman, L. *J. Organomet. Chem.* **1979**, 181, 335.

⁹² Dakternieks, D.; O'Connell, J.; Tiekink, E. R. T. *J. Organomet. Chem.* **2000**, 598, 49.

hélice 3_{10} de proteínas que tem o passo de 6,0 Å, também mantida por ligações de hidrogênio.⁹³

Figura 1.14. “α-hélice” supramolecular formada por dímeros de **1.89**.

3.2. Adição eletrofílica de tricloreto de *p*-metóxfenil telúrio a alcinos

Enquanto teluretos orgânicos encontram diversas aplicações como agentes anti-oxidantes,⁹⁴ ligantes em química de coordenação,⁹⁵ materiais semi-condutores⁹⁶ e como intermediários sintéticos,⁹⁷ as teluranas, contudo, não observaram o mesmo desenvolvimento e têm participado principalmente de estudos estruturais⁹⁸ e participam de algumas transformações químicas.⁹⁹

Os teluretos vinílicos consistem na classe de teluretos orgânicos cujas aplicações sintéticas tem sido intensamente exploradas.¹⁰⁰ Uma classe pouco estudada de teluretos vinílicos consiste nos teluretos vinílicos substituídos com halogênio, obtidos pela redução de teluranas preparadas por reações de adição eletrofílica de TeX_4 ou RTeX_3 a alcinos. Huang

⁹³ Voet, D.; Voet, J. G. Three-Dimensional Structures of Proteins. In *Biochemistry*, 2ª ed.; John Wiley & Sons & Sons: New York, 1995, pp 146-149.

⁹⁴ Nogueira, C. W.; Zeni, G.; Rocha, J. B. T. *Chem. Rev.* **2004**, 104, 6255.

⁹⁵ Levason, W.; Orchard, S. D.; Reid, G. *Coord. Chem. Rev.* **2002**, 124, 159.

⁹⁶ Cowan, D. O. et al. *Phosphorus, Sulfur and Silicon* **1992**, 67, 277.

⁹⁷ (a) Petragani, N. Tellurium. In *Comprehensive Organometallic Chemistry II*, V. 11; Pergamon: Judas perdeu as botas, 1995. (b) Zeni, G.; Braga, A. L.; Stefani, H. A. *Acc. Chem. Res.* **2003**, 36, 731. (c) Barrientos-Astigarraga, R. E.; Comasseto, J. V. *Aldrichimica Acta* **2000**, 33, 66.

⁹⁸ ref 82, p 27; ref. 88, p. 31.

⁹⁹ Para as aplicações sintéticas de teluranas, veja o Apêndice I.

¹⁰⁰ Vieira, M. L.; Zinn, F. K.; Comasseto, J. V. *J. Braz. Chem. Soc.* **2001**, 12, 586.

mostrou que o telureto β -bromo vinílico (**1.92**) pode ser utilizado em reações de acoplamento cruzado utilizando complexos de paládio, para a substituição do bromo resultando nos teluretos vinílicos trissubstituídos **1.93**, utilizados na reação de acoplamento promovida por níquel¹⁰¹ (Esquema 1.43). O telureto **1.92** também foi utilizado com sucesso na reação de acoplamento tipo Sonogashira com alcinos terminais levando aos teluretos enínicos **1.95** (Esquema 1.44).¹⁰²

Esquema 1.43

Esquema 1.44

Além deste precedente, Braga e colaboradores demonstraram que dicloretos preparados a partir de teluretos vinílicos (**1.96**), podem ser utilizados com sucesso em reações de acoplamento tipo Sonogashira com diversos alcinos terminais formando eninos e enediínicos (**1.97**) (Esquema 1.45).¹⁰³

Esquema 1.45

Estes dois precedentes indicam que teluranas ainda podem ser inseridas no elenco de reações mais atual, revelando novas oportunidades para pesquisa. O conhecimento mais aprofundado da preparação destes compostos *via* adição eletrofílica a alcinos, torna-se, portanto, essencial para o desenvolvimento de novas aplicações.

¹⁰¹ Uemura, S.; Fukuzawa, S. I. *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 1181.

¹⁰² Ref. 72, p.23.

¹⁰³ Braga, A. L.; Lüdtke, D. S.; Vargas, F.; Donato, R. K.; Silveira, C. C.; Stefani, H. A.; Zeni, G. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 1779.

Atualmente sabe-se que a adição eletrofílica a alcinos aromáticos leva a formação de um único produto com estereo- e regioquímica conhecidas,¹⁰⁴ enquanto que a adição a dois exemplos de álcoois propargílicos resulta na formação de uma mistura de produtos com formação preferencial dos isômeros *E*, e a regioquímica mostrou-se dependente da estrutura do álcool utilizado.¹⁰⁵ Esta reação foi estendida a uma série de 3-hidróxi-alcinos,¹⁰⁶ apesar de poder inferir a regioquímica com os dados de RMN, a atribuição da estereoquímica é dependente da obtenção de dados de difração de raios-X de monocristais dos derivados, onde a geometria dos produtos é verificada de maneira inequívoca. Para fundamentar melhor os dados anteriormente obtidos,¹⁰¹⁻¹⁰³ foram realizadas reações de adição eletrofílica a outros 3-hidróxi-alcinos e derivados do prop-2-in-1-ol (**1.66**) e, além disso, foram repetidas reações anteriores para verificar as proporções entre os isômeros dos produtos de adição, como mostrado a seguir.

3.2.1. Preparação de materiais de partida

O álcool propargílico **1.66** foi convertido no éter metílico **1.98**,¹⁰⁷ no éter trifenilcarbinólico **1.99**,¹⁰⁸ no éter de *tert*-butildifenilsilício **1.100**¹⁰⁹ e no éter tetrahidropiranílico **1.101**,¹¹⁰ de acordo com procedimentos usuais para estas reações de proteção (Esquema 1.46).¹¹¹

Esquema 1.46

A cicloheptanona reagiu com acetileno de lítio (**1.102**) em solução de THF gerando o álcool **1.103** em bom rendimento. Nestas condições reacionais, **1.102** está em equilíbrio com

¹⁰⁴ Ref. 68, p. 22.

¹⁰⁵ ref. 75, p. 23.

¹⁰⁶ Zeni, G. *Tese de Doutorado*, IQ-USP, **1999**.

¹⁰⁷ Brandsma, L. *Preparative Acetylenic Chemistry*, Elsevier: Nova Iorque, 1972, p. 259.

¹⁰⁸ Chaudhary, S. K., Hernandez, O., *Tetrahedron Lett.* **1979**, 2, 95.

¹⁰⁹ Chaudhary, S. K., Hernandez, O., *Tetrahedron Lett.* **1979**, 2, 99.

¹¹⁰ Bongini, A. *Synthesis* **1979**, 618.

¹¹¹ O critério de escolha dos grupos protetores, Ph₃C- e *t*-BuPh₂Si-, consistiu na escolha de grupos muito volumosos para verificar a influência na regioseletividade da reação de adição de **1.96**.

o carbureto de lítio (**1.104**), insolúvel, precipita no meio reacional. Esta reação é feita com o fluxo constante de acetileno. Quando a cetona é adicionada, o acetileto reage mais rapidamente que o carbureto que é consumido por deslocamento de equilíbrio (Esquema 1.47).¹¹²

Esquema 1.47

O tricloreto de *p*-metóxfenil telúrio é usualmente preparado pela reação de S_EA de TeCl₄ e anisol (**1.105**).¹¹³ O solvente tradicionalmente utilizado nesta reação é o tetracloreto de carbono, que se tornou muito escasso no mercado. Na busca de outros solventes para esta reação, foram utilizados como solvente clorofórmio, Et₂O e THF, observando decréscimo de rendimento em todos os casos. Ao aquecer a 120°C quantidades equimolares de anisol e de TeCl₄, observa-se a solubilização do tetracloreto com o desenvolvimento de uma coloração vermelha intensa que passa a laranja, com contínua evolução de HCl, seguida pela precipitação de um sólido amarelo, após 3 minutos. O tricloreto **1.106** foi isolado em rendimento quantitativo tanto quando preparado em pequena escala (1-5 mmol) quanto em grande escala (200 mmol) (Esquema 1.48).

Esquema 1.48

Este resultado não possui precedentes e, devido a praticidade de obtenção do tricloreto, este método de preparação de tricloreto aromáticos de telúrio sem solvente foi estendido para uma série de compostos aromáticos ativados (**1.107**) que foram convertidos em teluretos aromáticos (**1.108**), como mostrado no Esquema 1.35.¹¹⁴

¹¹² Mortier, J. Vaultier, M.; Carreaux, F.; Douin, J. –M. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 3515.

¹¹³ Irgolic, K. C. *Organotellurium Compounds*, Methods of Organic Chemistry (Houben-Weyl), Klamann, D. (ed.), Vol. E12b, Georg Thieme Verlag: Stuttgart, 1990.

¹¹⁴ Cunha, R. L. O. R.; Omori, A. T.; Castalani, P.; Toledo, F. T.; Comassetto, J. V. *J. Organomet. Chem.* **2004**, 689, 3631.

Esquema 1.49

3.2.2. Reações de adição eletrofílica a alcinos

A reação de adição do tricloreto **1.106** e 1-etinil-1-cicloheptanol (**1.103**) levou a formação da teluroxetana **1.109** em rendimento de 68% (Esquema 1.36). A teluroxetana foi recristalizada de CH₂Cl₂ seco possibilitando a determinação da stereoquímica por difração de raios-X (Figura 1.15). A exemplo da reação com o álcool homólogo, 1-etinil-1-ciclohexanol (**1.72**), o produto majoritário da reação é proveniente de uma adição *anti* e a regioquímica do ataque do íon cloreto ao telurônio intermediário (**1.110**) também seria governada pelo impedimento estérico imposto pelo cicloheptano (Esquema 1.50).

Esquema 1.50

Figura 1.15. Projeção ORTEP da estrutura molecular da teluroxetana **1.109**.

As reações de adição de **1.106** foram realizadas com os derivados (**1.99-101**) em refluxo de benzeno. O espectro de RMN de ^1H da mistura bruta revelou a presença de mistura de isômeros para todos os casos. A reação com o derivado **1.98** resultou na formação de três isômeros, enquanto que as reações com os derivados **1.99** e **1.100** foram mais estereoseletivas, formando apenas dois isômeros em proporção de 10 : 1 e 5,5 : 1. A mistura bruta destas reações são óleos muito viscosos de coloração castanho-clara. Esses óleos foram dissolvidos a quente com CHCl_3 e após a adição de éter de petróleo, as soluções foram mantidas a baixa temperatura ($0^\circ\text{-}5^\circ\text{C}$) e lentamente cristalizadas, sendo possível isolar os produtos majoritários das reações com os derivados **1.99** (Esquema 1.51, Figura 16) e **1.100** (Esquema 1.52, Figura 17).

Esquema 1.51

Figura 1.16. Projeção ORTEP da estrutura molecular do aduto de clorofórmio do dicloreto **1.111**.

Esquema 1.52

Figura 1.17. Projeção ORTEP da estrutura molecular do dicloreto **1.112**.

Ao contrário dos casos anteriores, a reação com o éter metílico **1.98** apresentou menor seletividade, formando três adutos isoméricos em proporção de 15 : 12 : 1, em razão desta mistura, a cristalização não foi possível. A alternativa encontrada consistiu na redução da mistura obtida com solução saturada de tiosulfato de sódio¹¹⁵ e a posterior separação dos isômeros por CCD. O isômero majoritário foi isolado e convertido no dicloreto **1.113** por reação com SO₂Cl₂ (Esquema 1.53).

Esquema 1.53

Após esta sequência, o dicloreto **1.113** cristalizou facilmente como cristais incolores que, mais uma vez, permitiu a determinação estrutural por difração de raios-X, confirmando a configuração da dupla ligação e indicando que este produto foi formado *via* uma adição *anti* (Figura 1.18).

Figura 1.18. Projeção ORTEP da estrutura molecular do dicloreto **1.113**.

¹¹⁵ Bergman, J.; Engman, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 5196.

A reação de adição do tricloreto de *p*-metóxfenil benzeno ao derivado **1.101** resultou na formação de dois isômeros em ótima estereosseletividade (10 : 1) mas não foi possível obter o produto majoritário na forma de monocristais. A determinação da stereoquímica foi feita pela análise dos dados de RMN de ^1H como mostrado a seguir.

A reação de adição eletrofílica ao álcool **1.66** leva a formação de dois isômeros em proporção de 2 para 1. O isômero majoritário, **1.76**, é isolado do meio reacional por cristalização. O isômero minoritário foi isolado por cromatografia em gel de sílica, após a redução da mistura de compostos utilizando tiosulfato de sódio. A stereoquímica foi então determinada por difração de raios-X de cristais do éster derivado **1.114** (Esquema 1.54).¹¹⁶

Esquema 1.54

Em um estudo anterior,¹¹⁷ a reação de adição eletrofílica havia sido efetuada com uma série de álcoois propargílicos e alguns derivados protegidos, mas a falta da confirmação da stereoquímica por cristalografia tornava frágeis as atribuições de stereoquímica dos compostos sintetizados. Com o sucesso da obtenção e determinação da stereoquímica de novos derivados como a teluroxetana **1.109** e dos dicloreto **1.111-113**, é possível reunir todo o corpo de resultados sobre a adição eletrofílica do tricloreto **1.96** a alcinos e delinear conclusões mais gerais sobre esta reação.¹¹⁸

Uma vez conhecida a stereoquímica de um conjunto maior de compostos, reunimos dados anteriores aos novos dados obtidos. A análise dos dados de RMN de ^1H revelou que os sinais dos hidrogênios vinílicos são ótimos indicadores para a atribuição da stereoquímica desta classe de compostos.

A reação de adição eletrofílica de AX a um alcino terminal pode resultar em quatro produtos possíveis, sendo regioisômeros e diastereisômeros distintos (Figura 1.19).

Figura 1.19. Possíveis isômeros obtidos na reação de adição eletrofílica a um alcino terminal.
(os isômeros observados nas reações com ArTeCl_3 estão indicados).

¹¹⁶ Ref 75, p. 23.

¹¹⁷ Ref. 104, p. 34.

¹¹⁸ Cunha, R. L. O. R.; Stefani, H. A.; Urano, M. E.; Eberlin, M. N.; Zukerman-Schpector, J.; Comassetto, J. V. *manuscrito em preparação*.

Os dados de deslocamento químico dos hidrogênios vinílicos foram extraídos de duas teses anteriores¹¹⁹ e reunidos com os novos dados e compilados na Tabela 1.1, sendo melhor visualizados no gráfico 1.3.

Tabela 1.1. Deslocamento químico (em ppm), proporção isomérica e tipo do mecanismo da reação de adição.

Entrada	Composto (R=)	δ H _{vinílico} *	Proporção isômeros	Adição
1	Fenil	7,79	-	<i>Syn</i>
2	4-toluil	7,73	-	<i>Syn</i>
3	4-etóxfenil	7,54	-	<i>Syn</i>
4	4-clorofenil	7,73	-	<i>Syn</i>
5	4-bromofenil	7,78	-	<i>Syn</i>
6	3-ciclohexenil	7,35	-	<i>Syn</i>
7	Heptino	7,71	-	<i>Syn</i>
8	Propinol	7,14	2 : 1	<i>Anti</i>
9	Etil-1-ciclohexanol (Cl)	7,00	-	<i>Anti</i>
10	1-etil-1-ciclohexanol (Br)	6,92	-	<i>Anti</i>
11	1-etil-1-cicloheptanol	6,97	-	<i>Anti</i>
12	3-metil-but-1-in-3-ol	6,41	-	<i>Anti</i>
13	Metóxipropino (major.)	6,52	15 : 12 : 1	<i>Anti + Syn</i> (1,3 : 1)
14	Metóxipropino (int.)	7,52		
15	metóxipropino (minor.)	7,42		
16	terc-Budifenilsililóxi (major.)	6,44	5,5 : 1	<i>Anti</i>
17	terc-Budifenilsililóxi (minor.)	7,00		
18	trifenilmetano (major.)	6,47	10 : 1	<i>Anti + Syn</i> (5,5 : 1)
19	trifenilmetano (minor.)	7,82		
20	tetrahidropiranil (major.)	6,51	15 : 1	<i>Anti</i>
21	tetrahidropiranil (minor.)	5,85		

¹¹⁹ Ref. 106, p. 34 e Stefani, H. A. *Tese de Doutorado*, IQ-USP, **1992**.

Gráfico 1.3. Deslocamento químico do hidrogênio vinílico de teluranas.

No gráfico 1.2, é possível perceber quatro grupos distintos de sinais referentes aos três tipos de régio/estereoisômeros obtidos na reação de adição eletrofílica. A primeira série ($\delta_{\text{médio}} = 7,64 \pm 0,17$ ppm, destacada em azul) corresponde aos produtos de adição *syn* com orientação Markovnikov, a segunda série corresponde aos produtos de adição *anti* com orientação Markovnikov ($\delta_{\text{médio}} = 6,96 \pm 0,04$ ppm, em amarelo); neste grupo aparece também a oxitelurana **1.64** ($\delta_{\text{Hvinil}} = 7,14$ ppm), a terceira série ($\delta_{\text{médio}} = 6,96 \pm 0,04$ ppm, em vermelho) corresponde as oxiteluranas oriundas da adição *anti* com orientação anti-Markovnikov. Finalmente, o quarto grupo ($\delta_{\text{médio}} = 6,47 \pm 0,05$ ppm, em preto) apresenta a mesma orientação que as oxiteluranas de quatro membros, porém esta série corresponde aos dicloretos de telúrio. Esta diferença de deslocamento indica que quando há um oxigênio ligado ao telúrio, o efeito de desblindagem no hidrogênio vinílico, em β , é ligeiramente mais pronunciado.

Com este padrão observado é possível atribuir a regio- e a estereoquímica dos outros derivados da série que não foram obtidos como sólidos, não tendo a sua estrutura determinada por difração de raios-X.

A adição ao éter metílico **1.98** foi a que apresentou as menores seletividades. O isômero majoritário **1.113** teve a sua estrutura determinada, mas a regio- e estereoquímica dos outros dois isômeros pode agora ser atribuída. O deslocamento químico do hidrogênio vinílico do isômero intermediário (**1.115**) é de 7,52 ppm e o do minoritário (**1.116**), 7,42 ppm. De acordo com a presente proposta, as estereoquímicas dos isômeros está mostrada abaixo no Esquema 1.55.

Esquema 1.55

Esta análise pode ser aplicada para atribuições dos demais representantes da série. Os isômeros minoritários das reações de adição aos derivados **1.99** e **1.100** correspondem respectivamente às teluranas **1.117** proveniente da adição *syn* com orientação Markovnikov, e **1.118**, resultado de uma adição *anti* com a mesma orientação (Esquema 1.56).

Esquema 1.56

Já para a reação de adição ao éter tetrahidropiranílico **1.101**, que apresentou a maior regio- e estereosseletividade, este resultado pode ser devido a forte interação do átomo de telúrio com os oxigênios do cetel durante a reação que, “ancorariam” o telúrio ligado ao carbono mais substituído da dupla ligação incrementando o caráter de carbocátion no carbono β do telurônio (Esquema 1.57, Figura 1.20).

Esquema 1.57

Figura 1.20. Representação da estrutura molecular do dicloreto **1.119**.¹²⁰

O deslocamento químico do hidrogênio vinílico do isômero majoritário (**1.119**) é de 6,51 ppm e o do minoritário, 5,85 ppm. O hidrogênio vinílico deste isômero minoritário apresenta uma desblindagem maior que aquela observada para todos os outros compostos da série, impossibilitando a atribuição da estereoquímica neste caso.

A obtenção de derivados cristalinos de algumas teluranas, tanto no caso das reações com TeCl_4 , quanto para as adições do tricloreto **1.106**, possibilitou a atribuição da estereoquímica de diversos derivados, permitindo delinear proposições mecanísticas, baseadas na análise dos produtos, mais fundamentadas.

3.3. Interação entre TeCl_4 e acetofenonas – Preparação de dipnonas¹²¹ teluro-substituídas.

Na tentativa da funcionalização dos tricloretois vinílicos obtidos com cetonas (Seção 3.1), a utilização de acetofenonas não foi bem sucedida, apesar desta reação ser conhecida para o caso de tricloretois aromáticos de telúrio (Esquema 1.58).¹²² Contudo, foi obtido uma pequena quantidade de produto cristalino esverdeado cuja estrutura foi determinada por difração de raios-X de monocristal (Figura 1.21).

¹²⁰ Estrutura obtida por minimização de energia por cálculo semi-empírico utilizando o método PM3, programa: HyperChem v.7.51.

¹²¹ Dipnonas é o nome usual do produto de auto-condensação de acetofenonas. Wayne, W.; Adkins, H. *Org. Synth., Coll. Vol 3*, 367.

¹²² Stefani, H. A.; Chieffi, A.; Comasseto, J. V. *Organometallics* **1991**, 10, 1178.

Esquema 1.58

Figura 1.21. Projeção ORTEP do sub-produto obtido na tentativa de obtenção de **1.121**.

A reação entre a acetofenona **1.120** e TeCl_4 foi realizada em refluxo de HCCl_3 e a dipnona **1.121** foi obtida em baixo rendimento (20%) após a purificação por cristalização fracionada. Este foi o único método possível para a purificação, pois este composto se decompôs nas tentativas de purificação por cromatografia com rápida deposição de telúrio elementar. O rendimento desta reação pôde ser aumentado em até 50% levando a refluxo a mistura de TeCl_4 e **1.120** sendo este mantido por 12 h.

A obtenção da cetona α,β -insaturada- γ -teluro-substituída **1.121** é explicada pela auto-condensação da acetofenona seguida de enolização e reação com TeCl_4 (Esquema 1.59).

Esquema 1.59

Esta transformação é surpreendente, já que é conhecido que tetrahaletos de telúrio reagem com cetonas, gerando apenas α -triclоротелуро cetonas ou diclоротелuros de telúrio.¹²³ A auto-condensação da acetofenona é uma reação normalmente promovida por ácidos de Lewis como, por exemplo, $(t\text{-BuO})_3\text{Al}$;¹²⁴ por isso não se pode descartar o papel do TeCl_4 nesta transformação.

Como mostrado anteriormente,¹²⁵ TeCl_4 reage com cetonas levando a tricloretos de telúrio α -carbonílicos ou dicloretos de telúrio. Uma proposta para a participação do TeCl_4 na formação de **1.121** consiste na formação do tricloreto **1.122** que reagiria com o enol **1.123**. O aldol formado (**1.124**) sofreria desidratação formando a dipnona **1.121**. A geometria de **1.121** pode ser explicada por esta proposta, pois uma possível interação entre o telúrio e o oxigênio favoreceria uma conformação do aldol **1.124** favorecendo a formação da dupla *E* (Esquema 1.60).

Esquema 1.60

Esta reação foi repetida para outras acetofenonas. Em todos os casos a reação conduziu a produtos com a mesma geometria da dupla ligação, apresentando rendimentos ligeiramente melhores do que para a acetofenona **1.121**. As dipnonas substituídas com grupos *orto*-metóxi (**1.125**), *para*-metóxi (**1.126**) e *para*-etóxi (**1.127**) possuem uma coloração vermelho muito intensa (Tabela 1.2).

¹²³ Irgolic, K. C. *Organotellurium Compounds*, Methods of Organic Chemistry (Houben-Weyl), Klamann, D. (ed.), Vol. E12b, Georg Thieme Verlag: Stuttgart, 1990. Veja também a seção 1.2.1.A da introdução deste capítulo.

¹²⁴ Ref. 118, p. 43.

¹²⁵ Introdução, esquema 1.2, p. 8.

Tabela 1.2. Dipnonas preparadas e dados espectroscópicos selecionados.

Dipnona / rendimento	$\nu_{\text{C=O}}$ / cm^{-1}	$\nu_{\text{C=C}}$ / cm^{-1}	δ_{H} / ppm ^a		δ_{C} / ppm ^b	δ_{Te} / ppm
			alílico	vinílico
1.121 / 42%	1535	1487	5,17	7,42	196,4 (C=O) 62,63 (CH ₂)	1559,4 ^a 1516,2 ^b
1.125 / 52%	1577	1482	5,22	7,42	197,3 (C=O) 63,16 (CH ₂)	1357,9 ^b
1.126 / 46%	1592	1482	5,10	7,32	193,4 (C=O) 62,28 (CH ₂)	1359,4 ^b
1.127 / 49%	1584	1511	5,06	7,35	193,1 (C=O) 62,14 (CH ₂ TeCl ₃)	1321,8 ^b

Legenda: ^a solvente: dms₂-d₆ a 300K. ^b solvente: CDCl₃ a 300K.

As dipnonas **1.121-127** foram obtidas como sólidos cristalinos rubros, mas apenas os derivados substituídos com o grupo metóxi foram apropriados para análise de difração de raios-X de monocristal (Figura 1.22).

Figura 1.22. Projeção ORTEP das estruturas moleculares das dipnonas **1.125** (a) e **1.126** (b).

Alguns dados cristalográficos selecionados das dipnonas refletem a forte interação Te...O, muito menores que a soma dos raios de van der Waals do oxigênio e do telúrio (3,80Å) e bem próximas da soma dos raios covalentes destes átomos (2,03Å). Os comprimentos de ligação da carbonila e da dupla ligação são maiores do que o normal. Outra

característica que as dipnonas apresentam no estado sólido é a disposição dos átomos de cloro axiais (veja figuras 1.21 e 1.22), que estão perpendiculares ao plano formado pela enona, esta característica também é evidente para os dicloretos de telúrio vinílicos e pode ser explicada pelo modelo de ligação de hipervalente [3c, 4e] comentado anteriormente (veja introdução), neste modelo, as ligações entre os átomos eletronegativos em axial são formadas com o orbital p_z do telúrio, assim a ortogonalidade das ligações axiais com o plano da enona seria reflexo de uma conjugação entre o sistema π . Esta conjugação estende-se aos anéis aromáticos pois estes possuem um ângulo de desvio baixo do plano da enona, com o anel ligado ao carbono carbonílico com o menor ângulo de desvio. (Tabela 1.3).

Tabela 1.3. Dados cristalográficos selecionados das dipnonas.

Dipnona	$d_{\text{Te...O}}$ (Å)	$l_{\text{C=C}}$ (Å) ^a	$l_{\text{C=O}}$ (Å) ^b	Desvio da ortogonalidade dos anéis aromáticos com o <i>pseudo</i> -anel da enona
1.121	2,2368	1,3548	1,2674	3,89° / 16,12°
1.125	2,3013	1,3742	1,2646	7,11° / 28,65°
1.126	2,2924	1,3467	1,2501	16,60° / 16,84°

Comprimento de ligações médios: ^a C=O: 1,21 Å; ^b C=C: 1,32 Å.¹²⁶

Durante a purificação de **1.125**, foi possível separar uma pequena quantidade de cristais amarelos muito bem formados cuja estrutura foi determinada por difração de raios-X revelando a estrutura do difurano **1.128** (Figura 1.23).

Figura 1.23. Projeção ORTEP da estrutura molecular do difurano **1.128**.

A formação de um furano 2,4-disubstituído pode envolver a participação do TeCl_4 formando a α -tricloroteluro cetona **1.129**, precursora da α -cloro cetona **1.130** que pode ser

¹²⁶ March, J. Advanced Organic Chemistry, reactions, mechanisms and structure, 4^a ed., Wiley & Sons: Nova Iorque, 1992, p. 21.

alquilada com um enol, e o aduto **1.131** sofreria uma ciclização formando, após aromatização, o furano 2,4-disubstituído **1.132** (Esquema 1.61).¹²⁷

Esquema 1.61

Uma vez formado, o furano **1.132** pode ser alquilado com outra molécula de **1.130**. Em uma seqüência de processos similar a da formação de **1.133**, o furano trisubstituído **1.133** seria halogenado, alquilado e a ciclização formaria enfim o difurano **1.128** (Esquema 1.62).

Esquema 1.62

As reações estudadas tanto com TeCl_4 quanto o tricloreto de *p*-metóxfenil telúrio demonstraram que ambos os reagentes de telúrio apresentam reatividade similar que, para as reações de adição eletrofílica a alcinos, são *a priori* controladas por fatores semelhantes como interações de van der Waals e a interação tipo ácido-base envolvendo os átomos de telúrio e oxigênio. A atribuição de uma proposta mecanística encontra-se limitada apenas à análise dos produtos de reação possibilitada pelos dados cristalográficos obtidos. Para consolidar uma proposta mecanística mais fundamentada, sobretudo para as proposições dos intermediários telurônios para as adições *anti*, foi realizada uma série de experimentos de espectrometria de massas com ionização por “electron-spray”, ESI-MS, de algumas reações estudadas como discutidos a seguir.

¹²⁷ Esta proposta mecanística foi baseada apenas na estrutura determinada do difurano **1.128**. A etapa de *O*-alquilação da cetona **1.130** pelo enol não é usual, sendo mais comum a *C*-alquilação, que formaria a um composto 2,4-dicarbônico, precursor de um furano 2,5-disubstituído:

3.4. Detecção de intermediários reativos em reações de adição eletrofílica de reagentes de telúrio(IV) a alcinos.

(Estes estudos contaram com a colaboração do Prof. Dr. Marcos N. Eberlim e foram realizados em seu laboratório no IQ-UNICAMP).

De acordo com uma definição, “*uma reação de adição eletrofílica a alcinos consiste em todo processo no qual um alcino é convertido a alceno, através do qual, o estado de transição da etapa determinante de velocidade os carbonos acetilênicos adquirem uma carga parcial positiva ou um decréscimo na densidade eletrônica da dupla ligação.*” Esta definição encontra-se em acordo com as proposições feitas para as reações estudadas neste trabalho mas para corroborá-las, as espécies carregadas presentes nas reações entre eletrófilos de telúrio (TeCl_4 e tricloreto de *p*-metóxfenil telúrio) e 3-hidróxi-alcinos foram monitoradas por ESI-MS/MS.

3.4.1. A espectrometria de massas com ionização por “electron-spray” (ESI-MS)

A técnica de ESI-MS emergiu como uma poderosa ferramenta para a determinação das composições atômicas e moleculares de espécies orgânicas e inorgânicas em solução. A utilização primária deste método consiste na análise de compostos que são tipicamente incompatíveis com metodologias mais comuns de espectrometria de massas, aumentando o potencial de análise de materiais termolábeis, não-voláteis ou altamente polares. Tendo atraído originalmente a atenção de biólogos e bioquímicos, atualmente a técnica de ESI-MS tem sido utilizada de modo muito abrangente encontrando aplicações na química de materiais, inorgânica e de organometálicos para a elucidação de composições moleculares complexas e de estados de agregação.¹²⁸

A implementação bem sucedida da ESI-MS para a análise de massas nestas disciplinas é o resultado da ionização *branda* envolvida nesta técnica. Nela, o analito não sofre ionização pelo ganho ou perda de elétrons no espectrômetro, mas é *carregado* até o detector nas formas iônicas originalmente presentes em solução.

A explicação mais comum para o processo de ionização em ESI-MS consiste na separação de cátions e ânions presentes em solução por um potencial aplicado na extremidade

¹²⁸ (a) Colton, R.; D’Agostino, A.; Traeger, J.C. *Mass Spectrom. Rev.* **1995**, 14, 79.; (b) Fenn, J.B.; Mann, M.; Meng, C.K.; Wong, S.F. *Mass Spectrom. Rev.* **1990**, 9, 37.

de um capilar formando um cone de Taylor.¹²⁹ O acúmulo continuado de íons com a mesma carga resulta no colapso das gotas como resultado de repulsão eletrostática (Figura 1.24). A evaporação do solvente das “gotas carregadas” por um gás nebulizante (argônio ou nitrogênio) diminui o raio das gotas até o momento em que a repulsão eletrostática é maior que a tensão superficial da gota. Neste ponto ocorre a chamada *explosão coulômbica*, resultando em menores gotas carregadas. Esse processo ocorre até o ponto em que as espécies carregadas individuais são desorvidas a atmosfera e sejam carregadas até o detector.

Figura 1.24. O processo de ionização em ESI-MS.

Como destacado anteriormente, a técnica de ESI-MS é utilizada corriqueiramente em aplicações bioquímicas. Enquanto baseada na natureza iônica do analito para a detecção, esta técnica não se limita a espécies monocarregadas. Esta característica tem sido explorada na obtenção de dados de massas de moléculas grandes que não poderiam ser obtidos por outros métodos. A ionização em vários pontos da molécula (por protonação de sítios básicos, p. ex.) resulta na diminuição da razão massa/carga (m/z) permitindo a detecção de compostos com massas moleculares maiores que 10000 Da dentro de uma janela de m/z bem menor. Por isto, esta técnica tem sido amplamente utilizada na análise de proteínas, oligonucleotídeos e materiais poliméricos.¹³⁰

As aplicações da ESI-MS na química inorgânica têm crescido em popularidade. Muitos complexos carregados têm sido analisados por ESI-MS com a determinação precisa de suas massas. Inúmeros complexos metálicos têm sido estudados por este método incluindo

¹²⁹ Cole, R.B.; Harrata, A.K. *Mass Spectrom. Rev.* 1993, 4, 546.

¹³⁰ Winger, B.E.; Light-Sahl, K.J.; Ogorzalek Loo, R.R.; Udseth, H.R.; Smith, R.D. *J. Am. Soc. Mass Spectrom.* 1993, 4, 536.

aqueles que contém Pd, Cd, Pt, Ag, Na, K e Zn.¹³¹ As vantagens da ESI-MS como ferramenta espectroscópica aplicada a complexos inorgânicos, não tem sido igualmente explorada para os compostos orgânicos. Além disso, outra característica desta técnica consiste em sua excepcional sensibilidade resultando em espectros bem resolvidos em concentrações submicromolares de amostra. Estas características da ESI-MS permitem que espécies sejam “fisgadas” da solução e transferidas para a fase gasosa com alta sensibilidade, reproduzindo na fase gasosa a composição iônica em solução.¹³² Por isto o seu uso na detecção de intermediários iônicos em reações orgânicas, torna-a uma ferramenta útil na elucidação de mecanismos de reações que envolvam intermediários transientes.

A utilização da ESI-MS na detecção de intermediários em reações orgânicas foi demonstrada pela primeira vez com sucesso em reações mediadas por fosfinas, a saber, a reação de olefinação de Wittig, a inversão de Mitsunobu e a reação de Staudinger.¹³³ Em reações catalisadas por metais de transição, a ESI-MS foi utilizada na detecção de intermediários de Pd(II) gerados após a adição oxidativa de haletos de arila ao catalisador de Pd(0).¹³⁴ Desde então a ESI-MS tem sido utilizada no estudo de diversas reações e, mais recentemente, no estudo do acoplamento cruzado de teluretos vinílicos com alcinos terminais promovido por sais de Pd(II).¹³⁵

Dadas as características e disponibilidade da ESI-MS, foi realizada uma série de experimentos para verificar a existência de intermediários iônicos em reações de adição eletrofílica de reagentes de telúrio(IV) a alcinos, como discutidos a seguir.¹³⁶

3.4.2. Reações de adição eletrofílica de TeCl₄ a alcinos

Inicialmente, o comportamento de TeCl₄ em solução foi investigado. Por ser muito solúvel em THF, este foi o solvente de escolha para todos os experimentos. O espectro de ESI-MS da solução de TeCl₄ em THF, a 25°C, revela uma série de monocátions de telúrio com distribuições isotópicas características (Figura 1.25 a).¹³⁷ Além dos cátions TeCl₃⁺ livre

¹³¹ Aramendia, M. A.; Lafont, F. J. *Org. Chem.* **1999**, *64*, 3592.; Stephan, M.S.; Teunissen, A. J. J. M.; Verzijl, G. K. M.; de Vries, J. G. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1998**, *37*, 662.; Hirsch, K. A.; Wilson, S. R.; Moore, J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 10401.; Wang, K. S.; Han, X. L.; Gross, R. W.; Gokel, G. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 7680.; Katta, V.; Chowdhury, S. K.; Chait, B. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 5348.

¹³² Ref 125, p. 49.

¹³³ Wilson, S. R.; Perez, J.; Pasternak, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 1994.

¹³⁴ Aliprantis, A. O.; Canary, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 6985.

¹³⁵ Raminelli, C.; Precht, M.; Santos, L. S.; Eberlin, M. N.; Comasseto, J. V. *Organometallics* **2004**, *23*, 3990.

¹³⁶ Cunha, R. L. O. R.; Santos, L. S.; Zukerman-Schpector, J.; Eberlin, M. N.; Comasseto, J. V. *Organometallics* **2005**, submetido.

¹³⁷ As atribuições estruturais são baseadas nas massas e nos padrões isotópicos de cada íon.

(m/z 235) e solvatado por THF (m/z 307) estão presentes em solução cátions oriundos de produtos de hidrólise parcial do TeCl_4 , quais sejam TeCl_2OH^+ (m/z 217), $\text{TeCl}(\text{OH})_2^+$ (m/z 199) e $\text{Te}(\text{OH})_3^+$ (m/z 181). O cátion de m/z 235 foi selecionado para investigação estrutural via dissociação induzida por colisão (CID) com argônio (ESI-MS/MS). Os cátions de m/z 235 são compostos por uma mistura de isotopólogos (principalmente $[\text{}^{124}\text{Te}^{37}\text{Cl}_3]^+$, $[\text{}^{126}\text{Te}^{35}\text{Cl}^{37}\text{Cl}_2]^+$, $[\text{}^{128}\text{Te}^{35}\text{Cl}_2^{37}\text{Cl}]^+$, and $[\text{}^{130}\text{Te}^{35}\text{Cl}_3]^+$), que dissociam por perda sequencial de radical cloro (^{35}Cl ou ^{37}Cl) formando pares de cátions-radicais $[\text{TeCl}_2]^{\bullet+}$ (m/z 200/198) e cátions $[\text{TeCl}]^+$ (m/z 165/163) (Figura 1.25 b).

Figura 1.25. Espectro de ESI-MS e ESI-MS/MS de solução de TeCl_4 em THF a 25°C.

A detecção por ESI-MS do cátion TeCl_3^+ , o aduto com THF, $[\text{Cl}_3\text{Te}\cdots\text{THF}]^+$, indicam que em solução, há dissociação de uma espécie de $[\text{TeCl}_3]^+\text{Cl}^-$. Este resultado está de acordo com estudos anteriores, que sugerem a natureza iônica do TeCl_4 em solução de solventes polares como o THF.¹³⁸

Uma vez constatada a presença do eletrófilo $[\text{TeCl}_3]^+$ em solução, as reações com três álcoois propargílicos [prop-2-in-1-ol (**1.66**), 1-etinil-1-ciclohexanol (**1.80**) e 1-etinil-1-ciclopentanol (**1.133**)] foram monitoradas.

A Figura 1.26a mostra o espectro de ESI-MS da reação entre TeCl_4 e **1.66**, a 25°C, com apenas 10 minutos de reação. Além do eletrófilo $[\text{TeCl}_3]^+$ de m/z 235 e derivados, dois

¹³⁸ Greenwood, N. N.; Earnshaw, A. *Chemistry of the Elements*, 2nd ed., Butterworth-Heinemann: Oxford, 1997, pp.772-775 e referências citadas.

intermediários chave foram “fiscados” da solução: o correspondente telurônio de m/z 291 e o carbocátion de m/z 255 em sua forma livre e solvatado por THF (m/z 327).¹³⁹ Os isotopólogos mais abundantes para cada intermediário foram selecionados e submetidos a CID para a atribuição estrutural com argônio (Figuras 1.26b e c). O íon de m/z 255 consiste numa mistura de isotopólogos de ^{35}Cl e ^{37}Cl que dissociam principalmente por perda de CO e HCl (H^{37}Cl ou H^{35}Cl) resultando em um par de íons de m/z 191/189. A perda subsequente de acetileno resulta no par de cátions TeCl^+ (m/z 165/163), observados anteriormente. O íon de m/z 291 sofre perda de HCl (Figura 1.26c), resultando no íon de m/z 255 que sofre as mesmas fragmentações observadas para o carbocátion na Figura 1.26b.

Figura 1.26. Espectro de ESI-MS e ESI-MS/MS da reação de adição de TeCl_4 a **1.66**.

As reações com os álcoois **1.80** e **1.133** foram monitoradas de maneira similar. De acordo com o padrão isotópico esperado para cada caso, os íons correspondentes aos intermediários propostos para a adição eletrofílica em cada caso foram detectados e

¹³⁹ Em fase gasosa, o carbocátion de m/z 255 pode sofrer um rearranjo 1,2 de hidrogênio gerando o cátion oxônio, mais estável:

caracterizados por CID, exibindo fragmentações que caracterizam as estruturas propostas para a reação com **1.133** (Figura 1.27 a-c) e **1.80** (Figura 1.28).

Figura 1.27. Espectro de ESI-MS e ESI-MS/MS da reação de adição de TeCl_4 a **1.133**.

Ao contrário da reação com 1-etinil-1-ciclopentanol (**1.133**), as espécies predominantes na reação com 1-etinil-1-ciclohexanol (**1.80**) possuem telúrio em sua estrutura. Em solução encontram-se os cátions intermediários de m/z 359, o carbocátion de m/z 323 em sua forma livre e solvatada por THF (m/z 395) e o cátion de m/z 305, a espécie mais abundante no meio reacional (Figura 1.28 a). O cátion de m/z 305 seria formado a partir da desidratação do aduto de TeCl_4 com **1.80** (Esquema 1.63).¹⁴⁰

Esquema 1.63

¹⁴⁰ A quebra da ligação Te-Cl pode também ser homolítica, que geraria o cátion radical de m/z 305.

Cabe ressaltar que os intermediários **1.82** e **1.83** haviam sido propostos anteriormente para explicar a formação do dicloreto **1.81** (Esquema 1.40 pg. 28). A detecção deste cátion, portanto corrobora aquela proposta para a formação do produto isolado naquela reação.

Figura 1.28. Espectro de ESI-MS e ESI-MS/MS da reação de adição de TeCl_4 a **1.80**.

Neste ponto, paira a dúvida sobre a real estrutura dos intermediários detectados por ESI-MS. *Seria mesmo a dos telurônios propostos?* Representados como sendo os correspondentes telurônios, os intermediários detectado poderiam apresentar as estruturas **A**, **B** ou **C**, que possuem mesma m/z . A principal fragmentação observada para todos os intermediários consistiu na perda de HCl . Esta fragmentação, contudo, evidencia apenas a interação $\text{Te}\cdots\text{O}$, porém não diferenciaria os cátions **A**, **B** ou **C** (Esquema 1.64).

Esquema 1.64

Além disso, as perdas de HCl mostraram ser os processos mais favorecidos das principais fragmentações dos intermediários observados. Com isso, não é possível estabelecer com pouca margem de dúvida qual seria a estrutura dos cátions intermediários observados mas, pode-se assumir que tanto em solução quanto na fase gasosa, as estruturas A, B e C poderiam estar em equilíbrio. Desta forma é possível continuar explicando as regioselectividades observadas para as adições *anti*, baseada na interação de van der Waals entre o íon cloreto e os grupos presentes na posição “alílica” dos intermediários em cada reação.

3.4.3. Precedentes na literatura - Estabilidade de cátions vinílicos, Íons Irênio.

A estabilidade de cátions vinílicos pode ocorrer em duas situações distintas. A *estabilização clássica* que se dá pela conjugação com substituintes doadores de elétrons e a *estabilização não-clássica*, que ocorreria por outros efeitos, como a conjugação com um ciclopropano ou pela formação de ponte com um grupo básico, cujo exemplo mais notório é o do íon bromônio.

Na adição de eletrófilos a alcinos, intermediários catiônicos abertos ou estabilizados por ponte são geralmente inferidos para explicar o decurso stereoquímico da reação onde, adições *anti* são racionalizadas pela formação de íons estabilizados por ponte (Esquema 1.37).¹⁴¹ Esses intermediários são comumente propostos e, em alguns casos, estáveis o suficiente para serem isolados como no caso de reações com halogênios,¹⁴² haletos de sulfurila¹⁴³ ou de selenila¹⁴⁴ (Quadro 1.1).

¹⁴¹ Esta premissa tem sido utilizada para as inferências mecanísticas baseadas na análise dos produtos obtidos.

¹⁴² (a) Schmid, G. H.; Modro, A.; Yates, K. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 665. (b) Bianchini, R.; Chiappe, C.; Lo Moro, G.; Lenoir, D.; Lemmen, P.; Goldberg, N. *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 1570.

¹⁴³ Capozzi, G.; Lucchi, O.; Lucchini, V.; Modena, G. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1975**, 248.

¹⁴⁴ Schmid, G. H.; Garrat, D. G. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *46*, 3991.

Esquema 1.66

Quadro 1.1

O hidrogênio e o carbono são elementos cuja estabilização por ponte não conduz a uma estrutura mais estável – a energia do carbocátion aberto e o estabilizado por ponte é praticamente a mesma.¹⁴⁵ Em contrapartida, no caso de halogênios, a diferença de energia entre os cátions abertos e estabilizados por ponte é mais significativa. Para flúor e cloro, o cátion estabilizado por ponte seria uma estrutura com menor estabilidade exceto para o caso do íon clorônio; não há nenhum dado disponível para íons bromados. No caso de tiocarbocátions, nota-se uma semelhança: tanto o íon tiirânio quanto o tiirênio são formas mais estáveis que os correspondentes íons abertos. Porém, apesar de uma quantidade significativa de dados experimentais, nenhum dado encontra-se disponível para os outros calcogênios, selênio e telúrio (Figura 1.29).

Figura 1.29. Perfis energéticos da conversão de cátions alquílicos e vinílicos β-X substituídos nos correspondentes íons estabilizados por ponte (*bridged ions*) conforme determinado por cálculos *ab initio*.¹⁴⁶

¹⁴⁵ Lischka, H.; Köhler, H. –J. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 5297 e referências citadas.

¹⁴⁶ Melloni, G.; Modena, G.; Tonellato, U. *Acc. Chem. Res.* **1981**, *14*, 227.

4. CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

As reações de adição eletrofílica de TeCl_4 e do tricloreto de *p*-metóxfenil telúrio a alcinos foram reinvestigadas. Em ambos os casos, a obtenção de produtos cristalinos e as determinações das estruturas por difração de raios-X, foram cruciais para a compreensão destas reações, que resultou na proposição de caminhos mecanísticos distintos para a formação de produtos a partir de alcinos aromáticos e de 3-hidróxi alcinos, com a notada similaridade nas reações com TeCl_4 e ArTeCl_3 .

Para o caso das adições do tricloreto a alcinos, a confirmação, por cristalografia, das estereoquímicas dos produtos obtidos possibilitou a atribuição da estereoquímica de outros derivados não sólidos por comparação dos deslocamentos dos hidrogênios vinílicos que mostraram um padrão de deslocamento químico de acordo com a estrutura dos isômeros.

Os experimentos de ESI-MS e ESI-MS/MS permitiram a demonstração da natureza iônica do TeCl_4 , identificando o cátion $[\text{TeCl}_3]^+$ como o eletrófilo das reações estudadas. O acompanhamento de reações de adição a alcinos permitiu que, pela primeira vez, a detecção de intermediários carregados em adições eletrofílicas a compostos orgânicos por ESI-MS/MS, apesar de não ter sido possível determinar a real estrutura dos intermediários observados.

Com o aprofundamento do conhecimento destas reações, incluindo os fatores que determinam as regio- e estereosseletividades, resta, contudo, demonstrar a utilidade sintética dos alcenos produzidos por estes métodos. Uma possibilidade promissora, poderia ser a aplicação destes compostos em reações de acoplamento cruzado com funcionalização seletiva do halogênio ou do grupo TeAr , como demonstrado preliminarmente por Huang.¹⁴⁷

¹⁴⁷ Ref. 74, p. 22.

CAPÍTULO 2.

TELURANAS:

UMA NOVA CLASSE DE INIBIDORES DE PROTEASES.

1. INTRODUÇÃO

Em 1852, em artigo comentando sobre a preparação do primeiro composto orgânico de telúrio, o Et_2Te , Wöhler escreveu alguns comentários sobre certas propriedades observadas:

*“...e devido ao seu odor altamente repulsivo e persistente que se relaciona com coisas desagradáveis, a pessoa não gostaria de se expor ao mesmo novamente.”*¹

Na mesma linha, em 1861, Heeren lançou outro comentário pouco encorajador sobre características dos compostos de telúrio:

*“...o cheiro é tão persistente que a pessoa deve evitar o contato social por vários meses, para não molestar outras pessoas.”*²

Em virtude da autoridade de Wöhler,³ estes relatos podem ter contribuído para a criação de um folclore sobre os compostos orgânicos de telúrio, associando propriedades tóxicas a eles. Além disso, causou uma letargia no desenvolvimento da química e de aplicações destes compostos, entre elas, a investigação sistemática de propriedades que poderiam culminar no estabelecimento do papel biológico deste elemento.

Entre os calcogênios, é indiscutível a relevância biológica do oxigênio, do enxofre e do selênio,⁴ já para o telúrio, ainda não se conhece qualquer papel biológico.

Em biologia, o selênio foi considerado por muito tempo como sendo venenoso até que em 1957, Schwarz e Foltz o identificaram como um micronutriente utilizado por bactérias, aves e mamíferos.⁵ Em 1973, a bioquímica do selênio emergiu com o relato de que duas enzimas de bactérias, a formato desidrogenase e a glicina redutase continham selênio. Ao mesmo tempo, o papel bioquímico do selênio em mamíferos foi estabelecido com a descoberta de que este elemento faz parte do sítio ativo de glutathione peroxidases (GPx), que

¹ Wöhler, F. *Liebigs Ann. Chem.* **1852**, 84, 69.

² Heeren, M. *Chem. Zentralbl.* **1861**, 916.

³ Wöhler contribuiu sobremaneira no desenvolvimento da Química Inorgânica e Orgânica. Mas sua contribuição mais notável foi a primeira síntese orgânica, a da uréia a partir de cianato de amônia, em 1824, contribuindo para o abandono da teoria do vitalismo. Para uma discussão mais detalhada veja: Ihde, A. J. In *The Development of Modern Chemistry*, 3ª ed.; Dover: Nova Iorque, 1984, p 163-165.

⁴ Fraústo da Silva, J. J. R.; Williams, R. J. P. *The Biological Chemistry of the Elements – The Inorganic Chemistry of Life*, 2ª ed., Oxford University Press: Oxford, 2001.

⁵ Schwarz, K.; Foltz, C. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, 79, 3292.

são enzimas antioxidantes. O número de seleno-proteínas identificadas cresceu consideravelmente nos últimos anos, sendo mais tarde verificado que o selênio encontra-se incorporado nestas enzimas na forma de selenocisteína (Sec). Esta descoberta e a posterior verificação de que este aminoácido possui o seu próprio código no genoma representou uma recente mudança na compreensão do código genético.⁶

Considerando a relevância destes elementos, o telúrio pode ser considerado como sendo a “Cinderela” dos calcogênios porque ainda não se conhece o verdadeiro papel biológico deste elemento.⁷ A química do telúrio possui diversos padrões de reatividade, mas sua bioquímica é muito menos conhecida e atualmente pode ser considerada como tendo atingido o mesmo desenvolvimento observado para o selênio há 45 anos atrás.

1.1. Toxicologia e farmacologia do telúrio e de seus compostos.⁸

A toxicologia do telúrio tem recebido menos atenção do que a do selênio. Isto pode ser devido ao contato menos freqüente do homem e animais com compostos de telúrio. O telúrio é menos solúvel que o selênio em pH fisiológico e a oxidação a telurito (TeO_3^{2-}), telurato (TeO_4^{2-}) ou TeO_2 ocorre facilmente. TeO_2 é praticamente insolúvel em água em pH fisiológico. A forma reduzida do telúrio, o H_2Te é mais facilmente decomposto por luz ou ar do que o H_2Se , por isso, há autores que atribuem ao telúrio uma toxicidade potencial menor que a do selênio.⁹ Cabe ressaltar que a toxicidade é apenas causada se os mecanismos de detoxificação são suplantados por uma quantidade excessiva de telúrio ou de seus compostos. Por se tratar de um elemento raro, pode-se afirmar que o perigo de envenenamento ocupacional ou ambiental por este elemento não é uma grande ameaça a existência humana, mas, apesar disso, ainda é considerado um elemento tóxico.¹⁰

O telúrio e seus compostos não são biologicamente inertes, e interagem com os organismos de modo específico. Alguns organismos vivos possuem a capacidade de

⁶ Hatfield, D. L.; Gladyshev, V. N. *Mol. Cell. Biol.* **2002**, 22, 3565.

⁷ Enquanto o selênio encontra-se associado a uma variedade de biomoléculas, a ocorrência de telúrio em biomoléculas naturais não é conhecida. Os compostos orgânicos de telúrio de ocorrência natural são apenas o Me_2Te , $(\text{MeTe})_2$, a telurocisteína, a telurometionina e a telurocistina, isolados de meios de cultura de microorganismos resistentes a telurito. A raridade da ocorrência de compostos de telúrio naturais não implica na ausência destes na natureza, mas pode ser devida a limitações dos métodos de isolamento destes compostos que são sensíveis a luz ou ao ar.

⁸ Embora não haja uma compilação da literatura sobre a toxicologia do Te^0 e derivados inorgânicos, uma excelente compilação sobre a toxicologia e a farmacologia de compostos orgânicos de selênio e telúrio foi publicada recentemente: Nogueira, C. W.; Zeni, G.; Rocha, J. B. T. *Chem. Rev.* **2004**, 104, 6255.

⁹ Sadeh, T., Biological and biochemical aspects of tellurium derivatives. In *The Chemistry of Organic Selenium and Tellurium Compounds*, Patai, S. (ed.), John Wiley & Sons: Chichester, 1987, vol. 2, pp. 367–376.

¹⁰ Taylor, A. *Biol. Trace Elem. Res.* **1996**, 55, 231.

processamento de compostos de telúrio não essenciais. Como forma de defesa, algumas linhagens de bactérias e fungos processam sais de telúrio em seu metabolismo redutivo gerando Te^0 , biologicamente inerte, ou telurolato (Te^{2-}) que é metilado formando Me_2Te , que é volátil e eliminado do meio em que o microorganismo se encontra. A redução e a alquilação do telúrio não ocorre apenas em bactérias e fungos, mas também em mamíferos, incluindo os humanos. A injeção de soluções de sais de telúrio em animais leva a formação de Te^0 e de Me_2Te ,¹¹ assim, o telúrio é excretado pela respiração, pela urina e pelo suor, explicando o odor de pessoas que tiveram contato com sais de telúrio.

Na literatura, existem poucos relatos que contem dados toxicológicos sobre os compostos orgânicos de telúrio. Os compostos orgânicos de telúrio já foram considerados menos tóxicos do que os correspondentes derivados de selênio,¹² embora hajam estudos mais recentes que indiquem o contrário.¹³

Derivados inorgânicos e alguns derivados orgânicos de telúrio são altamente tóxicos para o sistema nervoso central de roedores.¹⁴ Os compostos **2.1**, **2.2** e **2.3** são potentes inibidores da esqualeno monooxigenase purificada,¹⁵ e em culturas de células,¹⁶ causando uma dramática redução na velocidade da biosíntese do colesterol, que resulta na degradação da mielina,¹⁷ e conseqüente demielinação dos nervos periféricos.

A inativação da esqualeno monooxigenase se dá pela interação destes compostos com os grupos tiol de duas cisteínas vicinais da enzima.¹⁵ O dicloreto **2.1** é o inibidor mais potente e os efeitos nas células nervosas são muito semelhantes à neuropatia induzida por Te^0 .

O ditelureto de difenila, $(\text{PhTe})_2$ (**2.4**), tem sido extensivamente utilizado em estudos toxicológicos. A administração de doses de **2.4** a cobaias mostrou uma pronunciada toxicidade [$\text{LD}_{50} < 1 \mu\text{mol/kg}$ (ratos); $\text{LD}_{50} \approx 150 \mu\text{mol/kg}$ (camundongos)]. Camundongos sobrevivem por 72h após a injeção de doses de $500 \mu\text{mol/kg}$ de **2.4**, enquanto que 75% de ratos tratados com doses de $0,75 \mu\text{mol/kg}$ morreram. Além disso, a administração de

¹¹ Para uma revisão recente, veja: Chasteen, T. G.; Bentley, R. *Chem. Rev.* **2003**, 103, 1.

¹² Engman, L. *Acc. Chem. Res.* **1985**, 18, 274.

¹³ (a) Farina, M.; Soares, F. A.; Zeni, G.; Rocha, J. B. T. *Toxicol. Lett.* **2004**, 146, 227. (b) Borges, V. C.; Nogueira, C. W.; Zeni, G.; Rocha, J. B. T. *Neurochem. Res.* **2004**, 29, 1505.

¹⁴ Maciel, E. N.; Bolzan, R. C.; Braga, A. L.; Rocha, J. B. T. *Biochem. Mol. Toxicol.* **2000**, 14, 310 e referências citadas.

¹⁵ Laden, B. P.; Porter, T. D. *J. Lipid Res.* **2001**, 42, 235.

¹⁶ Goodrum, J. F. *Neurochem. Res.* **1998**, 23, 1313.

¹⁷ A mielina é uma substância lipídica que recobre os axônios das células nervosas, importante no processo de condução do impulso nervoso.

pequenas doses de **2.4** em ratos (0,5 $\mu\text{mol/kg}$), mostrou um acréscimo na atividade da alanina aminotransferase e da aspartato aminotransferase no soro, indicando que **2.4** induz a alterações nas funções normais do fígado e rins das cobaias.¹⁸

A toxicologia dos compostos de telúrio tem sido estudada principalmente por métodos empíricos baseados na toxicidade relativa utilizando cobaias, através da avaliação dos efeitos das dosagens em tecidos ou pela inibição do crescimento celular.¹⁹ Por esta razão, Chasteen e colaboradores avaliaram a toxicologia de uma série de diteluretos arílicos **2.5-8** frente a células tumorais (HL-60) medindo a indução de morte celular (apoptose) por citometria.^{19,20} Os diteluretos apresentaram pronunciada indução de apoptose em doses a partir de 1×10^{-6} M, exceto para o ditelureto **2.7** cuja dose mínima foi de 1×10^{-5} M.¹⁹

1.1.1. Teluretos orgânicos como antioxidantes.

Apesar dos efeitos tóxicos demonstrados para o caso dos compostos **2.1-8**, aplicações de outras classes de compostos orgânicos de telúrio têm sido estudadas. Entre elas a aplicação mais extensivamente estudada é a atividade antioxidante de teluretos orgânicos.

Em organismos, a glutathione tem um papel central na defesa antioxidante, atuando como um redutor e como substrato das glutathione peroxidases e transferases. As GPx são enzimas que contêm selênio e protegem as células contra os efeitos deletérios de radicais livres endógenos. O selênio no sítio ativo das GPx, encontra-se na forma de selenol, sendo responsável pela atividade catalítica representado pelo ciclo catalítico mostrado no Esquema 2.1. O selenol do sítio ativo da enzima (EnzSeH) é oxidado ao ácido selenilico (EnzSeOH) que reage com a glutathione, formando o sulfeto de selenenila (EnzSeSG). Este intermediário reage novamente com GSH regenerando o selenol oxidando a glutathione (GSSG).

¹⁸ Meotti, F. C.; Borges, V. C.; Zeni, G.; Rocha, J. T. B.; Nogueira, C. W. *Toxicol. Lett.* **2003**, 143, 9.

¹⁹ Sailer, B. L.; Liles, N.; Dickerson, S.; Summers, S.; Chasteen, T. G. *Toxicol. in Vitro* **2004**, 18, 475.

²⁰ Sailer, B. L.; Liles, N.; Dickerson, S.; Chasteen, T. G. *Arch. Toxicol.* **2003**, 77, 30.

Esquema 2.1

Em virtude da importância fundamental deste processo, existem diversos relatos sobre moléculas que contêm selênio capazes de mimetizar a ação das GPx. Exemplos incluem selenetos e diselenetos arílicos, heterociclos de Se-N, a enzima artificial *selenosubtilisina*, seleno-peptídeos entre outros derivados de selênio.²¹ A substituição do selênio por telúrio em derivados arílicos resulta em um aumento pronunciado na atividade antioxidante. Por isso, o desenvolvimento de novos e potentes antioxidantes tem grande importância no combate a doenças relacionadas a danos oxidativos, como o Mal de Alzheimer ou o processo de envelhecimento.

Em 1991, Cotgreave e colaboradores relataram pela primeira vez a atividade antioxidante de compostos de telúrio.²² Neste estudo, a variação do calcogênio mostrou que os derivados de telúrio, **2.9** e **2.10**, foram mais eficientes na inibição da peroxidação de lipídeos de células induzida por Fe^{2+} , *t*-BuOOH ou diquat (Figura 2.1).

Figura 2.1. Compostos de telúrio utilizados na primeira demonstração de aplicação como antioxidantes.

Após este relato, Andersson e colaboradores utilizaram uma série de teluretos arílicos **2.11a-k**, comparando com a atividade antioxidante do Ebselem,²³ e demonstraram a sua

²¹ Para duas revisões recentes, veja: (a) Mughesh, G.; du Mont, W. –W.; Sies, H. *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 2125. (b) Mughesh, G.; Singh, H. B. *Chem. Soc. Rev.* **2000**, *29*, 347.

²² Cotgreave, I. A.; Moldéus, P.; Engman, L.; Hallberg, A. *Biochem. Pharmacol.* **1991**, *42*, 1481.

²³ O ebselem foi o primeiro composto de selênio cuja atividade mimética de GPx foi demonstrada (a. Müller, A.; Cadenas, E.; Graf, P.; Sies, H. *Biochem. Pharmacol.* **1984**, *33*, 3235. b. Wendel, A.; Fausel, M.; Safayhi, H.; Tiegs, G.; Otter, R. *Biochem. Pharmacol.* **1984**, *33*, 3241). O ebselem não é tóxico em concentrações farmacologicamente ativas, porque nesta molécula o selênio não se encontra biodisponível.

atividade mimética de GPx pela primeira vez (Figura 2.2). O derivado **2.11a** foi o mais ativo da série exibindo uma atividade antioxidante mais pronunciada que a do Ebselem.²⁴

Figura 2.2. Teluretos arílicos utilizados na primeira demonstração de atividade mimética de GPx.

Após este trabalho seminal, diversos grupos começaram a relatar a atividade antioxidante de uma grande variedade de teluretos orgânicos (Quadro 2.1).²⁵ Em todos os casos, os teluretos foram antioxidantes mais eficientes que os derivados de selênio ou de enxofre. Os teluretos bis-arílicos inibem a peroxidação lipídica por muito mais tempo do que antioxidantes convencionais, indicando um mecanismo de ação autocatalítico.²⁶

Quadro 2.1

As propriedades antioxidantes também foram demonstradas em sistemas celulares complexos onde os teluretos mostraram atividade de decomposição de peróxidos e de

²⁴ Andersson, C. M.; Hallberg, A.; Brattsand, R.; Cotgreave, I. A.; Engman, L.; Persson, J. *Bioorg. Med. Chem.* **1993**, *3*, 2553.

²⁵ Ref. 8, p. 61 e referências citadas.

²⁶ Engman, L.; Persson, J.; Vessman, K.; Ekstrom, M.; Berglund, M.; Andersson, C. M. *Free Radical Biol. Med.* **1995**, *19*, 441.

interrupção de reações radiculares em cadeia, tornando promissora esta classe de compostos para o desenvolvimento de terapia antioxidante.²⁷

A atividade antioxidante de diteluretos de diorganila também foi demonstrada. Os dicalcogenetos de telúrio apresentaram atividade antioxidante mais pronunciada do que os correspondentes derivados de selênio. Além disso, foi observada uma correlação linear entre a atividade mimética de GPx com a força da interação secundária $\text{Te}\cdots\text{N}$: quanto mais intensa a interação secundária, menor a atividade mimética de GPx (Figura 2.3).²⁸

Figura 2.3. Diteluretos de diorganila como miméticos de GPx.

Outras atividades de compostos de telúrio(II) são mais eventuais e não observaram a mesma sistematização e diversidade de exemplos. A seguir serão mostradas algumas destas aplicações.

1.1.2. Aplicações de radioisótopos de telúrio.

A preparação de aminoácidos e lipídeos funcionalizados com o isótopo radiativo $^{123\text{m}}\text{Te}$ permite sua utilização como agentes de imagem de órgãos em medicina diagnóstica. A obtenção destes derivados toma vantagem da pronunciada nucleofilicidade do telurolato em reações de substituição. O teluro-aminoácido **2.12** racêmico foi preparado em 28% de rendimento a partir da bromo-hidantoina (**2.13**), e mostrou uma preferência para a acumulação nos rins e fígado de ratos após 24h (Esquema 2.2).²⁹

Esquema 2.2

²⁷ Wieslander, E.; Engman, L.; Svenjö, E.; Erlansson, M.; Johansson, U.; Linden, M.; Andersson, C. M.; Brattsand, R. *Biochem. Pharmacol.* **1998**, *55*, 573.

²⁸ Mugesh, G.; Panda, A.; Kumar, S.; Apte, S. D.; Singh, H. B.; Butcher, R. J. *Organometallics* **2002**, *21*, 884.

²⁹ Knapp, F. F.; Ambrose, K. R.; Callahan, A. P. *J. Med. Chem.* **1981**, *24*, 794.

Os teluro-ácidos graxos mostrados na Figura 2.4 foram preparados de maneira análoga, por reações de substituição nucleofílica entre os correspondentes telurolatos e haletos apropriados.³⁰ Estes ácidos graxos mostraram uma preferência para a acumulação no coração de ratos e cachorros, além de ser o núcleo emissor de raios γ , o telúrio parece favorecer a retenção do lipídeo no músculo cardíaco.^{30c} Após estes estudos com o 9-THDA, foram desenvolvidos uma série de teluro-lipídeos contendo os isótopos de ^{123}I que possui um tempo de meia-vida ($T_{1/2} = 13,2\text{h}$) menor do que o isótopo de $^{123\text{m}}\text{Te}$ ($T_{1/2} = 119$ dias).

Figura 2.4. Teluro-ácidos graxos desenvolvidos para diagnósticos por imagem em medicina nuclear.

Como último exemplo de moléculas com radioisótopos de telúrio, os teluro-esteróides mostrados na Figura 2.5 foram sintetizado e apresentaram uma pronunciada retenção na glândula adrenal,³¹ indicando o potencial para sua utilização em diagnósticos por imagem deste órgão.

³⁰ (a) Goodman, M. M.; Knapp, F. F.; Callahan, A. P. *J. Med. Chem.* **1982**, 25, 613. (b) Goodman, M. M.; Knapp, F. F. *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 3004. (c) Kirsch, G.; Goodman, M. M.; Knapp, F. F. *Organometallics* **1983**, 2, 357. (d) Knapp, F. F.; Goodman, M. M.; Callahan, A. P.; Ferren, L. A.; Kabalka, G. W.; Sastry, K. A. R. *J. Med. Chem.* **1983**, 26, 1293. (e) Knapp, F. F.; Srivastava, P. C.; Callahan, A. P.; Cunningham, E. B.; Kabalka, G. W.; Sastry, K. A. R. *ibid* **1984**, 27, 57. (f) Srivastava, P. C.; Knapp, F. F.; Callahan, A. P.; Owen, B. A.; Kabalka, G. W.; Sastry, K. A. R. *ibid* **1985**, 28, 408.

³¹ (a) Knapp, F. F.; Ambrose, K. R.; Callahan, A. P. *J. Nucl. Med.* **1980**, 21, 251. (b) Knapp, F. F.; Ambrose, K. R.; Callahan, A. P. *ibid* **1980**, 21, 258.

Figura 2.5. Telura-esteróides desenvolvidos para diagnóstico de imagem da glândula adrenal.

1.1.3. Corantes de telurapirílio para terapia fotodinâmica.

A terapia fotodinâmica (TFD) tem sido desenvolvida como uma alternativa para o tratamento do câncer nos últimos 30 anos, tendo recentemente adquirido aprovação nos EUA, Canadá, Holanda, França, Alemanha e Japão para o tratamento do câncer de pulmão, do trato digestivo e do trato geniturinário. A TFD encontra-se também em desenvolvimento para o tratamento de cânceres da região da cabeça e pescoço e do pâncreas. Esta terapia consiste na utilização de um agente sensibilizado por luz que produz um reagente citotóxico ou uma reação citotóxica no tecido tumoral, tipicamente por produção de oxigênio singlete ($^1\text{O}_2$) ou de superóxido a partir de oxigênio molecular.³²

Idealmente, o sensibilizador, geralmente porfirinas, ftalocianinas ou corantes, deve apresentar uma preferência para interação com células tumorais ao invés de células saudáveis, acumulando-se dentro ou sobre a massa tumoral.

Detty e colaboradores relataram que a irradiação de uma solução dos corantes **2.14**, saturada de ar era capaz de produzir $^1\text{O}_2$ pela irradiação com luz. O $^1\text{O}_2$ produzido seria a espécie citotóxica gerada *in vitro*.³³ A partir deste relato preliminar, uma série de derivados de sais de calcogena-pirílio (**2.14**) foram preparados e caracterizados como inibidores da *citocromo c oxidase* de células tumorais (Figura 2.6). Os danos celulares causados pelo

³² Leonard, K. A.; Nelen, M. I.; Anderson, L. T.; Gibson, S. L.; Hilf, R.; Detty, M. R. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 3942.

³³ Detty, M. R.; Merkel, P. B.; Powers, S. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 5920.

derivado **2.14c** foram verificados pelas mudanças morfológicas pronunciadas em mitocôndrias de células de glioma humano.³⁴ Como uma série de derivados foi preparada, verificou-se que a substituição de calcogênios leves (O, S) por Se ou Te resulta na melhoria da eficiência do sensibilizador.

Figura 2.6. Sais de telura-pirílio e a abordagem sintética para sua preparação.

Mais recentemente Detty e colaboradores desenvolveram outra classe de sais de calcogena-pirílio (**2.15**),^{32,35} mais resistentes à hidrólise e estruturalmente similares ao sal de tio-pirílio **AA1**, de específica ação mitocondrial (Figura 2.7).

Figura 2.7. Sais de telura-pirílio similares ao **AA1** e a abordagem sintética para sua preparação.

³⁴ Detty, M. R.; Merkel, P. B.; Hilf, R.; Gibson, S. L.; Powers, S. K. *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 1108.

³⁵ Brennan, N. K.; Hall, J. P.; Davies, S. R.; Gollnick, S. O.; Oseroff, A. R.; Gibson, S. L.; Hilf, R.; Detty, M. R. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 5123.

1.1.4. Outras aplicações.

A atividade anticarcinoma *in vitro* e *in vivo* da tio-telura-carbocianina **2.16** foi demonstrada por Sun e colaboradores (Figura 2.8).³⁶ Neste estudo foram utilizadas cinco linhagens de células tumorais nos ensaios *in vitro*,³⁷ e três modelos de câncer em camundongos para os ensaios *in vivo*.³⁸

Figura 2.8. Tio-telura-cianina um novo quimioterápico potencial.

O composto **2.16** foi 64 vezes mais tóxico para células de carcinoma CX-1 do que para a linhagem de células epiteliais normais CV-1. Nos ensaios *in vivo*, a administração de **2.16** resultou numa sobrevida significativa dos camundongos implantados com tumores. Apesar do mecanismo da toxicidade não ter sido determinado, **2.16** não se mostrou tóxico para as cobaias, exibindo um acúmulo seletivo nas mitocôndrias das células tumorais.³⁹

1.1.5. Compostos hipervalentes de telúrio.

As aplicações de teluranas são muito menos estudadas do que as de compostos de telúrio(II).

Entre as aplicações relatadas, foi mostrado que o TeCl_4 atua como um potente inibidor reversível da Zn^{2+} -glicerolfosfocolina colinafosfodiesterase.⁴⁰ Esta enzima encontra-se no tecido nervoso e está relacionada com a manutenção da homeostase da membrana de mielina que recobre os axônios das células nervosas. Por isto, Sok e Kim realizaram este estudo para compreender a neuropatia induzida por telúrio, atribuída a inibição da esqualeno monooxigenase.⁴¹ Este trabalho sequer especula qual seria a espécie de telúrio responsável

³⁶ Sun, X.; Wong, J. R.; Song, K.; Chen, L. B. *Clin. Cancer Res.* **1996**, 2, 1335.

³⁷ CV-1 (epitélio de rins de macaco) e CX-1 (carcinoma do cólon humano).

³⁸ Os modelos utilizados foram das linhagens de MB49 (epitélio de bexiga de camundongos), LOX (células de melanoma humano) e OVCA-III (adenocarcinoma papilar de ovário humano).

³⁹ A ação de **2.16** na mitocôndria foi atribuída por similaridade com outros compostos similares, entre eles o sal de tio-pirílio AA1, que é um potente inibidor da hidrólise de ATP mitocondrial. Ref: Davis, S.; Weiss, M. J.; Wong, J. R.; Lampidis, T. J.; Chen, L. B. *J. Biol. Chem.* **1985**, 260, 13844.

⁴⁰ Sok, D. -E.; Kim, M. R. *Biochem. J.* **1992**, 284, 641.

⁴¹ Ref. 15, p. 62.

pela inibição, já que, em água, o TeCl_4 é facilmente hidrolisado e também pode reagir com espécies presentes no tampão como a trietanolamina (Tris) formando alcolatos de telúrio(IV) ou a glicina, gerando carboxilatos de telúrio(IV).

A atividade anti-helmíntica de quatro teluranas orgânicas foi demonstrada.⁴² A reação entre o aril lítio **2.17** e TeI_2 seguida da oxidação com cloro ou bromo resultou nas teluranas **2.18-20**. O quarto exemplo desta série foi preparado pela reação do telureto **2.21** com POCl_3 , seguida de redução, a oxidação com Br_2 formou a telurana **2.22** (Esquema 2.3).

Esquema 2.3

Os compostos **2.18-19** e **2.22** mostraram atividade anti-helmíntica contra a infestação de larvas de *Trichinella spiralis* no intestino de camundongos, enquanto os compostos **2.18-19** foram menos eficazes que o fármaco Mebendazol, o composto **2.22** foi tão ativo quanto o fármaco comercial.

Dentre os compostos de telúrio que exibem atividade biológica, o tricloro (dioxoetileno-*O-O'*) telurato de amônio (AS-101) (**2.23**) se destaca. Este telurato é preparado pela reação entre etileno glicol e TeCl_4 em refluxo de acetonitrila ou pelo aquecimento de uma mistura de TeCl_4 e NH_4Cl em etilenoglicol (Figura 2.9).⁴³ Trata-se de um composto que exibe uma potente atividade imunomoduladora, isto é, se relaciona com a ativação ou supressão do sistema imunológico. Como imunostimulador, o AS-101 confere proteção contra os efeitos deletérios da radioterapia⁴⁴ ou da quimioterapia,⁴⁵ além disso, potencializa a ação do Taxol.⁴⁶ O AS-101 também mostrou uma atividade de inibição do crescimento de

⁴² Ordynitseva, A. P.; Sivovol'sva, I. D.; Abakarov, G. M.; Sadekova, E. I. *Khim. –Farm. Zh.* **1987**, 22, 703.

⁴³ Albeck, M.; Tamari, T.; Sredni, B. *Synthesis* **1989**, 635.

⁴⁴ Sredni, B. *et al J. Immunol.* **1990**, 145, 1512.

⁴⁵ (a) Sredni, B. *et al Cancer Research* **1991**, 51, 5614; (b) Sredni, B. *et al Cancer Research* **1993**, 53, 1838; (c) Sredni, B. *et al Cancer Research* **1991**, 51, 5962; (d) Sredni, B. *et al J. Exp.Hematol.* **1991**, 51, 5614.

⁴⁶ (a) Sredni, B. *et al Immunology* **1990**, 69, 110; (b) Sredni, B. *J. Immunol.* **1996**, 156, 1101.

parasitas (*Babesia rodhaini*) através da indução da produção de óxido nítrico.⁴⁷ Mais recentemente, foi demonstrado que o AS-101 também atua como inibidor enzimático seletivo para cisteíno proteases como a papaína e a catepsina B bovina.⁴⁸

Figura 2.9. AS-101. Preparação e aplicações.

No estudo de inibição de proteases, uma série de teluranas e perteluranas [compostos de Te(VI)] foram utilizados em ensaios de inibição de cisteíno-proteases (papaína e Catepsina B) e em reações-modelo com cisteína (Figura 2.10). Enquanto as teluranas inibiram as cisteíno-proteases, as perteluranas não as inibiram, tampouco reagiram com cisteína.

Figura 2.10. Teluranas e perteluranas utilizadas no estudo da inativação da papaína.

A diferença na reatividade das teluranas e perteluranas foi racionalizada em termos de um possível impedimento estérico nas perteluranas que dificultaria a troca de ligantes por um mecanismo associativo ou concertado e, no caso de um mecanismo dissociativo, a presença de cinco grupos eletronegativos não favoreceria o desenvolvimento de uma carga positiva.⁴⁶

⁴⁷ Rosenblatt-Bin, H.; Klein, A.; Sredni, B. *Parasite Immunol.* **1996**, 18, 297.

⁴⁸ Albeck, A.; Weitman, H.; Sredni, B.; Albeck, M. *Inorg. Chem.* **1998**, 37, 1704.

Uma atividade que tem sido muito explorada para o AS-101 consiste em suas propriedades imunoestimuladoras, que são muito promissoras para o tratamento de quadros de imunodepressão observados em casos de HIV positivo, de quimio- ou de radioterapia.⁴³⁻⁴⁵

1.2. Cisteíno-proteases: ocorrência, relevância biológica e inibição.

As proteases ou enzimas proteolíticas constituem um dos mais amplos e importantes grupos de enzimas. Proteases catalisam a hidrólise seletiva de ligações peptídicas e são divididas em quatro classes (ou grupos) principais, de acordo com o resíduo de AA envolvido na hidrólise catalisada, quais seriam as aspartil-, serino-, treonino-, cisteíno- e metalo-proteases (Figura 2.11).

Classe de Protease	Resíduo responsável pela hidrólise
Serino Proteases	<i>Serina</i>
Cisteíno Proteases	<i>Cisteína</i>
Aspartil Proteases	<i>Ácido Aspártico</i>
Metallo Proteases	Dependentes de Metal (Zn ²⁺)

Figura 2.11. Hidrólise protéica e as classes de proteases.

De modo geral, as proteases participam de uma grande variedade de processos fisiológicos, que incluem a reciclagem de proteínas, a digestão, a coagulação sanguínea e cicatrização, a fertilização, a diferenciação e crescimento celular, a sinalização celular, a resposta imunológica e a apoptose (morte celular programada). A atividade proteolítica

descontrolada, desregulada ou indesejada está envolvida em diversos quadros patológicos como enfisemas, derrames, infecções virais, câncer, mal de Alzheimer, inflamação e artrite.⁴⁹

Em termos numéricos, o sub-grupo das serino-proteases é o mais amplamente investigado e melhor caracterizado, mas são as cisteíno-proteases que possuem um papel biológico reconhecidamente mais amplo.⁵⁰ Cisteíno-proteases ocorrem em vírus, bactérias, protozoários, plantas e mamíferos⁵¹ e também foram encontradas em fungos.⁵² A maior sub-família das cisteíno-proteases é a relacionada com a papaína, todas as enzimas pertencentes a esta sub-família guardam uma grande similaridade estrutural com a papaína (Figura 2.12). Estas enzimas são amplamente expressas nos reino vegetal e animal e também foram identificadas em vírus e bactérias. Em mamíferos, as enzimas desta sub-família são mais conhecidas como Catepsinas tiol-dependentes.

Figura 2.12. Homologia entre as estruturas da Papaína e da Catepsina B, o sítio ativo está indicado.

Note a alça de encobrimento do sítio ativo presente na estrutura da Catepsina B.

Por razões históricas, as proteases intracelulares são designadas como Catepsinas. Na célula, estas enzimas encontram-se armazenadas no lisossomo. Do ponto de vista farmacológico as Catepsinas tiol-dependentes receberam pouca atenção, pois sempre foram associadas a uma atividade hidrolítica não específica de degradação protéica em lisossomos ou compartimentos celulares equivalentes. O papel fisiológico destas enzimas começou a ser mais bem compreendido a partir de experimentos com camundongos deficientes em proteases. Com isso, atualmente se reconhece que as Catepsinas tiol-dependentes exercem funções específicas na reciclagem dos componentes da matriz extracelular, na apresentação de

⁴⁹ Powers, J. C.; Asgian, J. L.; Ekici, Ö., D.; James, K. E. *Chem. Rev.* **2002**, 102, 4639.

⁵⁰ (a) McKerrow, J. H.; James, M. N. G. *Perspec. Drug Discov. Des.* **1996**, 6, 1. (b) Otto, H. –H.; Schirmeister, T. *Chem. Rev.* **1997**, 97, 133.

⁵¹ Lowe, G. *Tetrahedron* **1976**, 32, 291.

⁵² Enekel, C.; Wolf, D. *J. Biol. Chem.* **1993**, 268, 7036.

antígenos e em diversos processamentos fisiológicos, o que as torna alvos promissores para o desenvolvimento de novos fármacos⁵³ para diversas doenças como a osteoporose, a artrite, doenças relacionadas com o sistema imune, doenças degenerativas como a distrofia muscular ou o mal de Alzheimer, a aterosclerose, câncer e ainda em uma variedade de infecções parasitárias como, por exemplo, a malária, a doença de Chagas, a leishmaniose e a giardíase.⁵⁴

No contexto destas patologias, a Catepsina B tem sido considerada um alvo promissor para o desenvolvimento de terapias alternativas no tratamento do câncer.⁵⁵ Isto se deve ao envolvimento desta enzima no processo de metástase e invasão de tumores e a sua produção acima do normal por células tumorais. O processo invasivo requer uma atividade proteolítica acentuada e degradação de componentes da matriz extracelular responsáveis pela adesão celular, como o colágeno, glicoproteínas, elastina e o proteoglicano.⁵⁶ Recentemente foi demonstrado que a inibição específica de cisteíno-proteases *in vitro* é capaz de interromper o processo de invasão de diversas linhagens de células tumorais humanas e de roedores. Outros estudos demonstraram que a inibição com E-64⁵⁷ da Catepsina B, já é suficiente para interromper o processo invasivo de células de câncer de bexiga,⁵⁸ de ovário⁵⁹ e em linhagens de câncer de próstata.⁶⁰

Estes precedentes justificam a importância do desenvolvimento de inibidores específicos para cisteíno-proteases na busca de novos agentes quimioterápicos.⁶¹ Uma estratégia comum para o desenvolvimento de inibidores para cisteíno-proteases consiste na ligação de um grupo reativo a uma estrutura de um substrato peptídico da enzima, desta forma a alquilação não-específica de outras biomoléculas é minimizada. Os primeiros grupos reativos utilizados como inibidores irreversíveis foram agentes alquilantes como diazo

⁵³ Turk, D.; Gunčar, G. *Acta Cryst.* **2003**, D59, 203.

⁵⁴ Lecaille, F.; Kaleta, J.; Brömme, D. *Chem. Rev.* **2002**, 102, 4459.

⁵⁵ Michaud, S.; Gour, B. J. *Exp. Opin. Ther. Pat.* **1998**, 8, 645.

⁵⁶ Liotta, R. A.; Rao, C. N.; Wewer, U. M. *Ann. Rev. Biochem.* **1986**, 55, 1037.

⁵⁷ O E-64 é um inibidor natural específico para cisteíno proteases, isolado de cultura de fungos (*Aspergillus japonicus*) em 1978. Ref: Hanada, K.; Tamai, M.; Yamagishi, M.; Ohmura, S.; Sawada, J. Tanaka, I. *Agric. Biol. Chem.* **1978**, 42, 523.

⁵⁸ Redwood, S. M.; Liu, B. C. S.; Weiss, R. E.; Hodge, D. E.; Droller, M. J. *Cancer* **1992**, 69, 1212.

⁵⁹ Kobayashi, H.; Ohi, H.; Sugimura, M.; Shinohara, H.; Fujii, T.; Terao, T. *Cancer Res.* **1992**, 52, 3610.

⁶⁰ (a) Sinha, A. A.; Jamuar, M. P.; Wilson, M. J.; Rozhin, J.; Sloane, B. F. *Prostate* **2001**, 49, 172. (b) Weiss, R. E.; Fair, W. R.; Cordon-Cardo, C. *Int. J. Oncol.* **1994**, 5, 973.

⁶¹ Atualmente, apesar do envolvimento de Catepsinas em diversos quadros patológicos, não existe nenhum fármaco desenvolvido especificamente para a inibição destas enzimas, mas diversos exemplos encontram-se em desenvolvimento (Ref. 53).

compostos ou α -halo-cetonas; posteriormente outros grupos reativos foram utilizados como epóxidos, aziridinas ou sulfonas vinílicas (Figura 2.13).

Figura 2.13. Principais classes de inibidores de cisteíno-proteases.

2. OBJETIVOS

Baseado na importância biológica da Catepsina B e nas aplicações que têm sido desenvolvidas para o AS-101, o objetivo delineado para esta parte do trabalho consistiu na verificação da possível atividade inibitória de uma série de teluranas orgânicas frente a Catepsina B, verificando a influência de grupos orgânicos diretamente ligados ao telúrio na potência da inibição e, com isso, aumentar a diversidade estrutural de teluranas em estudos de novas aplicações.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1. Inibição da Catepsina B Humana por teluranas.

3.1.1. Seleção de teluranas.

As teluranas selecionadas para serem utilizadas nos ensaios com Catepsina B estão mostradas na Figura 2.14.

Figura 2.14. Teluranas orgânicas selecionadas para os estudos de inibição da Catepsina B.

A preparação dos compostos selecionados foi descrita e discutida no capítulo anterior que trata dos estudos das reações de formação de teluranas a partir de reagentes eletrofílicos de telúrio, exceto pela teluroxetana **2.34**. Esta teluroxetana foi preparada pela reação de adição eletrofílica do tribrometo de *p*-metóxfenil telúrio⁶² (**2.37**) ao 1-etinil-1-ciclohexanol (**2.38**) (Esquema 2.4).

Esquema 2.4

⁶² Este tricloreto é preparado a partir do correspondente tricloreto por reação de troca de cloro por bromo:

Ref: Khandelwal, B. L.; Kumar, K. *Synth. React. Inorg. Met.-Org. Chem.* **1981**, *11*, 399.

A inibição ocorre por reação das teluranas com o tiol do sítio ativo da enzima, com a formação de uma ligação Te-S. Para estabelecer um paralelo entre a estrutura desta série de teluranas com a do AS-101, a representação espacial ao redor do telúrio é adequada para a visualização e comparação dos elementos estruturais presentes em cada tipo de telurana (Figura 2.15).

Figura 2.15. Elementos estruturais das teluranas utilizadas.

Em termos estruturais, o AS-101 e o telurato são teluranas pentavalentes, com geometria Ψ -octaédrica, os demais exemplos consistem em teluranas tetravalentes, mas considerando a forte interação intramolecular $\text{Te} \cdots \text{O}$ observada em alguns casos, o tricloreto vinílico, o dicloreto vinílico coordenado e a dipnona podem ser consideradas teluranas *pseudo*-pentavalentes.

3.1.2. Ensaio de inibição da Catepsina B.

Antes de ser utilizadas nos ensaios de inibição a Catepsina B foi ativada por incubação em tampão na presença de ditioneol (DTT),⁶³ e filtrada em gel para remover o excesso de DTT.⁶⁴ Os ensaios de inibição foram realizados com a determinação da hidrólise do substrato fluorogênico, Cbz-FR-MCA (**2.39**), na ausência e na presença de diferentes concentrações das teluranas, a 37°C, em condições de atividade ótima para a enzima. Para cada concentração de inibidor, a perda de atividade da enzima foi monitorada com o tempo através da hidrólise do substrato Cbz-FR-MCA pela Catepsina B, por fluorimetria. Isto é possível porque, na reação

⁶³ Sinônimos: reagente de Cleland ou *treo*-1,4-dimercapto-2,3-butanodiol.

⁶⁴ Como outras cisteino-proteases, o tiol do sítio ativo (Enz-SH) é facilmente oxidado a disulfeto (Enz-S-S-Enz) ou oxidado ao ácido sulfínico (Enz-S-OH). Estas duas formas da enzima são inativas e convertidas na forma ativa de tiol.

de hidrólise, a Catepsina B hidrolisa **2.39** gerando o dipeptídeo protegido **2.40** e a aminometilcoumarina **2.41** que é fluorescente (Esquema 2.5).

Esquema 2.5

A reação de inibição foi monitorada continuamente pela fluorescência do produto formado, através da comparação entre a atividade da enzima livre e a atividade da enzima para algumas concentrações dos inibidores. Assim, a diminuição da atividade é expressa pela porcentagem de atividade remanescente com o tempo resultando em hipérboles, linearizadas pela plotagem do log da % de perda de atividade pelo tempo (Figura 2.16a). As curvas de decremento exponencial são mais bem ajustadas de acordo com a relação de primeira-ordem da Equação 2.1.

$$P = P_{\infty}[1 - \exp(-k_{\text{obs}} \cdot t)] \quad (2.1)$$

Onde P e P_{∞} correspondem respectivamente à concentração de produto num dado tempo e em tempo infinito e k_{obs} é dada pela constante de primeira-ordem observada para a inativação da enzima induzida pelas teluranas.⁶⁵

Figura 2.16. Inativação da Catepsina B pelo composto **2.33** com o tempo. (a) Cinética de inativação da Catepsina B com várias concentrações de inibidor: controle (o), 1.0 (●), 2.0 (□), 3.0 (■), 6.0 (Δ) μM de **2.33**. (b) Inativação de primeira-ordem da Catepsina B em função da concentração do inibidor.

⁶⁵ A obtenção e a derivação dos parâmetros de inibição pode ser encontrada em Silverman, R. B. *Meth. Enzymol.* **1995**, 249, 240 e referências citadas.

Um parâmetro mais representativo para a avaliação da potência do inibidor é a constante de velocidade de segunda ordem da reação inibidor/enzima, k_2 . Estes parâmetros são obtidos após a obtenção dos dados de atividade remanescente para uma série de concentrações do inibidor. As inclinações das curvas do gráfico de atividade remanescente em função do tempo são plotadas com as respectivas concentrações dos inibidores. A inclinação desta nova curva é a constante de segunda ordem da inibição (Figura 2.16 b). A análise da curva obtida indica que a Catepsina B é inativada pela telurana **2.33** em uma reação bimolecular simples, pois não foi observada uma cinética de saturação devido a um pré-equilíbrio entre a enzima e o inibidor antes da inativação.

A inibição da Catepsina B pelas teluranas **2.29-36** mostrou ser irreversível, como verificado pela cromatografia de permeação em gel da enzima inibida.⁶⁶ Uma alíquota da solução da reação de inativação foi eluída em uma coluna com Sephadex G-25 utilizando o tampão de fosfato a 50mM (pH 6) com NaCl a 200 mM e EDTA a 1 mM, e a atividade da enzima foi determinada por fluorimetria utilizando o substrato Cbz-FR-MCA. Os dados obtidos foram comparados com os da enzima ativada, verificando que a enzima incubada com as teluranas não exibiram qualquer atividade hidrolítica (Figura 2.17).

Figura 2.17. Cromatografia de permeação em gel da Catepsina B incubada em tampão de fosfato a 50 mM (pH 6,0) com NaCl a 200 mM e EDTA a 1 mM, na ausência (○) e na presença de 2,0 μ M de **2.33** (●).

⁶⁶ Esta técnica permite separar as moléculas de acordo com o tamanho. A fase estacionária é composta de uma resina porosa que retém as menores moléculas, deste modo as moléculas maiores, proteínas, eluem primeiro. Voet, D.; Voet, J. G. *Techniques of Protein Purification*. In *Biochemistry*, 2nd ed.; John Wiley & Sons & Sons: New York, 1995, pp 83-85.

A enzima inibida pôde ser reativada após incubação com solução de DTT, a 37°C, por 10 minutos.⁶⁷ Tióis como DTT, cisteína ou mercaptoetanol, são regularmente utilizados em ensaios com cisteíno-proteases, mas na presença destes compostos, a inibição é evitada pela redução da velocidade da inativação.

Estes resultados sugerem que o caráter irreversível da inibição da Catepsina B por teluranas está relacionado com a funcionalização do tiol da cisteína no sítio ativo da enzima, formando uma espécie do tipo Enz-S-TeL₃ (Esquema 2.6).

Esquema 2.6

Para as demais teluranas, a mesma série de ensaios foi realizada de modo similar (a inativação, a verificação da perda de atividade da enzima e reativação com DTT). As constantes de inibição de segunda ordem estão ilustradas na Tabela 2.1.⁶⁸

Tabela 2.1. Constantes de Inibição de 2ª ordem para a inativação da Catepsina B por teluranas orgânicas.

Telurana	Inibição da Catepsina B ^a
	$k_2, 10^3 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$
AS-101	3,7 10 ⁻² (ref. 48, p. 72)
2.29	6.0 ± 0.3
2.30	11 ± 1
2.31	15 ± 2
2.32	12 ± 1
2.33	36 ± 3
2.34	7.7 ± 0.9
2.35	1.6 ± 0.1
2.36	7.9 ± 0.4

^a Estes valores correspondem à média de quatro repetições.

⁶⁷ A atividade da enzima reativada foi determinada, como mostrado anteriormente, por cromatografia de permeação em gel.

⁶⁸ Cunha, R. L. O. R.; Urano, M. E.; Chagas, J. R.; Almeida, P. C.; Bincoletto, C.; Tersariol, I. L. S.; Comasseto, J. V. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, 15, 755.

A interação das teluranas com a Catepsina B pode estar relacionada com a eletrofilicidade do átomo de telúrio. Apesar disto, os derivados com três cloros ligados ao telúrio (**2.31** e **2.32**) não são as teluranas mais eficientes. O composto mais ativo da série é a teluroxetana **2.33**. É notável a diferença da atividade entre os derivados desta teluroxetana. A substituição do cloro por bromo em **2.34** resulta no decréscimo de quatro vezes na eficácia da inibição. A interação também parece ser modulada pelo volume do cicloalcano das teluroxetanas já que a teluroxetana **2.35**, com o anel cicloheptano é vinte vezes menos eficaz que a telurana homóloga com o anel de seis membros.

3.1.3. Estudo da reação-modelo com cisteína.

Para melhor entender a interação das teluranas com o tiol do sítio ativo da Catepsina B, foram realizados alguns experimentos utilizando a cisteína como composto modelo. A estequiometria da interação da cisteína com as teluranas foi determinada. As reações entre o telurato **2.29** e a teluroxetana **2.33** foram monitoradas por RMN de ^{125}Te e por ESI-MS/MS, como discutido a seguir.

3.1.3.a. Determinação da estequiometria da interação entre cisteína e as teluranas.

Utilizando um ensaio específico para a determinação de tióis, foi possível acompanhar a reação entre as teluranas e cisteína.

As teluranas foram incubadas em uma solução contendo 10 eq. de cisteína em DMSO. Aliquotas foram retiradas em intervalos de tempo e o conteúdo de tiol livre foi determinado por espectrometria utilizando solução contendo DTNB (**2.42**). O DTNB é um dissulfeto que reage facilmente com tióis gerando um dissulfeto assimétrico **2.43** e o tiolato **2.44**, pouco nucleofílico, torna a solução amarelada, permitindo a determinação de sua concentração, que é proporcional aquela do tiol que se deseja analisar, por espectrofotometria em 412 nm (Esquema 2.7).⁶⁹

Esquema 2.7

⁶⁹ Ellman, G. L. *Arch. Biochem. Biophys.* **1959**, 82, 70.

O consumo de cisteína livre indica que a reação com as teluranas envolve o grupo –SH da cisteína (Tabela 2.2). A reação das teluranas com a cisteína é rápida, consumindo prontamente 1 eq. de cisteína, exceto para o caso do tricloreto **2.32** que inicialmente consumiu 2 eq. de cisteína (Figura 2.18).

Tabela 2.2. Estequiometria da reação entre cisteína e os compostos de Te(IV).

Telurana	Cisteínas consumidas*
2.29	4,2 ± 0,5
2.30	2,1 ± 0,3
2.31	3,2 ± 0,6
2.32	3,0 ± 0,2
2.33	2,1 ± 0,4
2.34	1,9 ± 0,5
2.36	2,0 ± 0,6

*média de três determinações.

Figura 2.18. Determinação da estequiometria da reação entre as teluranas e cisteína. (■) controle (10 eq. Cys), (□) **2.29**, (♦) **2.30**, (○) **2.31**, (X) **2.32**, (▲) **2.33**, (Δ) **2.34**, (●) **2.36**.

Estes resultados indicam que as teluranas reagem com cisteína, ou tióis em geral, de acordo com o número de grupos passíveis de troca ligados ao telúrio, de acordo com a seguinte equação:

Nf: nucleófilo (halogênio ou alcólato)

Do ponto de vista mecanístico, a interação das teluranas com nucleófilos pode ser explicada por um mecanismo associativo ou por um mecanismo dissociativo (Esquema 2.8). O mecanismo de troca de ligantes de teluranas ainda é pouco conhecido, mas alguns autores atribuem similaridades entre este tipo de reação com reações análogas para compostos de fósforo.⁷⁰

Esquema 2.8

Estes dois mecanismos podem ser diferenciados por ensaios cinéticos devido a sua analogia com substituições do tipo S_N2 ou S_N1, mas as condições dos ensaios enzimáticos não permitem a distinção entre estes dois mecanismos porque foram realizados em condições de pseudo-primeira ordem em relação ao inibidor, isto é, com um grande excesso do inibidor em relação a enzima.

No estudo da reação das teluranas **2.23-28** e do TeO₂ com cisteína,⁷¹ a equação cinética determinada para a substituição é dependente da concentração de cisteína, excluindo a possibilidade de um mecanismo dissociativo, e é de segunda ordem em relação à cisteína, indicando que duas moléculas de cisteína estariam envolvidas na etapa lenta da reação, possivelmente com uma cisteína atuando como base, pois estes ensaios foram realizados em pH 7 (Esquema 2.9).

Esquema 2.9

⁷⁰ (a) Holmes, R. R. *Acc. Chem. Res.* **1979**, 12, 257. (b) Gottlieb, H. E.; Hoz, S.; Elyashiv, I. Albeck, M. *Inorg. Chem.* **1994**, 33, 808.

⁷¹ Ref. 48, p. 72.

Possivelmente, em meio básico, a atuação da cisteína como base seja suprimida e a reação de substituição passe a ser de primeira ordem em relação a cisteína, ou seja, a cisteína presente no meio na forma de tiolato reagiria diretamente com a telurana.

3.1.3.b. Estudo da interação entre cisteína e teluranas por RMN de ^{125}Te e ESI-MS(/MS).

(Os estudos envolvendo a técnica de espectrometria de massas foram realizados em colaboração com o Prof. Dr. Marcos N. Eberlin do IQ-UNICAMP, os estudos de RMN de ^{125}Te foram realizados na Central Analítica do IQUSP com a cooperação da Dra. Miriam Tiemi.)

Em busca de mais evidências da interação das teluranas com o tiol da cisteína, a interação entre as teluranas **2.29** e **2.33** e cisteína foi acompanhada por RMN de ^{125}Te e por espectrometria de massas.

Em RMN de ^{125}Te , os deslocamentos químicos do núcleo de telúrio são dependentes do ambiente em que se encontra, isto é, condições como solvente, temperatura ou concentração de amostra.⁷² Existem faixas bem definidas de deslocamentos químicos para diferentes classes de compostos de telúrio, de acordo com o grau de oxidação do telúrio ou de acordo com a natureza dos grupos ligados.⁷³

O acompanhamento das reações foi feito em $\text{dmso-}d^6$ para solubilizar o hidrocloreto de cisteína.⁷⁴ Nestas condições o tiol da cisteína encontra-se protonado e a reação de funcionalização não é tão rápida como nas condições utilizadas para a determinação da estequiometria da reação utilizando o DTNB.

O espectro de RMN de ^{125}Te do telurato **2.29** (0,4M) foi adquirido a 298K com a frequência de ressonância do telúrio a 157,99 MHz utilizando como padrão externo uma solução de $(\text{PhTe})_2$ a 1M. O espectro de **2.29** apresentou um único deslocamento a 1444,9 ppm. A adição de 1 equivalente de cisteína resultou no aparecimento de uma única espécie com $\delta = 1147,3$ ppm,⁷⁵ a adição de mais cisteína resultou numa variação do deslocamento químico de ± 3 ppm, indicando se tratar sempre da mesma espécie observada (Figura 2.19).

O aparecimento de uma nova espécie com deslocamento químico menor que a do telurato original é condizente com um aumento de carga negativa sobre o telúrio,

⁷² (a) Luthra, N. P.; Odom, J. D. In *The Chemistry of Organic Selenium and Organotellurium Compounds*; Patai, S.; Rappoport, Z., Eds.; John Wiley & Sons: Chichester, 1896, Vol. 1. (b) Granger, P.; Chapelle, S. *J. Magn. Res.* **1980**, *39*, 329.

⁷³ Brevard, C.; Granger, P. *Handbook of High Resolution Multinuclear NMR*, John Wiley & Sons & Sons: Nova Iorque, 1981.

⁷⁴ A cisteína foi utilizada na forma do hidrocloreto e não da base livre pois esta última não é solúvel em DMSO.

⁷⁵ O espectro foi adquirido em outras janelas espectrais para verificar a presença de outras espécies de telúrio.

possivelmente resultante da perda/troca de um dos grupos eletronegativos originalmente ligados, quais sejam o cloro ou o oxigênio pelo enxofre da cisteína (Esquema 2.10).

Esquema 2.10

Figura 2.19. Acompanhamento da reação entre o telurato **2.29** e cisteína em $\text{dmso}-d^6$ a 27°C . De baixo para cima tem-se respectivamente os espectros do telurato (0,4M), da adição de 1, 2 e 4 eq. de cisteína.

A dúvida criada sobre a reação de substituição pôde ser resolvida pelo monitoramento da interação entre o telurato **2.29** com cisteína por ESI-MS. O espectro de ESI-MS(-) da solução do telurato em MeOH indicou a presença de duas espécies na fase gasosa, a primeira correspondente ao telurato de m/z 325 e a segunda de m/z 289, resultante da perda de HCl (Figura 2.20). Esta segunda espécie é oriunda de uma fragmentação em fase gasosa, pois em solução, verificou-se a presença de uma única espécie pelo espectro de RMN de ^{125}Te .

Figura 2.20. Espectro de ESI-MS(-) da solução do telurato **2.29** em MeOH em modo de alta resolução.

O espectro de ESI-MS(-) da solução de cisteína e de **2.29** indicou a presença do hidrocloreto de cistina (m/z 275) e da espécie de m/z 376 cujo padrão isotópico é condizente com uma molécula com dois cloros e um telúrio (Figura 2.21a). A espécie de m/z 376 foi selecionada e caracterizada por CID que apresentou apenas duas fragmentações, a perda de HCl e a perda de cisteína, confirmando que de fato a cisteína reagiu com o telurato (Figura 2.21b). O produto da primeira substituição por cisteína (m/z 410) foi detectado, mas encontrou-se em concentração muito baixa. Mesmo assim, foi possível caracterizá-lo por CID que apresentou apenas a perda de radical cloro (^{35}Cl e ^{37}Cl) (Figura 2.21c). A baixa concentração da espécie de m/z 410 pode ser explicada pela facilidade da formação da espécie de m/z 374, por perda de radical cloro em fase gasosa, cisão observada também para o telurato (Figura 2.21d) (Esquema 2.11).

Esquema 2.11

Figura 2.21. Espectros de ESI-MS(-) e ESI-MS/MS da interação entre cisteína e o telurato **2.29**.

A interação da teluroxetana **2.33** com cisteína também foi monitorada por RMN de ^{125}Te e por ESI-MS. O deslocamento químico da teluroxetana **2.33** aparece a 1128,5 ppm.⁷⁶ A adição de 1 equivalente de cisteína resultou no consumo total de **2.33** após 30 minutos ($\delta = 994,7$ ppm). Após duas horas, aparece um novo sinal em 1232,7 ppm, mantendo-se a espécie inicial ($\delta = 994,7$ ppm). A presença destas duas espécies permanecem em solução mesmo com a adição de outro equivalente de cisteína ($\delta = 1233,4$ e $993,6$ ppm) (Figura 2.22). Novamente, o aparecimento de uma espécie com deslocamento químico menor do que o da teluroxetana está de acordo com a substituição de um grupo eletronegativo, cloro ou oxigênio,

⁷⁶ Solução em $\text{DMSO}-d^6$ a 0,45M, adquirido a 157,93 MHz, a 298K utilizando como referência externa solução 1M de $(\text{PhTe})_2$ em CDCl_3 .

pelo enxofre. O monitoramento da interação entre **2.33** e cisteína por ESI-MS(+) elucidou esta dúvida, confirmando que o cloro é substituído pelo enxofre da cisteína, apesar de uma suposta “tensão” do anel de quatro membros da teluroxetana, formando o aduto **2.45** (Esquema 2.12).

Esquema 2.12

Figura 2.22. Acompanhamento da reação entre o teluroxetana **2.33** e cisteína em $\text{dmso-}d^6$, a 27°C . De baixo para cima tem-se respectivamente os espectros do telurato (0,42M), da adição de 1 eq. de Cys após 30 minutos e 1,5 h e a adição de 2 eq. de cisteína.

O acompanhamento da interação entre **2.33** e cisteína foi monitorado por ESI-MS(+). Verificou-se que o produto de substituição do cloro pelo enxofre da cisteína é a espécie predominante (m/z 516). A teluroxetana foi detectada na forma protonada (m/z 429) em pequena quantidade no meio (Figura 2.23a). O aduto **2.45** foi selecionado e caracterizado por CID apresentando duas fragmentações principais: a perda da cisteína gerando a espécie de m/z 395 e a perda do grupo aromático gerando o cátion radical de m/z 286 (Figura 2.23b).

Figura 2.23. Espectros de ESI-MS(+) e ESI-MS/MS da interação entre cisteína e a teluroxetana **2.33**.

3.2. Influência da quiralidade de teluranas na inibição da Catepsina B.

Atualmente, é reconhecida a importância da quiralidade no contexto da atividade biológica, já que, a nível molecular, a assimetria é fator dominante nos processos biológicos. Mesmo assim, a quiralidade não é pré-requisito de atividade biológica, mas nas moléculas bioativas que possuem um centro estereogênico, grandes diferenças de atividade são observadas entre os enantiômeros. Este fenômeno é geral e se aplica para todas as substâncias bioativas como fármacos, inseticidas, herbicidas, flavorizantes e fragrâncias e aditivos alimentares. Isto é de fato corroborado pelo fato de grande parte da composição molecular dos organismos vivos ser constituída de moléculas quirais. Por isso não causa surpresa que a quiralidade possua um importante papel nas interações envolvendo substâncias bioativas.⁷⁷

A partir deste princípio geral, *seria possível observar diferenças na potência inibitória de Catepsina B para um par de teluranas enantioméricas?* Para verificar esta hipótese, foram utilizados métodos de biocatálise para permitir a preparação de teluranas quirais.

⁷⁷ Sheldon, R. A. Chirality and Biological Activity. In *Chirotechnology – Industrial Synthesis of Optically Active Compounds*. Marcel Dekker: Nova Iorque, 1993, p. 39-72.

A rápida obtenção de (1*R*)-fenil-1-etanol e de seu enantiômero, em quantidades preparativas, com elevada pureza enantiomérica, permitiu a escolha de benzoxatелuróis preparados de acordo com um trabalho de Minkin e colaboradores, que relataram a síntese racêmica de **2.46**, a partir do telureto **2.47**, preparado a partir de 1-fenil-1-etanol (Esquema 2.13).⁷⁸

Esquema 2.13

O 1-fenil-1-etanol **2.48** foi obtido quantitativamente pela redução da acetofenona com NaBH_4 em MeOH.⁷⁹ A resolução cinética de (*rac*)-**2.48** com a lipase de *Candida antarctica* (CAL-B) em hexano com acetato de vinila como grupo doador de acetato, resultou em (*S*)-**2.48** e no acetato (*R*)-**2.49** que, após separação por cromatografia em coluna com sílica, foi quantitativamente hidrolisado ao correspondente álcool por K_2CO_3 em MeOH/ H_2O (Esquema 2.14).

Esquema 2.14

Os álcoois (*R*)- e (*S*)-**2.48** foram tratados com *n*-BuLi e TMEDA gerando os correspondentes diânions de lítio **2.50** por desprotonação e *orto*-metalacção. O tratamento da mistura reacional com ditelureto de dibutila (**2.51**) permitiu a conversão dos aril-lítio nos teluretos (*R*)-**2.52** e (*S*)-**2.52** em rendimentos moderados (Esquema 2.15).

⁷⁸ Sadekov, I. D.; Maksimenko, A. A.; Minkin, V. I. *Tetrahedron* **1996**, 52, 3365.

⁷⁹ Tatchell, A. R. *et al* In *Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry*, 5^a ed., John Wiley & Sons: Nova Iorque, 1989.

Esquema 2.15

Com a finalidade de comparação, o par de enantiômeros do correspondente seleneto foi preparado. Ao contrário do telureto, foi possível realizar a resolução cinética do seleneto racêmico **2.53** com CAL-B e acetato de vinila, gerando o álcool (*S*)-**2.53** e o acetato (*R*)-**2.54** (Esquema 2.16).

Esquema 2.16

A configuração absoluta dos teluretos é a mesma dos álcoois utilizados em sua preparação. A configuração absoluta dos selenetos foi comprovada pela derivatização do seleneto obtido na forma de álcool na resolução cinética. O seleneto reagiu com *n*-BuLi em THF e após seu consumo quantitativo, o aril-lítio obtido foi hidrolisado com solução aquosa de NH_4Cl . O álcool obtido foi analisado por cromatografia gasosa quiral e por polarimetria, que coincidiram com o (1*S*)-fenil-1-etanol.

Os calcogenetos obtidos foram oxidados por reação com SO_2Cl_2 . Normalmente o tratamento de selenetos ou teluretos com SO_2Cl_2 resulta nos correspondentes dicloreto de selênio ou de telúrio,⁸⁰ mas esta reação resultou exclusivamente nos correspondentes oxacalcogenóis, formados pela ciclização do dicloreto ao oxacalcogenol (Esquema 2.17).

⁸⁰ Irgolic, K. C. *Organotellurium Compounds*, Methods of Organic Chemistry (Houben-Weyl), Klamann, D. (ed.), Vol. E12b, Georg Thieme Verlag: Stuttgart, 1990.

Esquema 2.17

A obtenção direta dos oxateluróis (*R*)- e (*S*)-**2.46** contrasta com o resultado obtido anteriormente por Sadekov e colaboradores.⁸¹ Naquele trabalho, a oxidação do mesmo telureto racêmico foi feita utilizando fluxo de Cl₂ passando pela solução de (*rac*)-**2.46** em CCl₄ a 0°C. Em seu trabalho, Sadekov apresentou análise elementar condizente com a estrutura do dicloreto e a faixa de fusão de 92-94°C. O resultado obtido no presente trabalho apresentou faixas de fusão similares: para o isômero *R* de (95.3-95.4)°C e para o isômero *S* de (95.6-95.7)°C e análises elementares de acordo com a fórmula molecular dos oxateluróis (C₁₂H₁₇OTeCl).⁸² Ademais, o enantiômero *R* cristalizou como cristais incolores apropriados para a determinação estrutural por difração de Raios-X (Figura 2.24).

Figura 2.24. Projeção ORTEP da estrutura molecular de (*R*)-**2.46**.

A cela unitária de (*R*)-**2.46** apresenta duas moléculas do oxatelluról, cada uma delas correspondente a um diastereoisômero distinto (*R*, *R*_{Te}) e (*R*, *S*_{Te}) (Figura 2.25). Nestes casos, o telúrio também apresenta quiralidade,⁸³ que foi gerada na ciclização do dicloreto; a presença

⁸¹ Ref 79, p. 92.

⁸² No trabalho de Sadekov, o suposto oxatelluról apresentou análise elementar condizente com C₁₂H₁₇OTeCl e a faixa de fusão de 124-125°C.

⁸³ As configurações relativas foram tentativamente atribuídas considerando a geometria de Ψ-TBP e elegendo as prioridades dos grupos de acordo com a regra CIP:

de diastereisômeros explica a presença de dois sinais no espectro de RMN de ^{125}Te (Figura 2.26).

Figura 2.25. Projeção ORTEP dos diastereisômeros presentes na cela unitária de (*R*)-2.46.

Figura 2.26. Espectro de RMN de ^{125}Te da mistura de diastereisômeros de (*R*)-2.46 em $\text{dmsO}-d^6$.

O espectro ilustrado acima foi adquirido de uma solução da mesma amostra que foi utilizada para a análise por difração de raios-X, indicando que os diastereisômeros se encontram na proporção de 1:1, mas o espectro quantitativo de ^{125}Te , a 298K, indicou que a espécie com $\delta = 1191$ ppm está em excesso de 18% em relação à espécie com $\delta = 1204$ ppm. Os sinais correspondentes ao próton carbinólico ou as metilas, no espectro de RMN de ^1H , apresentam o mesmo deslocamento químico, impossibilitando a comparação das integrações

dos espectros de ^1H e de ^{125}Te . O deslocamento químico deste oxatelurol mostrou um pronunciado efeito de solvente, pois em clorofórmio os diasterisômeros apresentaram $\delta = 847$ e 801 ppm. Os deslocamentos químicos maiores em DMSO podem ser explicados pela coordenação do solvente com o telúrio,⁸⁴ que resulta na desblindagem do telúrio.

No espectro de RMN de ^1H do oxaselenol (*R*)-**2.55** os sinais correspondentes aos hidrogênios carbinólicos e aos hidrogênios metilênicos da butila de cada diasterisômero apresentaram uma separação adequada para a determinação do excesso diasteriomérico, que foi de 42% (Figura 2.27).

Figura 2.27. Ampliação do espectro de RMN de ^1H de (*R*)-**2.55** a 500 MHz em CDCl_3 .

Esta separação permitiu a realização do espectro de NOESY visando a determinação da estereoquímica relativa no selênio a partir das correlações entre os hidrogênios da metila ou carbinólicos com os hidrogênios metilênicos da butila (Figura 2.28).

Figura 2.28. Correlações esperadas no NOESY de (*R*)-**2.55** para a determinação da estereoquímica relativa do selênio.

⁸⁴ A formação de complexos de teluranas e compostos coordenantes é conhecida. Veja por exemplo: (a) Srivastava, T. N.; Srivastava, R. C.; Singh, M. J. *Organomet. Chem.* **1978**, 157, 405. (b) Bond, A. M.; Dakternieks, D.; Giacomo, R. D.; Hellenkamp, A. F. *Organometallics* **1991**, 10, 3310.

Infelizmente, as correlações observadas no NOESY em fase positiva não possibilitaram a atribuição da stereoquímica, pois os hidrogênios carbinólicos de ambos os diastereisômeros se correlacionaram com os hidrogênios metilênicos da butila. Apesar disso, o NOESY em fase negativa apresentou correlações fora da diagonal para estes dois conjuntos de hidrogênios, indicando que estes núcleos estão envolvidos em um processo dinâmico conformacional ou de troca, que poderia ser a interconversão entre os diastereisômeros de **2.55** (Figura 2.29).⁸⁵

Figura 2.29. Espectro de NOESY de uma solução 0.2M de (R)-**2.55** em CDCl₃ (500 MHz, “mixing time”:700 ms, 298K), a fase negativa está destacada em vermelho.

⁸⁵ Nakanishi, K. *One-Dimensional and Two-Dimensional NMR Spectra by Modern Pulse Techniques*; John Wiley & Sons: Nova Iorque, 1990, p. 118-135.

Para realizar os ensaios de inibição, foram feitas diversas tentativas de separação dos diasterisômeros (*R*) e (*S*)-**2.46**, utilizando SiO₂ ou Al₂O₃ e diversos sistemas de solvente, mas estas tentativas não tiveram êxito, observando a co-eluição dos diasterisômeros em todos os casos. Por isso, as misturas puras de diasterisômeros foram utilizadas nos ensaios de inibição da Catepsina B.

Ainda, para verificar a possibilidade de um equilíbrio em solução entre os diasterisômeros, foi realizada a aquisição de espectros quantitativos de RMN de ¹²⁵Te em três temperaturas diferentes, 298K, 343K e 363K, os excessos diasterioméricos medidos foram respectivamente 18%, 17% e 15%. Esta variação discreta no e.d. com o aumento da temperatura pode indicar a ocorrência de um equilíbrio entre os diasterisômeros quando em solução. Neste provável equilíbrio só poderia ocorrer com a quebra da ligação Te-O, formando o intermediário **2.56** (Esquema 2.18).

Esquema 2.18

A premissa original que motivou a preparação destes derivados de telúrio quirais foi confirmada porque os isômeros *S* mostraram atividade 10 vezes maior que os isômeros *R*. Em comparação com as teluranas testadas anteriormente, os oxatелuróis apresentaram menor eficiência na inibição da Catepsina B, cujas constantes de inibição de segunda ordem, k_2 , foram de 126 M⁻¹s⁻¹, para os isômeros *S* e 12 M⁻¹s⁻¹, para os isômeros *R*. Além disso, o mecanismo de inibição observado foi diferente daquele para a outra série de teluranas, apresentando cinética de saturação (Figura 2.30).

Figura 2.30. Inativação de primeira-ordem da Catepsina B em função da concentração de (*S*)-**2.46**.

A cinética de saturação é indicativa do estabelecimento de um pré-equilíbrio entre a enzima e o inibidor (Esquema 2.19), o que não foi observado na inibição da Catepsina B para as outras teluranas.

Esquema 2.19

A interação de (*R*)-**2.46** com cisteína foi monitorada por RMN de ^{125}Te com a adição de 0,2, 0,5, 1 e 2 equivalentes de cisteína em relação a telurana. O consumo da telurana só foi total após a adição de 2 equivalentes de cisteína (Figura 2.31).

Figura 2.31. Acompanhamento da reação entre o benzoxatelurolo **2.46** e cisteína em $\text{dmso-}d^6$, a 27°C . De baixo para cima tem-se respectivamente os espectros do telurato (0,40M), da adição de 0,2, 0,5, 1 e 2 eq. de cisteína.

A interação de (*R*)-**2.46** com cisteína resultou na formação de duas novas espécies em 840 e 335 ppm. A primeira espécie não exibiu mudanças com a adição progressiva de cisteína, mas próximo da segunda espécie, após duas horas da adição de 1 eq. de cisteína, surgiu uma nova espécie com $\delta = 344$ ppm. Com a adição de 2 eq. de cisteína, a concentração desta nova espécie aumenta com um aparente consumo da espécie em 335 ppm (Figura 2.32).

Figura 2.32. Monitoramento da interação entre (*R*)-**2.46** e cisteína na janela espectral de 550-50 ppm. De baixo para cima estão os espectros com a adição progressiva de cisteína: 0,2 eq., 0,5 eq., 1 eq. (30 min.), 1 eq. (2h), 2 eq. (30 min.), 2 eq. (1h), 2 eq. (2h), 2 eq. (4h).

Com o intuito de verificar a identidade destas espécies, a interação de cisteína com uma amostra racêmica de **2.46** foi monitorada. A adição de 1 eq. de cisteína resultou na formação de duas espécies com $\delta = 839$ e 336 ppm, com a adição de 2 eq. de cisteína, foi observado o aparecimento de duas espécies ($\delta = 840$ e 839 ppm), enquanto que não foi observado a formação de uma segunda espécie na região de 350 ppm (Figura 2.33).

A variação do deslocamento químico entre **2.46** e as novas espécies ($\Delta\delta \approx 360$ ppm) indica a troca de substituintes eletronegativos ligados ao telúrio. Ainda, o resultado do experimento com (rac)-**2.46** indica que a espécie em 839 ppm seria o produto da reação de substituição da cisteína porque a formação de duas espécies com deslocamentos químicos tão próximos é indicativo da formação de diastereômeros.

Figura 2.33. Formação de diasterisômeros na interação entre cisteína e (*rac*)-**2.46** em dms0-d^6 .

Uma nova verificação foi feita pela interação entre (*R*)-**2.46** e um tiol racêmico, o (*rac*)-1-metil-1-propanotiol (**2.57**). À solução de (*R*)-**2.46**, foram adicionados 0,5, 1 e 2 eq. de **2.57** que resultou na formação de três espécies com $\delta = 688$, 685 e 337 ppm (Figura 2.34). Novamente, a variação entre os deslocamentos químicos de **2.46** e dos adutos ($\Delta\delta \approx 512$ ppm) está de acordo com a troca de ligantes eletronegativos ligados ao telúrio. As espécies em 688 e 685 ppm seriam os diasterisômeros formados pela reação.

Figura 2.34. Formação de diasterisômeros na interação entre (*R*)-**2.46** e (*rac*)-**2.56** em dms0-d^6 .

O consumo dos dois diasterisômeros do oxatelulol enantiomericamente enriquecido na reação com cisteína levou a formação de um único isômero, ao invés de dois [(*R*, *R*_{Te}, *R*_{Cys}) e (*R*, *S*_{Te}, *R*_{Cys})], enquanto que a reação com o oxatelulol racêmico leva a formação de apenas dois diasterisômeros, ao invés de quatro [(*R*, *R*_{Te}, *R*_{Cys}), (*R*, *S*_{Te}, *R*_{Cys}), (*S*, *R*_{Te}, *R*_{Cys}) e (*S*, *S*_{Te}, *R*_{Cys})]. Este resultado pode corroborar a proposição do equilíbrio em solução entre os diasterisômeros (*R*, *R*_{Te}) e (*R*, *S*_{Te}). Desta forma, o intermediário **2.56**, reagiria com a cisteína levando a formação preferencial de um único diasterisômero. Esta assertiva é corroborada pela utilização do tiol racêmico **2.57**, que resultou na formação de dois diasterisômeros ao invés de quatro (Esquema 2.20).

Esquema 2.20

Apesar do interesse biológico em tiolatos de telúrio (RS)₂Te e (RS)₄Te, a busca de precedentes sobre a reação entre teluranas e tióis, para comparação com os resultados obtidos, revelou o desconhecimento desta classe de compostos de telúrio. Apenas quinze tiolatos de telúrio(II) [(RS)₂Te] são conhecidos. A única propriedade química conhecida é a labilidade

térmica e à luz que gera Te^0 e os correspondentes dissulfetos.⁸⁶ Por sua vez, os tiolatos de telúrio(IV), $[(\text{RS})_4\text{Te}]$, são ainda menos conhecidos.⁸⁷ Um método de preparação de $(\text{RS})_4\text{Te}$ a partir de TeCl_4 e quantidades equimolares de tiol foi relatado,⁸⁸ mas a reinvestigação desta reação mostrou que o tetratiolato não pôde ser isolado pois se decompõe prontamente formado $(\text{RS})_2\text{Te}$ e RSSR .^{87a} Os derivados de ditiocarbamato são estáveis devido a coordenação do telúrio a oito átomos de enxofre.⁸⁹ Ditiolatos de diorganitelo, $[\text{R}_2\text{Te}(\text{SR}')_2]$, preparados a partir de tióis arílicos ou alquílicos não são conhecidos a não ser derivados de ditiocarbamatos, xantatos ou ditiofosfonatos.⁹⁰ Estes precedentes indicam a necessidade da realização de mais estudos básicos sobre esta classe de compostos, para possibilitar a compreensão mais aprofundada da atividade biológica de teluranas.

⁸⁶ (a) Stukalo, E. A.; Yur'eva, E. M.; Markovskii, L. N. *Zh. Org. Khim.* **1983**, *19*, 301. (b) Marurek, W.; Moritz, A. G.; O'Connor, J. *Inorg. Chim. Acta* **1986**, *113*, 143. (c) Fleischer, H.; Stauf, S.; Schollmeyer, D. *Inorg. Chem.* **1999**, *38*, 3725. (d) Fleischer, H.; Schollmeyer, D. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 3705. (e) Fleischer, H.; Schollmeyer, D. *Inorg. Chem.* **2002**, *41*, 4739.

⁸⁷ (a) Golič, L.; Dietzsch, W.; Köhler, K.; Stach, J.; Kirmse, R. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1988**, 97. (b) Dietzsch, W.; Olk, R. -M.; Hoyer, E.; Meiler, W.; Robien, W. *Magn. Reson. Chem.* **1989**, *27*, 500.

⁸⁸ Nakhdjavan, B.; Klar, G. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1977**, 1683.

⁸⁹ Irgolic, K. C. *Organotellurium Compounds*, Methods of Organic Chemistry (Houben-Weyl), Klamann, D. (ed.), Vol. E12b, Georg Thieme Verlag: Stuttgart, 1990, p. 107-118.

⁹⁰ *Ibid*, p. 633-636.

4. CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

Os resultados obtidos permitiram a demonstração de que teluranas orgânicas são inibidores muito mais efetivos de cisteíno-proteases do que teluranas sem nenhum grupo orgânico diretamente ligado ao telúrio, como é o caso do AS-101. Embora a triagem executada tenha sido aleatória, isto é, com a seleção de algumas classes de compostos disponíveis dos estudos de adição eletrofílica, os dados obtidos permitem a seleção de algumas classes como candidatas para futura otimização da atividade inibitória por modificações estruturais.

Dada a importância biológica da Catepsina B, a determinação de mais dados sobre a toxicidade de teluranas pode torná-las mais promissoras para futuros ensaios farmacológicos visando o estabelecimento destes compostos como agentes anti-metastáticos.

Os resultados obtidos com as teluranas quirais permitiram a demonstração da relevância da quiralidade na atividade biológica e ainda possibilitou a observação de mais aspectos sobre as propriedades químicas e estereoquímicas de reações de compostos de teluranas com tióis.

De modo geral, pode-se antecipar que qualquer telurana possa apresentar ação inibitória frente a cisteíno-proteases, mas um direcionamento criterioso para a investigação de novos derivados em futuras investigações deve ser considerado.

SEGUNDA PARTE

*Aplicações Sintéticas de Teluretos Vinílicos:
Reação de Abertura de Anel de Aziridinas.*

CAPÍTULO 3.

TELÚRIO EM SÍNTESE ORGÂNICA:

***DESENVOLVIMENTO DA REAÇÃO DE ABERTURA DE ANEL DE
AZIRIDINAS POR CUPRATOS VINÍLICOS E ARÍLICOS.***

1. INTRODUÇÃO

1.1. Das aplicações sintéticas dos teluretos orgânicos.

O desenvolvimento de novas metodologias sintéticas envolvendo reagentes de telúrio é um campo de pesquisa em constante crescimento. A obtenção e as aplicações de diversas classes de compostos de telúrio encontra-se bem documentada em uma série de artigos de revisão,¹ em volumes de duas obras de referência geral na Química Orgânica, o “*Methods in Organic Chemistry – Houben-Weyl*” e o “*The Chemistry of Functional Groups*” e dois livros texto dedicados exclusivamente a química do telúrio.²

Dentre as transformações que os teluretos orgânicos participam, a reação de troca telúrio-metal é a que mais se destaca. A conversão de compostos com elementos não-metálicos em espécies organometálicas reativas é uma transformação utilizada amplamente na prática da síntese orgânica, sendo que as reações de troca halogênio/metal³ são mais populares do que as menos utilizadas reações de troca calcogênio/metal.⁴ Apesar disso, a utilização de teluretos vinílicos como precursores de reagentes organometálicos se destaca.

A utilização de teluretos vinílicos em síntese orgânica não é muito difundida como o uso de reagentes vinílicos de estanho ou de zircônio para a assimilação de duplas ligações em moléculas orgânicas.⁵ Ao contrário da reação de hidroestanilação e da hidrozirconação, a hidroteluração não leva a alcenos *E* mas sim aos de configuração *Z* (Esquema 3.1).

¹ (a) Petragnani, N.; Stefani, H. A. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 1613. (b) Yamago, S.; Yoshida, J. *J. Synth. Org. Chem. JPN* **2002**, *60*, 330. (c) Yamago, S.; Miyoshi, M.; Miyazoe, H.; Yoshida, J. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2002**, *41*, 1407. (d) Engman, L.; Gupta, V. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 157. (e) Zeni, G.; Braga, A. L.; Stefani, H. A. *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36*, 731. (f) Barrientos-Astigarraga, R. E.; Comasseto, J. V. *Aldrichimica Acta* **2000**, *33*, 66. (g) Petragnani, N. *Tellurium in Organic Synthesis*; Best Synthetic Methods Series; Academic Press: London, 1994. (h) Petragnani, N.; Comasseto, J. V. *Synthesis* **1991**, 793. (i) Petragnani, N.; Comasseto, J. V. *Synthesis* **1991**, 897. (j) Comasseto, J. V.; Ling, L. W.; Petragnani, N.; Stefani, H. A. *Synthesis* **1997**, 373.

² Petragnani, N. *Tellurium in Organic Synthesis*; Best Synthetic Methods Series; Academic Press: London, 1994.

³ Bailey, W. F.; Patrícia, J. J. *J. Organomet. Chem.* **1988**, *352*, 1.

⁴ Para selenetos: Reich, H. J.; Gudmundsson, B. Ö.; Dykstra, R. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 7937.

Para teluretos: Reich, H. J.; Green, D. P.; Phillips, N. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 1414.

⁵ Silva, N. C. *Dissertação de Mestrado*, IQ-USP, **2004**.

Esquema 3.1

Mesmo sendo um método prático para a obtenção de precursores de nucleófilos vinílicos de configuração Z, a utilização dos teluretos vinílicos ainda não é uma metodologia de escolha, amplamente utilizada, para a preparação de duplas ligações carbono-carbono Z. Em sínteses totais, os métodos mais populares para a construção de duplas ligações Z⁶ consistem na hidrogenação catalítica de alcinos a alcenos,⁶ a reação de metátese de olefinas⁷ para a preparação de macrociclos ou nas reações de olefinação com ilidas de fósforo não estabilizadas ou em condições que favoreçam a formação da olefina Z^{6,8} (Esquema 3.2). A utilização das metodologias baseadas em teluretos vinílicos aparece como método complementar a estes métodos de preparação de olefinas Z.

Esquema 3.2

A escolha de reações para serem utilizadas na construção de alvos sintéticos depende de vários fatores como eficiência e seletividade que podem ser denominados como os *fatores*

⁶ Smith, M. B. *Organic Synthesis*, 1994, 1ª edição, McGraw-Hill: Singapura,.

⁷ (a) Grubbs, R. H.; Trnka, T. M. *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 18. (b) Blechert, S.; Schuster, M. *Applications of Olefin Metathesis*, In Beller, M.; Bolm, C. (editores) *Transition Metals for Organic Synthesis*, Wiley & Sons: Weinheim, 1998, Vol. 1, p. 275.

⁸ Carruthers, W. *Some Modern Methods of Organic Synthesis*, 2ªed., Cambridge Press: Londres, 1978.

racionais na escolha de métodos a serem utilizados em uma síntese; muitas vezes, há métodos equivalentes em termos daqueles *fatores racionais* daí, entra em jogo a preferência pessoal de metodologias por parte do químico sintético. Esse pode ser chamado de *fator subjetivo*, onde características de reagentes como o mau-cheiro de certos compostos de telúrio⁹ e sua suposta toxicidade passam a ser critérios de escolha.

O principal foco do desenvolvimento de metodologias envolvendo teluretos vinílicos consiste na preparação e reações de reagentes organometálicos vinílicos obtidos por reação de troca telúrio-metal com teluretos vinílicos Z. Entre elas se destacam mais as reações com os cupratos vinílicos Z. Estes cupratos participam de reações típicas como a adição conjugada, a abertura de anel de epóxidos, e a adição conjugada seguida por captura de enolato. Esta última leva a fosfatos e triflatos, precursores de sistemas altamente insaturados. Dentro desta linha de pesquisa, o desenvolvimento da reação de abertura de anel de aziridinas complementa este panorama de aplicações de cupratos vinílicos (Figura 3.1).¹⁰

Figura 3.1. Metodologias desenvolvidas para a aplicação de cupratos vinílicos.

⁹ O mau-cheiro de alguns compostos de telúrio já foi citado por Wöhler na publicação da síntese dos primeiros compostos orgânicos de telúrio: “... por estar seu cheiro altamente repugnante e penetrante ligado a coisas desagradáveis, não se gostaria de se expor pela segunda vez ao mesmo” In Wöhler, F. J. Liebigs Ann. Chim. **1852**, 84, 69. Reveja também a introdução do capítulo 2.

¹⁰ Ref. 1e-h, p. 106.

Destas metodologias, a única que se destaca é a reação de abertura de anel de epóxidos promovida por cupratos vinílicos, pois foi aplicada recentemente na síntese da Macrolactina A.¹¹ A abordagem sintética elaborada para a construção desta macrolactona natural, a reação entre o cuprato vinílico derivado do telureto **3.1** e um epóxido quiral consiste na construção de cerca de 30% da macrolactona (Esquema 3.3).

Esquema 3.3

Outra importante reação desenvolvida para os teluretos vinílicos consiste no acoplamento cruzado com “cianocupratos de ordem inferior”¹² e nos acoplamentos do tipo Sonogashira com alcinos terminais (Esquema 3.4).¹³

Esquema 3.4

As reações de acoplamento entre o telureto **3.1** com cupratos alquílicos foi recentemente utilizada na preparação de intermediários-chave na síntese de feromônios de insetos.¹⁴ Este método consiste na utilização do telureto **3.1** que, mesmo na forma de alcolato, sofre a reação de acoplamento com cianocupratos alquílicos de halomagnésio e a reação é terminada com Ac₂O levando aos correspondentes acetatos alílicos em bons rendimentos (Esquema 3.5).

¹¹ Marino, J. P.; McClure, M. S.; Holub, D. P.; Comasseto, J. V.; Tucci, F. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1664.

¹² Chieffi, A. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 4063.

¹³ Zeni, G.; Comasseto, J. V. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4619. Para uma revisão recente, veja: Zeni, G.; Braga, A. L.; Stefani, H. A. *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36*, 731.

¹⁴ Cunha, R. L. O. R.; Diego, D. G.; Nakashima, F. C.; Rinhel, N. P.; Comasseto, J. V. “10th Brazilian Meeting on Organic Synthesis” Abstract Book, p. 99.

Esquema 3.5

Atualmente, a aplicação de teluretos vinílicos na síntese de outras moléculas encontra-se em franco desenvolvimento. Alguns exemplos são a Isocicutoxina **3.2**,¹⁵ o Sifonodiol **3.3**¹⁶ e o Bombicol **3.4**¹⁷ (Figura 3.2).

Figura 3.2. Alvos sintéticos para a aplicação de teluretos vinílicos.

Recentemente, Yang e colaboradores utilizaram o telureto vinílico **3.5** na síntese da unidade espirocíclica da (-)-Gimnodimina, uma toxina de origem marinha que possui uma imina espirocíclica pouco freqüente em produtos naturais.¹⁸ A estratégia da síntese da unidade esperocíclica consistiu na reação de Diels-Alder entre o dieno **I** e a α -metileno-lactama **II**, de acordo com os autores a preparação do dieno **I** pôde ser conseguida “de modo conciso utilizando a química do telúrio” através da hidroteluração altamente seletiva do hexa-2,4-diino (Figura 3.3).

¹⁵ Diego, D. G. Tese de Doutorado, em andamento.

¹⁶ Ellensohn, R. M. Tese de Doutorado, IQUSP, 2000; Diego, D. G. Tese de Doutorado, em andamento.

¹⁷ Diego, D. G. Tese de Doutorado, em andamento.

¹⁸ Yang, J.; Cohn, T.; Romo, D. *Org. Lett.* **2000**, 2, 763.

Figura 3.3. Aplicação da química do telúrio na síntese de produtos naturais.

Estas aplicações na síntese de produtos naturais indicam que as metodologias envolvendo a química do telúrio possuem um potencial a ser explorado muito promissor, mas ainda “adormecido”.

1.2. Reações de abertura de anel de aziridinas por nucleófilos de carbono.

A reação de abertura de anel de aziridinas por reagentes organometálicos é conhecida há três décadas.¹⁹ As aplicações deste método começaram a ser mais investigadas após o relato de um método eficiente de abertura de aziridinas não-ativadas por organocupratos, catalisada por $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$.²⁰ Pouco depois, Baldwin e colaboradores relataram que a abertura de *N*-sufonilaziridinas por organocupratos não requeria catalisador;²¹ a partir destes relatos as reações de abertura de aziridinas por nucleófilos de carbono começou a ser mais investigada. Encontra-se a seguir o panorama das reações de abertura de anel de aziridinas por nucleófilos de carbono.

¹⁹ Hassner, A.; Kascheres, A. *Tetrahedron Lett.* **1970**, 11, 4623.

²⁰ Eis, M. J.; Ganem, B. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 1153.

²¹ Baldwin, J. E.; Adlington, R. M.; O’Neil, I. A.; Schofield, C. Spivey, A. C.; Sweeney, J. B. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1989**, 1852.

1.2.1. Reações de abertura com organometálicos de lítio ou de magnésio.

O interesse nos efeitos farmacológicos de β -aril ou β -heteroaril aminas tem motivado o desenvolvimento de sínteses assimétricas destes compostos. *N*-tosilaziridinas **3.6** derivadas de α -aminoácidos opticamente ativos foram utilizadas em reações de abertura com reagentes de Grignard arílicos e heteroarílicos.²² Esta reação se processa em THF na presença de uma quantidade catalítica de CuI, pré-misturado com o reagente de Grignard, que resultou na formação regioseletiva dos produtos de abertura (**3.7**) em bons rendimentos, posteriormente desprotegidos por sonicação de **3.8** com Mg⁰ em MeOH (Esquema 3.6).

Esquema 3.6

O desenvolvimento de métodos de síntese assimétrica e de ligantes quirais permitiu a desimetrização de *meso*-*N*-sulfonilaziridinas cíclicas (**3.9**) através da abertura de anel com reagentes de Grignard. O ligante **3.10** apresentou a melhor indução assimétrica (Esquema 3.7).²³ Este método, contudo, não se aplica para aziridinas acíclicas.

Esquema 3.7

A preparação de piperidinas 3-amino-4-organil substituídas (**3.11**) foi conseguida a partir da reação de abertura de anel da piperidil aziridina protegida na forma de *N*-fosfonato (**3.12**) com reagentes de Grignard, catalisada por CuI (Esquema 3.8).²⁴

²² Nenajdenko, V. G.; Karpov, A. S.; Balenkova, E. S. *Tetrahedron: Asymm.* **2001**, *12*, 2517.

²³ Muller, P.; Nury, P. *Helv. Chem. Acta* **2001**, *84*, 662.

²⁴ Hu, X. E.; Kim, N. K.; Ledoussal, B.; Colson, A. -O. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 4289.

Esquema 3.8

Aziridinas apropriadamente ativadas podem sofrer abertura de anel promovida por vários carbânions, como demonstrado recentemente por Compennolle e colaboradores.²⁵ Nucleófilos fracos como os ânions malonato ou sulfonil-acetonitrila reagem tanto com a *N*-tosilaziridina **3.13** ou com a *N*-nosilaziridina **3.14** resultando nos produtos de abertura **3.15** em bons rendimentos. Nucleófilos mais fortes como os anions fenil ou 1,3-ditiano-2-il reagem com **3.13** rapidamente mas não são compatíveis com o grupo *N*-nosil de **3.14** que levou a obtenção de misturas complexas de produtos (Esquema 3.9).

Esquema 3.9

A aziridina *N,O*-protegida com o grupo difenilfosfinil (Dpp) (**3.16**) sofre duas reações de abertura de anel concomitantes, devido a formação da aziridina **3.17** após a primeira reação de abertura quando tratada com 5 eq. do reagente de Grignard em refluxo de THF. A utilização de quantidades equimolares de aziridina e do reagente de Grignard leva a formação da aziridina **3.17** em rendimentos moderados; além disso, **3.17** foi utilizada em uma nova reação de abertura para a formação de produtos de dialquilação assimétricos **3.18** (Esquema 3.10).²⁶

²⁵ Mao, H.; Joly, G. J.; Peeters, K.; Hoonaert, G. J.; Compennolle, F. *Tetrahedron* **2001**, 57, 6955.

²⁶ Sweeney, J. B.; Cantrill, A. A. *Tetrahedron* **2003**, 59, 3677.

Esquema 3.10

3.16 → 3.18 (R ₁ =R ₂)		3.16 → 3.17		3.17 → 3.18 (R ₁ = <i>i</i> -Bu)	
R ₁	Rendimento (%)	R ₁	Rendimento (%)	R ₂	Rendimento (%)
<i>i</i> -Bu	78	Et	70	H ₂ C=CHCH ₂	60
H ₂ C=CHCH ₂	75	<i>n</i> -Bu	52	Ciclohexil	66
Ph	75	<i>i</i> -Bu	63	Ph(CH ₂) ₃	72

A maioria dos exemplos de abertura de aziridinas requer a ativação da aziridina pela incorporação de um grupo atraente de elétrons ligado ao nitrogênio do anel, que facilita a clivagem da ligação C-N do anel. Existe, contudo, um exemplo de abertura de aziridinas não-ativadas em condições de abertura de anel com reagentes de Grignard. 2-Metileno (**3.19a**) e 2-isopropilideno aziridinas (**3.19b**), possuindo grupos alquílicos ligados ao nitrogênio do anel, reagem com Et ou *n*-BuMgBr conduzindo as iminas intermediárias **3.20**, formadas após a interrupção da reação com MeI ou BnBr, que captura o ânion enamínico intermediário. As iminas foram reduzidas *in situ* com NaBH(OAc)₃ às correspondentes aminas **3.21**. Este procedimento em um pote só com três etapas sequenciais produz eficientemente aminas a partir de aziridinas pela formação de três novas ligações químicas em bons rendimentos globais (Esquema 3.11).²⁷

Esquema 3.11

R ₁	R ₁	R ₁	RX	Rendimento (%)	e.d. (%)
(S)-CHMePh	Me	Et	MeI	73	≥98
(S)-CHMePh	Me	Et	BnBr	56	>99
(S)-CHMePh	H	Et	MeI	63	≤25
Ciclohexil	H	<i>n</i> -Bu	BnBr	63	-

²⁷ Hayes, J. F.; Shipman, M.; Slawin, A. M. Z.; Twin, H. *Heterocycles* **2002**, 58, 243.

1.2.2. Reações de abertura com organometálicos de cobre.

Além das reações de abertura promovidas por reagentes de cobre gerados pela combinação de reagentes de Grignard e quantidades catalíticas de sais de cobre(I), alguns estudos tratam de reações de abertura de anel com reagentes de cobre em quantidades estequiométricas, como mostrado a seguir.

A reação de abertura de aziridinas não ativadas (**3.23**) com cupratos de Gilman (**3.22**),²⁸ na presença de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, compõem uma metodologia para a homologação em dois carbonos e introdução de grupos derivados de aminas em cadeias carbônicas, levando a aminas de estrutura genérica **3.24**. Este método complementa a homologação em um carbono, com TsCN, e a homologação em três carbonos, com acrilonitrila de reagentes organometálicos (Esquema 3.12).²⁹

Esquema 3.12

Tanner e colaboradores utilizaram as hidróxi-metil aziridinas *trans* (**3.25a**) e *cis* (**3.25b**) em reações com cupratos de Gilman (R_2CuLi) e cianocupratos de ordem superior ($\text{R}_2\text{CuCNLi}_2$) e AlMe_3 , que levaram a uma alta regioseletividade em favor do produto de abertura em C2 (**3.26a**) nas reações com os cupratos, enquanto que as reações com AlMe_3 , geraram o produto de abertura em C3 (**3.26b**) em elevada regioseletividade (Esquema 3.13).³⁰

²⁸ Aziridinas não ativadas são aquelas em que o nitrogênio aziridínico encontra-se substituído com grupos que não estabilizam a geração de uma carga negativa no nitrogênio no decurso da reação de abertura.

²⁹ Eis, M. J.; Ganem, B. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 1153.

³⁰ (a) Tanner, D.; Somfai, P. *Tetrahedron* **1988**, 44, 619. (b) Tanner, D.; He, H. M.; Somfai, P. *Tetrahedron* **1992**, 48, 6069.

Esquema 3.13

A reação de abertura com AlMe_3 foi utilizada na síntese de compostos β -lactâmicos análogos a tienamicina (3.27).³¹ Nesta síntese, a aziridina 3.28 foi convertida no aminoálcool 3.29 por reação com AlMe_3 . O composto 3.29 foi convertido na nova aziridina 3.30 em condições da reação de Mitsunobu intramolecular. A nova aziridina sofreu reação de abertura com cianeto, formando a nitrila 3.31, que foi hidrolisada em meio básico. O ácido formado foi convertido na lactama 3.32, por reação na reação com DCC (Esquema 3.14)

Esquema 3.14

Ibuka e colaboradores utilizaram as hidróxi-metil aziridinas 3.33a e 3.33b em reações análogas, com o cuprato de Gilman, Me_2CuLi , e o cianocuprato de ordem superior, $\text{Me}_2\text{CuCNLi}_2$, observando regioseletividades muito baixas para ambos os isômeros (Esquema 3.15).³²

³¹ Tanner, D.; He, H. M. *Tetrahedron* **1992**, 48, 6079.

³² Ibuka, T.; Nakai, K.; Habashita, H.; Fujii, N.; Garrido, F.; Mann, A.; Chounan, Y.; Yamamoto, Y. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 7421.

Esquema 3.15

A reação com o cianocuprato de ordem inferior (MeCuCNLi) resultou na formação inesperada dos aminoálcoois **3.35a** e **3.35b** como produtos majoritários da reação. A formação de **3.35a-b** foi atribuída a versão-aza do rearranjo de Payne,³³ que é a conversão das aziridinas **3.34a-b** nos epóxidos **3.36a-b**. Esta proposição foi verificada pelos autores através da preparação dos epóxidos **3.36a-b** com NaH seguida pela abertura com MeCuCNLi (Esquema 3.16).

Esquema 3.16

Devido ao grande interesse em métodos de preparação de aminoácidos não-naturais, Baldwin e colaboradores estudaram a reação de abertura de aziridino-2-carboxilatos na forma do éster *tert*-butilico **3.37**. A reação com cianocupratos de ordem superior resultou em uma mistura de regioisômeros oriundos do ataque nucleofílico a ambos os carbonos do anel aziridínico, **3.38a** e **3.38b** (Esquema 3.17).³⁴

Esquema 3.17

³³ Payne, G. B. *J. Org. Chem.* **1962**, 27, 3819.

³⁴ Baldwin, J. E.; Spivey, A. C.; Schofield, C. J.; Sweeney, J. B. *Tetrahedron* **1993**, 49, 6309.

A reação de cianocupratos de ordem superior e da aziridina **3.39**, na forma do ácido livre, tornou a reação de abertura regioespecífica, levando aos correspondentes produtos de abertura **3.40** em rendimentos moderados. A regioespecificidade observada pode ser atribuída a conversão do ácido em carboxilato que por efeitos eletrostáticos impede o ataque em C2 (Esquema 3.18).³⁵

Esquema 3.18

Posteriormente Baldwin e colaboradores observaram que a utilização do éster *tert*-butílico **3.41** e da amida **3.42** protegidos com o grupo Boc, na reação de abertura com reagentes de Grignard catalisada por CuBr•DMS apresenta melhor regioseletividade e melhores rendimentos (Esquema 3.19).³⁶

Esquema 3.19

Aminoácidos α,α -disubstituídos estão presentes em moléculas de grande interesse farmacológico e apresentam incrementada estabilidade *in vivo*, quando comparada a dos α -aminoácidos naturais, prontamente metabolizados. Visando a preparação destes aminoácidos, Burgaud e colaboradores relataram a abertura de aziridinas 2,2-disubstituídas por uma série de nucleófilos variando sua “dureza”, a saber, *nucleófilos duros* (HCl, HCO₂H), *nucleófilos limítrofes* (NaN₃, BnNH₂) e *nucleófilos moles* (PhSH e cupratos).³⁷ A reação da aziridina **3.43** com nucleófilos duros e limítrofes resultou em uma mistura de produtos de ataque em C2 e C3, enquanto que as reações com nucleófilos moles foram regioespecíficas, levando aos produtos de alquilação em C3. A aziridina **3.44** mostrou um comportamento ligeiramente

³⁵ Church, N. J.; Young, D. W. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 151.

³⁶ Baldwin, J. E.; Farthing, C. N.; Russell, A. T.; Schofield, C. J.; Spivey, A. C. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 3761.

³⁷ Burgaud, B. G. M.; Horwell, D. C.; Padova, A.; Pritchard, M. C. *Tetrahedron* **1996**, 52, 13035.

diferente; apenas a reação com HCl conduz a misturas de regioisômeros, já os demais nucleófilos duros resultaram na formação regioespecífica de produtos de ataque em C2. Os nucleófilos moles e limítrofes levaram unicamente aos produtos de abertura pelo ataque nucleofílico em C3 (Esquema 3.20).

Esquema 3.20

A reação de abertura de aziridinas por reagentes organometálicos de cobre também aparece em outros trabalhos, fora do contexto da obtenção de aminoácidos não-naturais. Em outro trabalho, Tanner e colaboradores mostraram o efeito da coordenação entre um grupo hidroxila na regioseletividade da reação de abertura das aziridinas **3.45a-d** com o cianocuprato $\text{Me}_2\text{CuCNLi}_2$ e o cuprato de Gilman Me_2CuLi . As reações apresentaram uma regioseletividade em favor do produto de abertura em C3 (**3.46**), mas a medida que o volume do substituinte em C2 aumenta, a regioseletividade diminuiu (Esquema 3.21).³⁸

Esquema 3.21

Substrato	Reagente/solvente	condições	Rendimento (%)	Razão 3.46:3.47
3.45a	$\text{Me}_2\text{CuCNLi}_2/\text{Et}_2\text{O}$	3 eq., -78°-23°C, 20h	>95	>95 : 5
3.45b		3 eq., -78°-23°C, 20h	90	>95 : 5
3.45c		3 eq., -78°-23°C, 70h	90	>95 : 5
3.45d		3 eq., -78° a -23°C, 20h	50	30 : 70
3.45a	$\text{Me}_2\text{CuLi}/\text{Et}_2\text{O}$	3 eq., -23°C, 20h	82	>95 : 5
3.45b		3 eq., -23°C, 93h	94	>95 : 5
3.45c		3 eq., -23°C, 69h	>95	>95 : 5
3.45d		3 eq., -23°C, 140h	65	20 : 80

³⁸ Tanner, D.; Groth, T. *Tetrahedron* **1997**, 53, 16139.

As reações de abertura de anel de aziridinas bicíclicas são regioespecíficas, conduzindo exclusivamente a produtos de ataque no carbono não-substituído do anel aziridínico. As misturas de aziridinas *cis* e *trans* **3.48** e **3.50** resultam na formação exclusiva das oxazolidinonas *trans* **3.49** e **3.51**, respectivamente (Esquema 3.22).³⁹

Esquema 3.22

A reação da aziridina tricíclica **3.52** leva a formação regio- e diastereoespecífica da imidazolidinona **3.53**. Além de ser estericamente disponível, o carbono benzílico do anel aziridínico estabiliza o desenvolvimento de uma carga parcial positiva no decurso da abertura do anel (Esquema 3.23).⁴⁰

Esquema 3.23

A reação de íons aziridínio com reagentes organometálicos também é pouco explorada. Um exemplo recente mostra a aplicação destes compostos na síntese de moléculas de interesse farmacológico. Andrews e colaboradores desenvolveram a reação de abertura do sal aziridínio **3.54** (gerado *in situ* a partir da amina **3.55**) com reagentes de Grignard catalisada por sais de cobre(I), visando a preparação em grande escala do ecopipano (**3.56**), um novo antagonista de dopamina (Esquema 3.24).⁴¹

³⁹ Bergmeier, S. C.; Stanchina, D. M. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 4449.

⁴⁰ Agami, C.; Amiot, F.; Couty, F.; Dechoux, L. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 5373.

⁴¹ Andrews, D. R.; Dahanukar, V. H.; Eckert, J. M.; Gala, D.; Lucas, B. S.; Schumacher, D. P.; Zavialov, I. A. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 6121.

Esquema 3.24

Após a verificação destes exemplos relatados na literatura, notam-se alguns aspectos das reações de abertura de anel de aziridinas, como a *baixa complexidade estrutural* e a *simplicidade funcional* dos nucleófilos empregados, assim como a utilização de *excesso* de reagente organometálico empregada na maioria dos estudos metodológicos. A reação de abertura de anel com nucleófilos vinílicos não foi estudada sistematicamente e representaria uma nova abordagem para a síntese de derivados de aminas homoalílicas.

2. OBJETIVOS

Como exposto na seção anterior, as reações de abertura de anel de aziridinas promovida por reagentes organometálicos encontram-se restritas a utilização de reagentes organometálicos simples. O objetivo desta parte do trabalho consistiu no desenvolvimento da reação de abertura de anel de aziridinas promovida por reagentes organometálicos obtidos a partir de teluretos orgânicos e, com isso, ampliar o escopo das aplicações de teluretos orgânicos em síntese orgânica. Outro objetivo consistiu na utilização de reagentes organometálicos de maior complexidade estrutural/funcional em reações de abertura de aziridinas.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1. Preparação de Materiais de Partida

3.1.1. Preparação de Teluretos Vinílicos.

A metodologia para a obtenção de teluretos vinílicos de configuração Z foi desenvolvida por Comasseto e colaboradores em 1989.⁴² Originalmente, esta metodologia consiste na reação de hidroteluração de alcinos promovidas por íons organoil-telurolato gerados *in situ* pela reação de redução de diteluretos de diorganoila promovida por hidreto de boro e sódio (Esquema 3.25).

Esquema 3.25

A reação de redução do ditelureto de diorganoila promovida pelo hidreto de boro e sódio é feita em meio prótico (etanol a 96%), e duas espécies podem ser formadas: o organoil telurol e o organoil telurolato de sódio. Como o meio reacional é básico, o telurol formado reagiria com hidreto, formando organoil telurolato de sódio. A borana formada reage com o solvente da reação gerando borato de etila, como ilustrado abaixo:

Recentemente foi desenvolvido um novo método de obtenção de teluretos vinílicos.⁴³ Este método apresenta vantagens em relação ao método tradicional de hidroteluração de alcinos, pois não se torna necessária a manipulação de diteluretos de dialquila, que são mal cheirosos. Foi proposto que nesta variação da hidroteluração, os teluróis alquílicos são obtidos pela reação de telúrio em pó (230 mesh) com o reagente organometálico de lítio apropriado e reagem *in situ* com alcinos para a obtenção dos teluretos vinílicos, que podem diferir na

⁴² Barros, S. M.; Dabdoub, M. J.; Dabdoub, V. M.; Comasseto, J. V. *Organometallics* **1989**, 8, 1661.

⁴³ Zeni, G.; Formiga, H. B.; Comasseto, J. V. *Tetrahedron Letters* **2000**, 41, 1311.

estereoquímica da dupla ligação de acordo com o modo de adição do telurol à tripla ligação (Esquema 3.26).

Esquema 3.26

A razão entre os produtos de adição do tipo *anti* ou *syn* apresenta uma forte dependência das funcionalidades presentes no alcino, por exemplo, a hidroteluração (a) ou a adição de butiltelurol (b) ao fenilacetileno gera apenas o telureto vinílico *Z*, mas quando estas reações são feitas com o álcool propargílico, uma mistura de teluretos vinílicos é formada, sendo o telureto vinílico 1,2-disubstituído de configuração *Z* (Esquema 3.27).

Esquema 3.27

Devido à formação de misturas de regioisômeros, neste trabalho foram utilizados somente alcinos que geram teluretos vinílicos *Z*, como alcinos aromáticos, diinos e alcinos funcionalizados com o grupo amina.

O fenilacetileno (**3.57**), o *p*-toluilacetileno (**3.58**) e o *N,N*-dietilaminoprop-2-ino (**3.59**) são reagentes disponíveis comercialmente, enquanto que os alcinos **3.60** e os diinos **3.61** e **3.62** foram sintetizados como mostrado a seguir (vide Tabela 3.1, à página 126).

O alcino **3.60** foi preparado pela reação entre a morfolina (**3.63**) e brometo de propargila (**3.64**) (Esquema 3.28).

Esquema 3.28

Os diinos foram preparados através da reação de acoplamento do tipo Cadiot-Chodkiewicz⁴⁴ entre o bromoalcino **3.65**⁴⁵ e alcinos terminais, catalisada por iodeto de cobre

⁴⁴ Alami, M.; Ferri, F. *Tetrahedron Letters* **1996**, 37, 2763.

⁴⁵ Saalfrank, R. W.; Welch, A.; Haubner, M.; Bauer, U. *Liebigs Ann.* **1996**, 171.

(I), gerando os hidróxi-diinos **3.61** e **3.62**, que foram purificados por cromatografia em coluna com gel de sílica (Esquema 3.29).

Esquema 3.29

Os diinos **3.61-62** foram convertidos nos correspondentes diinos terminais no mesmo sistema da reação de hidroteluração. Esta reação (retro-Favorski⁴⁶) ocorre pela eliminação de 2-butanona, através da desprotonação do álcool pela base como mostrado no Esquema 3.30. Após o consumo total do hidróxi-diino, a reação de hidroteluração em meio redutor foi efetuada.

Esquema 3.30

Os teluretos vinílicos **3.66** e **3.67** foram preparados a partir de butilteluroolato de lítio⁴⁷ enquanto que os teluretos **3.68-71** foram preparados em meio redutor (NaBH_4 , $(\text{BuTe})_2$) (Esquema 3.31). Em todos os casos, a utilização de excesso do alcino (15%) maximiza o consumo da espécie de telúrio reativa, BuTeNa ou BuTeH , minimizando a formação de subprodutos como $(\text{BuTe})_2$ ou Bu_2Te (vide Tabela 3.1).

Esquema 3.31

Hidroteluração em meio não-redutor

Hidroteluração em meio redutor

⁴⁶ Dabdoub, M. J.; Dabdoub, V. B.; Lenardão, E. J. *Tetrahedron Letters* **2001**, 42, 1807.

⁴⁷ Ref. 43, p. 123.

Tabela 3.1. Preparação de teluretos vinílicos.

Alcino	Telureto Vinílico	Tempo de reação (h)/ Rendimento (%)
3.57	3.66	6 h / 89 %
3.58	3.67	5 h / 83 %
3.59	3.68	6 h / 58% ⁴⁸
3.60	3.69	6 h / 78%
3.61	3.70	2h / 62%
3.62	3.71	2h / 74%

Os teluretos arílicos **3.75**, **3.76** e **3.77** também foram usados para a geração de cupratos arílicos utilizados nas reações de abertura de anel de aziridinas. A reação entre TeCl_4 e o correspondente composto aromático resultou nos tricloreto **3.72-74**, que foram reduzidos com NaBH_4 e alquilados com $n\text{-BuBr}$ (Esquema 3.32).⁴⁹

Esquema 3.32

⁴⁸ Zeni, G.; Barros, O. S. D.; Moro, A. V.; Braga, A. L.; Peppe, C. *Chem. Commun.* **2003**, 1258.

⁴⁹ Veja Capítulo 1, p. 35-36 e também: Cunha, R. L. O. R.; Omori, A. T.; Castelani, P.; Toledo, F. T.; Comasseto, J. V. *J. Organomet. Chem.* **2004**, 689, 3631.

3.1.2. Preparação de aziridinas.

As aziridinas foram preparadas a partir de α -aminoálcoois através da *N,O*-ditosilação seguida pelo fechamento de anel promovido por base.⁵⁰

Os α -aminoálcoois 1-amino-2-propanol (**3.78**) e 2-amino-2-metil-propanol (**3.79**) são disponíveis comercialmente e os α -aminoálcoois quirais **3.80-84** foram obtidos pela redução do correspondente α -aminoácido natural utilizando NaBH_4 , em dois métodos distintos. O primeiro utiliza a combinação de H_2SO_4 com o NaBH_4 ⁵¹ e o segundo utiliza iodo molecular.⁵² É sabido que NaBH_4 não é capaz de promover a redução de ácidos carboxílicos a álcoois, mas a diborana (B_2H_6) e o LAH são os reagentes de escolha para esta transformação.⁵³ Em combinação com H_2SO_4 , ou com I_2 , o NaBH_4 gera borana *in situ* na presença dos aminoácidos (Equações 3.1 e 3.2).⁵⁴

O método que utiliza H_2SO_4 é mais vantajoso que o método com I_2 , pois o primeiro não requer THF seco. Após a redução, a mistura reacional é tratada com solução de NaOH para tornar aquo-solúvel o aminoácido remanescente no meio reacional (Esquema 3.33). Os rendimentos de ambos os processos foram bons em escalas de 5 a 200 mmol de reação (Tabela 3.2).

Esquema 3.33

⁵⁰ (a) Yamada, S.; Terashima, S.; Tseng, C. C. *Chem. Pharm. Bull.* **1977**, 25, 29.; (b) Overman, L. E.; Heerding, D. A.; Daub, G. W. *Tetrahedron* **1988**, 44, 3919.

⁵¹ Abiko, A.; Masamune, S. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 5517.

⁵² McKennon, M. J.; Meyers, A. I.; Drauz, K.; Schwarm, M. J. *Org. Chem.* **1993**, 58, 3568.

⁵³ ref geral redução de ácidos carboxílicos.

⁵⁴ Greenwood, N. N.; Earnshaw, A. *Chemistry of the Elements*, 2nd ed., Butterworth-Heinemann: Oxford, 1997, pp.164-170 e referências citadas.

Tabela 3.2. Preparação de (*S*)- α -aminoálcoois por redução de α -aminoácidos.

α -aminoácido	α -aminoálcool	Rendimento (%) / método
Valina	3.80	72% (A) 84% (B)
Isoleucina	3.81	67%
Leucina	3.82	76%
Fenilalanina	3.83	87% (A) 90% (B)
Metionina	3.84	80%

Os α -aminoálcoois foram *N,O*-ditosilados por tratamento com TsCl em piridina seca fornecendo quantitativamente os α -aminoálcoois *N,O*-ditosilados **3.85-90**. Devido a elevada pureza dos produtos de ditosilação, verificada por RMN de ^1H , a obtenção das aziridinas foi efetuada com o produto bruto da reação de tosilação em bons rendimentos, salvo o caso da aziridina derivada da metionina (**3.96**), que se apresentou como um produto de difícil solubilização, não sendo, por isso, utilizada nas reações de abertura (Esquema 3.34; Tabela 3.3)

Esquema 3.34 **Tabela 3.3.** Síntese de aziridinas a partir de α -aminoálcoois *N,O*-ditosilados.

α -Aminoálcool ditosilado	Aziridina	Rendimento (%)
3.85	3.91	82
3.86	3.92	84
3.87	3.93	88

Tabela 3.3. (continuação).

84
91
42

A aziridina **3.97**, substituída com o grupo fenila, foi preparada pela reação de aziridinação do estireno com a iminoiodinana **3.98** promovida por $\text{Cu}(\text{acac})_2$.⁵⁵ A iminoiodinana **3.98** foi preparada pela reação do (diacetóxi)-iodobenzeno (**3.99**) e a sulfonamida **3.100**⁵⁶ (Esquema 3.35).

Esquema 3.35

A decomposição da iminoiodinana promovida pelo complexo de cobre gera nitreno, que reage com o alceno através de uma cicloadição do tipo 2+1. O mecanismo da reação de aziridinação promovida por cobre foi discutido em uma série de artigos.⁵⁷ O estudo cinético desta reação indica que uma espécie de nitreno de cobre (**3.101**) seria um dos intermediários-chave desta reação (Figura 3.4).

Figura 3.4. Proposta mecanística para a reação de aziridinação de alcenos promovida por sais/complexos de cobre.

⁵⁵ Evans, D. A.; Faul, M. M.; Bilodeau, M. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 2742.

⁵⁶ Yamada, Y.; Yamamoto, T.; Okawara, M. *Chem. Lett.* **1975**, 361.

⁵⁷ (a) Dias-Requejo, M. M.; Perez, P. J.; Brookhart, M.; Templeton, J. L. *Organometallics* **1997**, *16*, 4399. (b) Brandt, P.; Soedergrén, M. J.; Andersson, P. G.; Norrby, P. -O. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 8013. (c) Gillespie, K. M.; Crust, E. J.; Deeth, R. J.; Scott, P. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **2001**, 785.

Tanto sais de Cu(I) ou Cu(II) geram competentes catalisadores para esta reação. Observações experimentais indicam que um estado de oxidação comum é atingido em ambos os casos, contudo, ainda não há consenso sobre o estado de oxidação do cobre que de fato promove a geração do nitreno e a adição deste ao alceno.^{57b}

3.1.3. Desenvolvimento da reação de abertura de anel com cupratos vinílicos.

O telureto **3.66** e a aziridina **3.91** foram utilizados no desenvolvimento da reação de abertura de aziridinas. A exemplo dos homocupratos utilizados anteriormente nas reações de abertura de anel de aziridinas, a reação de troca Te/Cu utilizando o homocuprato metílico **3.102** e o telureto **3.66** resultou na formação do homocuprato vinílico **3.103** (Esquema 3.36). O homocuprato **3.103** foi utilizado em diversas condições reacionais mas a reação preferencial observada foi a sua decomposição, que leva a uma mistura de dienos (**3.104**) formados pelo homoacoplamento entre os ligantes vinílicos do cuprato (Tabela 3.4).

Esquema 3.36

Tabela 3.4. Condições reacionais empregadas na reação de **3.103** e **3.91**.

Condições → N° do Experimento	Solvente/ Concentração do cuprato (M)	Temperatura/ Tempo de reação [§]	N° de equivalentes do cuprato [#]	Tempo total de reação [¶]
1	THF/ 0,2 M	1) -75°C → -60°C (2h) 2) -60°C → -40°C (1h) 3) -40°C → t.a. (0,75h) 4) t.a. (1h)	3	4,75h
2	THF/ 0,2 M	1) -75°C → -60°C (2h) 2) -60°C → -40°C (1h) 3) -40°C → 0°C (0,5h)	3	3,5h
3	THF/ 0,2 M	1) -75°C → -60°C (0,3h) 2) -10°C → 0°C (1,6h)	3	2h
4	THF/ 0,2 M	1) -75°C → -60°C (0,3h) 2) -10°C → 0°C (1,6h)	2	2h
5	THF/ 0,2 M	1) -75°C → -60°C (0,3h) 2) -10°C → 0°C (2,2h)	1,5	2,5h
6	Éter etílico/ 0,2 M	1) -75°C → -60°C (0,5h) 2) -60°C → -40°C (1h) 3) -40°C → 0°C (1h)	3	2,5h

Devido a este resultado, o heterocuprato vinílico **3.105** foi utilizado na tentativa de encontrar melhores condições reacionais para a reação de abertura de anel das aziridinas. A reação de troca Te/Cu entre o heterocuprato **3.106** com o telureto **3.66** conduz a formação do heterocuprato vinílico **3.104** (Esquema 3.37).

Esquema 3.37

Apesar de ser menos reativo que o homocuprato vinílico **3.103**, o heterocuprato **3.105** apresenta maior estabilidade em solução, permitindo a sua utilização com tempos de reação mais longos. Para haver o consumo da aziridina, foi constatado que a utilização de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ é imprescindível. Na melhor condição reacional, a desejada sulfonamida **3.107** foi formada de modo regioespecífico, em 62% de rendimento, com a utilização de 2 eq. de **3.105** e 4 eq. de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (Esquema 3.38).

Esquema 3.38

A estrutura da amina homoalílica **3.107** foi confirmada pelo desdobramento dos sinais correspondentes aos hidrogênios vinílicos da molécula (Ha e Hb) no espectro de RMN de ^1H (300MHz). O sinal correspondente ao próton Ha, mais desblindado por ser vicinal a fenila, apresenta-se como um *dubleto* largo devido ao acoplamento vicinal com Hb ($^3J_{\text{Ha-Hb}} = 11,72$ Hz). Este sinal apresenta-se largo em virtude da interação entre Ha e os hidrogênios alílicos. O sinal de Hb é um *duplo tripleto*, devido aos acoplamentos vicinais com Ha ($^3J_{\text{Hb-Ha}} = 11,72$ Hz) e os hidrogênios alílicos, onde foram observadas duas constantes de acoplamento menores $^3J_{\text{Hb-Hc}} = 7,32$ Hz e $^3J_{\text{Hb-Hc}'} = 7,08$ Hz, devido à não-equivalência química e magnética de Hc e Hc' (Figura 3.5).

Figura 3.5. Ampliação do espectro de RMN de ^1H de **3.107** (CDCl_3 , 300MHz).

As aziridinas **3.92** e **3.97** também foram submetidas à reação com o cuprato **3.105**, mas mostraram-se pouco reativas. Após 22 horas de reação, não foi observada nenhuma evolução da reação, através do consumo das aziridinas. Apenas traços dos produtos de abertura desejados foram observados e as aziridinas puderam ser recuperadas por cromatografia em coluna com gel de sílica (Esquema 3.39).

Esquema 3.39

Um apreciável efeito de solvente foi observado na mudança do solvente da reação de THF para éter etílico. A reação em éter foi bem sucedida com a utilização de quantidades equimolares de cuprato, aziridina e $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (Esquema 3.40).

Esquema 3.40

Em reações de adição conjugada de cupratos vinílicos a enonas impedidas, um efeito de solvente similar foi observado – enquanto as reações não ocorrem em THF, em éter etílico,

a adição conjugada ocorre de maneira eficiente. Estes resultados indicam que a reatividade dos cupratos vinílicos pode ser modulada pelas condições reacionais empregadas.⁵⁸

Atingindo condições reacionais mais adequadas para a reação de abertura de anel, outros teluretos vinílicos foram utilizados na reação de abertura da aziridina **3.90** (Esquema 3.41, Tabela 3.5).⁵⁹

Esquema 3.41

Tabela 3.5. Abertura de **3.91** com cupratos vinílicos.

Sulfonamida	Condições Reacionais		Rendimento
	temperatura tempo da reação de troca Te/Cu	temperatura/ tempo da abertura	
	0°C→t.a. 1h	t.a. 1 h	64 %
	0°C→t.a. 1h	t.a. 1 h	62 %
	0°C→t.a. 1h	t.a. 3 h	58 %
	0°C→t.a. 1h	t.a. 6 h	não ocorreu
	0°C→t.a. 1h	t.a. 1 h	52 %*
	0°C→t.a. 1h	t.a. 6 h	não ocorreu

*A utilização de $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ resultou em baixos rendimentos de **3.111**, o correspondente cuprato enínico mostrou-se suficientemente reativo para promover a reação de abertura, dispensando o uso do ácido de Lewis.

A reação de abertura foi aplicada para outras aziridinas. A 2-fenil-1-tosilaziridina (**3.97**) mostrou uma regioespecificidade inversa àquela observada para as reações de abertura das demais aziridinas, com a abertura ocorrendo unicamente pelo carbono benzílico do anel aziridínico, gerando a sulfonamida **3.113** (Esquema 3.42).

⁵⁸ Araújo, M. A.; Barrientos-Astigarraga, R. E.; Ellensohn, R. M.; Comasseto, J. V. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 5115.

⁵⁹ Cunha, R. L. O. R.; Rinhel, N. P.; Comasseto, J. V. *10th Brazilian Meeting on Organic Synthesis – Abstract Book*, São Pedro, Brasil, **2003**, abstract n° 153, p. 98.

Esquema 3.42

Este resultado está em acordo com um trabalho desenvolvido pelo grupo de Mann, que trata da utilização de **3.97** em reações de cicloadição dipolar em alcenos ativados⁶⁰ e não ativados.⁶¹ Nestas reações a aziridina **3.97** sofre a ação do $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ gerando o dipolo **3.114** que participa com os alcenos da reação de cicloadição resultando em pirrolidinas diferentemente substituídas (Esquema 3.43).

Esquema 3.43

A interação de **3.97** com o ácido de Lewis intensifica a deficiência eletrônica no carbono benzílico, dirigindo o ataque do nucleófilo para a formação de **3.113**.

As demais aziridinas levaram aos produtos de abertura pelo ataque nucleofílico no carbono não-substituído do anel da aziridina (Tabela 3.6).

Tabela 3.6. Abertura de aziridinas com cupratos vinílicos.

Sulfonamida	Condições Reacionais		Rendimento
	temperatura/ tempo da reação de troca Te/Cu	Temperatura/ tempo da abertura	
	0°C → t.a. 1h	-20°C a t.a. 1 h	54 %
	0°C → t.a. 1h	-20°C a t.a. 1 h	48 %
	0°C → t.a. 1h	t.a. 1 h	42 %
	0°C → t.a. 1h	-20°C a t.a. 1 h	51 %
	0°C → t.a. 1h	t.a. 4 h	58 %

⁶⁰ Ungureanu, I.; Bologa, C.; Chayer, S.; Mann, A. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 5315.

⁶¹ Ungureanu, I.; Klotz, P.; Mann, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 4615.

A sulfonamida **3.117** cristalizou na forma de monocristais incolores após a purificação por cromatografia em coluna com gel de sílica. A análise de difração de raios-X destes cristais confirmaram a estereoquímica do centro estereogênico como sendo o mesmo que o do aminoácido de partida, a valina (Figura 3.6).⁶²

Figura 3.6. Projeção ORTEP da estrutura molecular da sulfonamida **3.117**.

3.1.4. Desenvolvimento da reação de abertura de anel com cupratos arílicos.

Com o intuito de demonstrar a utilidade sintética dos teluretos arílicos como precursores de espécies organometálicas reativas, sua conversão a cupratos arílicos foi estudada. Estes cupratos foram utilizados em reações de adição conjugada a enonas⁶³ e aqui aplicadas em reações de abertura de anel de aziridinas.

Os teluretos arílicos **3.75-77** reagiram com o heterocuprato **3.106** fornecendo os correspondentes heterocupratos arílicos **3.118**. Em contraste com os teluretos vinílicos, a reação de troca Te/Cu dos teluretos arílicos é mais rápida levando de 10 a 20 minutos para consumir o telureto arílico. A reação de abertura de aziridina exibiu uma diferença na eficiência de acordo com o solvente utilizado, Et₂O ou THF, sendo mais eficaz quando feita

⁶² A configuração do centro é mantida intacta como esperado, mas a configuração relativa do centro não é a mesma do aminoácido de partida. Isto se deve à mudança de prioridades dos grupos do carbono estereogênico com as transformações da valina até **3.117**:

⁶³ Castelani, P.; Luque, S.; Comasseto, J. V. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 4473.

em THF (Esquema 3.44). As sulfonamidas **3.119-123** foram obtidas em rendimentos moderados (Tabela 4.7).

Esquema 3.44

Tabela 3.7. Abertura de aziridinas com cupratos arílicos.

Sulfonamida	Condições Reacionais		Rendimento
	temperatura/ tempo da reação de troca Te/Cu	Temperatura/ tempo da abertura	
 3.119	0°C→t.a. 1h	-20°C a t.a. 6 h	não ocorreu
 3.120	0°C→t.a. 1h	-20°C a t.a. 1,5 h	20% (Et ₂ O) 75 % (THF)
 3.121	0°C→t.a. 1h	t.a. 1,5 h	35 % (THF)
 3.122	0°C→t.a. 1h	-20°C a t.a. 2 h	30 % (THF)
 3.123	0°C→t.a. 1h	t.a. 2 h	70 % (THF)

Esta metodologia pode ser complementar a um método similar que utiliza reagentes de Grignard arílicos na presença de CuI⁶⁴ porque a preparação de teluretos arílicos a partir de compostos aromáticos ativados resulta na formação exclusiva de teluretos *p*-substituídos, ao contrário das reações de halogenação que resultam em misturas dos isômeros *o*-, *m*- e *p*-substituídos.

⁶⁴ Ref. 22, p. 112.

4. CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

O desenvolvimento da reação de abertura de anel de aziridinas complementa as aplicações desenvolvidas para os teluretos vinílicos. Além disso, a obtenção de derivados de aminas homoalílicas pela reação de abertura de aziridinas amplia os métodos já existentes para a obtenção destes sistemas,⁶⁵ anteriormente baseados na alilação de iminas ou por reações de olefinação de aldeídos ou por reações de olefinação de aldeídos ou cetonas γ -amino-substituídas (Figura 3.7).

Figura 3.7. Estratégias para a obtenção de derivados de aminas homoalílicas.

Como exemplo de reações de abertura de anel de aziridinas, as reações de abertura de anel ocorreram com pequeno excesso do reagente organometálico e, além disso, que possuem uma complexidade estrutural maior do que os reagentes organometálicos normalmente utilizados neste tipo de reação.

No contexto de preocupações ambientais, é desejado que o uso de metais pesados seja reduzido.⁶⁶ Uma alternativa para o uso de organometálicos de cobre em quantidades estequiométricas consistiria na preparação de reagentes vinílicos de magnésio (por transmetalização do organometálico de lítio com MgX_2) para a utilização destes reagentes em reações de abertura de epóxidos ou aziridinas utilizando quantidades catalíticas de sais de cobre.

⁶⁵ Puentes, C. O.; Kouznetsov, V. J. *Heterocyclic Chem.* **2002**, 39, 1.

⁶⁶ Lipshutz, B. H. *Acc. Chem. Res.* **1997**, 30, 277.

CAPÍTULO 4.

AZIRIDINAS ALÍLICAS:

REATIVIDADE E SELETIVIDADE EM REAÇÕES COM NUCLEÓFILOS.

1. INTRODUÇÃO

1.1. Aspectos da reatividade de eletrófilos alílicos.

Ao contrário das aziridinas monofuncionalizadas, aziridinas alílicas apresentam interessantes possibilidades para o estudo de regio- e estereoseletividade nas reações com nucleófilos, especialmente reagentes organometálicos. As aziridinas alílicas fazem parte do grupo de eletrófilos alílicos como haletos de alila ou propargila, derivados do álcool alílico ou propargílico e epóxidos alílicos.

A reação de acoplamento entre reagentes organometálicos e haletos de alquila ou eletrófilos relacionados é uma operação fundamental e de considerável importância sintética. No caso de eletrófilos alílicos, esta reação pode ocorrer pelo deslocamento direto do grupo de partida (S_N2 , ataque em α) ou pelo ataque à dupla ligação, seguido do rearranjo da dupla¹ e deslocamento do grupo de partida (S_N2' , ataque em γ) (Esquema 4.1).²

Esquema 4.1

A substituição S_N2' ocorre especialmente quando o acesso à posição α é estericamente impedido. Existem poucos exemplos de reações do tipo S_N2' para substratos do tipo $C=C-CH_2-X$, enquanto substratos do tipo $C=C-CR_2-X$ reagem exclusivamente por um mecanismo S_N2' . Em alguns casos, o aumento do volume do nucleófilo,³ ou do grupo de partida⁴ também favorecem o processo S_N2' .

¹ Ou *rearranjo alílico*, veja: March, J. *Advanced Organic Chemistry, reactions, mechanisms and structure*, 4^a ed., Wiley: Nova Iorque, 1992, p. 327-330.

² Os termos S_N2 e S_N2' são utilizados como definições operacionais para designar a regioquímica dos produtos de substituição sem implicações mecanísticas.

³ Bordwell, F. G.; Clemmens, A. H.; Cheng, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 1773.

⁴ Hirabe, T.; Nojima, M.; Kusabayashi, S. *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 4084.

Os aspectos mecanísticos do processo de substituição S_N2' são estudados há cerca de setenta anos, mas este processo ainda não é muito bem compreendido.⁵ O mecanismo mostrado acima consiste no movimento simultâneo de três pares de elétrons. Contudo, esta proposta é motivo de debate: Bordwell argumentou que não existem evidências de que os processos de quebra e formação de ligações, mostrado acima, seja *de fato* concertado. Desta forma,⁶ o mecanismo S_N2' seria “um mito” apesar de haver evidências em favor desta proposta.⁷

A estereoquímica de reações S_N2' foi investigada, estabelecendo-se que a aproximação do nucleófilo pode ser tanto *syn*⁸ quanto *anti*⁹ (em relação ao grupo de saída), dependendo da natureza do nucleófilo e do grupo de partida.¹⁰ Mesmo assim o processo *syn* é predominante na maioria dos casos (Figura 4.1).

Figura 4.1. Estereoquímica da adição do nucleófilos em S_N2' .

Enquanto o desenvolvimento de metodologias para a alquilação de eletrófilos alílicos é motivo de intensa investigação, o mesmo não ocorre quando o grupo de partida destes eletrófilos é um heterociclo passível de reação de abertura de anel como epóxidos ou aziridinas.

Epóxidos e aziridinas alílicas constituem uma classe especial de eletrófilos alílicos, pois combinam a reatividade intrínseca dos epóxidos e das aziridinas com aquela dos eletrófilos alílicos comuns, permitindo uma variedade maior de transformações. O ataque de um nucleófilo pode ocorrer em três dos quatro carbonos do sistema (carbonos 1, 2 e 4, Figura 4.2).

⁵ Para uma revisão, veja: Wilson, K. W. *Tetrahedron* **1980**, 36, 1901.

⁶ (a) Bordwell, F. G.; Hemwall, R. W.; Schexnayder, D. A. *J. Org. Chem.* **1968**, 33, 3226. (b) Bordwell, F. G.; Meca, T. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 5829. (c) Bordwell, F. G. *Acc. Chem. Res.* **1970**, 3, 281.

⁷ Por exemplo: Uebel, J. J.; Milaszewski, R. R.; Artl, R. E. *J. Org. Chem.* **1977**, 42, 585.

⁸ (a) Stork, G.; White, W. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, 78, 4609. (b) Magid, R. M.; Fruchey, O. S. *ibid* **1979**, 101, 2107. (c) Jefford, C. W.; Delay, F.; Sweeney, A. *Helv. Chim. Acta* **1972**, 55, 2214.

⁹ (a) Borden, W. T.; Corey, E. J. *Tetrahedron Lett.* **1969**, 313. (b) Stork, G.; Schoofs, A. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101, 5081.

¹⁰ (a) Stork, G.; Kreft, A. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 3850. (b) Bach, R. D.; Wolber, G. J. *ibid* **1985**, 107, 1352. (c) Oritani, T.; Overton, K. H. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1978**, 454. (d) Stohrer, W. D. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1983**, 22, 613.

Figura 4.2. Possibilidades para a reação de abertura de anel de um epóxido ou aziridina alílicas.

O ataque nucleofílico nos carbonos 1 e 2 gera os regioisômeros da abertura de anel por um processo tipo S_N2 , onde o produto de ataque no carbono 2 (caminho *b*) é geralmente mais abundante, pois trata-se de uma posição alílica. O ataque nucleofílico no carbono 4 resulta no produto de abertura tipo S_N2' , onde a abertura de anel se dá pelo rearranjo da dupla ligação.

As reações com este tipo de substrato levam geralmente a misturas de produtos. Por isso, o desenvolvimento de reações que resultem em um destes produtos seletivamente é de grande interesse sintético.¹¹

1.2. Reações de abertura de anel de aziridinas alílicas com reagentes organometálicos.

Neste contexto, reações envolvendo epóxidos alílicos são estudadas há cerca de 60 anos^{12,13} e, apesar disso, até o momento as correspondentes aziridinas não foram utilizadas em estudos sistemáticos de reações com reagentes organometálicos. Os estudos de reações de abertura de aziridinas alílicas relatados até o momento estão discutidos a seguir.

Hudlicky desenvolveu uma metodologia para a conversão de compostos aromáticos em dióis insaturados enantiomericamente enriquecidos (**4.1**),¹⁴ estes dióis foram convertidos em epóxidos (**4.2**) e aziridinas alílicas (**4.3**) e utilizados na síntese de disacarídeos e aminoderivados (**4.4**) e na síntese de alcalóides da família da Pancrastatina (**4.5**) (Esquema 4.2).

¹¹ Para epóxidos ou aziridinas alílicas, produtos de abertura do caminho *c* não são comuns de serem obtidos, enquanto que produtos oriundos dos caminhos *a* e *b* são mais comuns, podendo ser aplicados em sínteses de produtos naturais.

¹² Marshall, J. A. *Chem. Rev.* **1989**, 89, 1503.

¹³ (a) Wilson, K. W.; Roberts, J. D.; Young, W. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, 71, 2019. (b) Anderson, R. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, 92, 4978; (c) Herr, R. W.; Johnson, C. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, 92, 4979.

¹⁴ (a) Gibson, D. T.; Hensley, M.; Yosioka, H.; Mabry, T. J. *Biochemistry* **1970**, 9, 1626. (b) Mandel, M.; Hudlicky, T. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 2331.

Esquema 4.2

Os epóxidos **4.2** (X = H e Cl) e as aziridinas **4.3** (X = H e Cl) foram utilizados no único estudo sistemático sobre a abertura de anel frente a uma variedade de organometálicos.¹⁵ Para os derivados clorados, os produtos de abertura tipo S_N2 foram majoritários, mas produtos de dissubstituição foram também obtidos.¹⁶ No caso das aziridinas, misturas de produtos de abertura S_N2 e S_N2' foram observadas (Esquema 4.3).

Esquema 4.3

¹⁵ Hudlicky, T.; Tian, X.; Königsberger, K.; Rouden, J. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 4037.

¹⁶ Os produtos de substituição podem ser explicados pela abertura do tipo S_N2' , seguida da substituição do cloreto *via* S_N2' , gerando o novo epóxido ou aziridina **I** que reagiria novamente com outro equivalente do organometálico por um processo tipo S_N2 formando **II** ou S_N2' formando **III**:

As reações com os derivados não-substituídos de **4.2** resultaram principalmente nos produtos de abertura tipo S_N2 , exceto pelo caso da reação de abertura com o reagente de Grignard em combinação com CuI. As aziridinas mostraram preferência para a abertura tipo S_N2' , a não ser na utilização do cianocuprato de Lipshutz ou pelo reagente de Grignard (Esquema 4.4).

Esquema 4.4

O estudo sistemático preliminar permitiu a identificação do cianocuprato de Lipshutz como sendo a melhor alternativa para que a abertura regioseletiva de **4.3** fosse aplicada na síntese assimétrica da Pancrastatina **4.5**.¹⁷ A *orto*-litação da amida **4.6** permitiu a preparação do cianocuprato **4.7**, utilizado na abertura regioseletiva da aziridina **4.3**, que formou a amida intermediária **4.8** em bom rendimento (Esquema 4.5).

Esquema 4.5

¹⁷ Tian, X.; Hudlicky, T.; Königsberger, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 3643. (b) Hudlicky, T.; Tian, X.; Königsberger, K.; Maurya, R.; Rouden, J.; Fan, B. *ibid* **1996**, *118*, 10752.

Outros derivados de aziridinas alílicas foram aplicados na síntese de miméticos de peptídeos, através da funcionalização de aziridinas alílicas *N*-aciladas (**4.9**) ou *N*-sulfoniladas (**4.11**). A abertura de **4.9** foi investigada utilizando organocupratos em combinação com $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$. Apesar de **4.9** apresentar 4 centros reativos, estas reações apresentaram elevadas regioseletividades para a abertura de anel *via* um processo *anti*- $\text{S}_{\text{N}}2'$ (Esquema 4.6).¹⁸

Esquema 4.6

Ibuka e colaboradores realizaram um trabalho extensivo sobre a reatividade das aziridinas alílicas **4.11**, utilizando seus quatro possíveis diastereisômeros (**4.11a-d**). Um resultado interessante consistiu na obtenção do mesmo produto nas reações com os isômeros **a** e **d** ou com **b** e **c**. As reações apresentaram elevadas regioseletividades, favorecendo a abertura tipo $\text{S}_{\text{N}}2'$ ($>20 : 1$) (Esquema 4.7).

Esquema 4.7

Penkett e Simpson desenvolveram a preparação das aziridinas alílicas cíclicas (**4.12**) a partir da fotosolvólise de sais de *N*-alquilpiridínio (**4.13**).¹⁹ Posteriormente os mesmos estudaram as reações de abertura promovidas por cupratos de Gilman e $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$. Estas reações foram regioespecíficas ($\text{S}_{\text{N}}2'$), levando a ciclopentenos funcionalizados (**4.14**) em rendimentos regulares (Esquema 4.8).

¹⁸ (a) Wipf, P.; Fritch, P. C. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 4875. (b) Ibuka, T.; Nakai, K.; Habashita, H.; Hotta, Y.; Fujii, N.; Mimura, N.; Miwa, Y.; Taga, T.; Yamamoto, Y. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1994**, 33, 652. (c) Fujii, N.; Nakai, K.; Tamamura, H.; Otaka, A.; Mimura, N.; Miwa, Y.; Taga, T.; Yamamoto, Y.; Ibuka, T. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1995**, 1359. (d) Aoyama, H.; Mimura, N.; Ohno, H.; Ishii, K.; Toda, A.; Tamamura, H.; Otaka, A.; Fujii, N.; Ibuka, T. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 7383.

¹⁹ (a) Penkett, C. S.; Simpson, I. D. *Synlett* **1999**, 93. (b) Penkett, C. S.; Simpson, I. D. *Tetrahedron* **1999**, 55, 6183.

Esquema 4.8

Em um recente trabalho, Gini e colaboradores estudaram a resolução cinética da aziridina **4.15** através da abertura enantioselectiva de anel utilizando reagentes de zinco, R_2Zn , em combinação com um sal de cobre(I), $Cu(OTf)_2$, e a fosforamidita **4.16** como indutor quiral (Esquema 4.9).²⁰

Esquema 4.9

Na ausência do indutor quiral, a proporção entre os isômeros *trans* e *cis* dos produtos de abertura muda para 48/52. Este resultado foi explicado como sendo devido à complexação entre o cuprato e o nitrogênio da aziridina e a dupla ligação, levando ao intermediário de $Cu(III)$ **4.18**, que se decomporia, formando o isômero *cis* de **4.17**. Na presença dos ligantes, esta interação é suprimida e a abertura ocorre pelo ataque nucleofílico *anti* ao anel da aziridina (Esquema 4.10).

Esquema 4.10

Como pôde ser notado, as reações de abertura de anel de aziridinas alílicas por reagentes organometálicos não é muito investigada. Por tratarem-se de nucleófilos moles, as reações com organometálicos apresentam seletividades para a formação de produtos de abertura do tipo S_N2' . As reações de abertura com heteronucleófilos (haletos, H_2O e aminas), também pouco estudadas, apresentam elevada regioselectividade para a abertura do tipo S_N2 , favorecida pelo aumento da dureza do nucleófilo utilizado.²¹

²⁰ Gini, F.; Del Moro, F.; Macchia, F.; Pineschi, M. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 8559.

²¹ Para uma revisão recente sobre aberturas de anel de aziridinas, veja: Hu, X. E. *Tetrahedron* **2004**, 60, 2701.

2. OBJETIVOS

Como mostrado na seção anterior, a química das aziridinas alílicas ainda carece de um estudo sistemático a respeito das reações de abertura de anel com nucleófilos de carbono. O objetivo desta parte do trabalho consistiu na exploração da reação de abertura de anel de dois exemplos de aziridinas alílicas frente a uma série de reagentes organometálicos. Com isso, seria possível estabelecer um paralelo entre a reatividade destas aziridinas e os correspondentes epóxidos e, ainda, verificar a influência do tipo de organometálico utilizado na regio- e estereoseletividade destas reações.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1. Preparação de materiais de partida.

3.1.1. Aziridinas alílicas.

As aziridinas alílicas **4.19** e **4.24** foram preparadas pela reação de adição de nitreno ao butadieno e ao ciclohexadieno. Esta reação foi inicialmente relatada por Knight²² e contestada por Baron e colaboradores, que demonstraram que o controle de temperatura é um fator importante para o sucesso desta reação, para o caso da aziridinação do ciclopentadieno.²³

A modificação na interrupção da reação, pelo uso de solução de $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ e NH_4Cl (sat.) em proporção de 1:3, ao invés de solução 4M de NaOH, permitiu a obtenção das correspondentes aziridinas em bons rendimentos.

A reação do butadieno (**4.21**) com a iminoiodinana **4.22** resultou na formação da aziridina **4.19** e também no dihidropirrol **4.23**. Este resultado pode ser explicado pela reação entre o nitreno e o butadieno, que na conformação *s-cis* reage através de uma cicloadição do tipo 4+1, enquanto que a geração da aziridina é resultado de uma cicloadição do tipo 2+1 (Esquema 4.11). A aziridina cíclica **4.24** foi preparada de modo similar a partir do 1,3-butadieno (**4.20**) (Esquema 4.12).

Esquema 4.11

Esquema 4.12

²² Knight, J. K.; Muldowney, M. P. *Synlett* **1995**, 949.

²³ Baron, E.; O'Brien, P.; Towers, T. D. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 723.

3.1.2. Reagentes organometálicos utilizados.

Os reagentes de lítio utilizados são comerciais, exceto o Z-2-fenil-1-etenillítio (**4.26**), preparado pela reação de troca Te/Li entre o telureto vinílico (**4.25**) e BuLi (Esquema 4.13).²⁴ Já os demais reagentes organometálicos foram preparados como mostrado a seguir.

Esquema 4.13

Os reagentes de Grignard utilizados foram preparados de maneira usual²⁵ e armazenados em um recipiente seco após filtração com lã de vidro seca. A concentração molar foi determinada da mesma forma dos reagentes de lítio, por uma titulação ácido-base, utilizando 1,10-fenantrolina (**4.27**) como indicador e 2-propanol anidro, como o ácido, em THF (Esquema 4.14).²⁶

Esquema 4.14

Os reagentes de cobre foram preparados como solução de THF a partir de CuCN e do reagente organometálico apropriado em quantidade equivalente necessária para a obtenção dos cianocupratos de lítio (Equação 4.1) ou dos cupratos de Lipshutz (R₂CuCNLi₂) (Equação 4.2).

Os reagentes de zinco, RZnLi·LiX foram obtidos pela reação entre os correspondentes sais de lítio secos e RLi (Equação 4.3).²⁷ Os zincatos por sua vez foram preparados pela

²⁴ Barros, S. M.; Comasseto, J. V.; Berriel, J. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 7353.

²⁵ Tatchell, A. R. *et al* In *Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry*, 5^a ed., John Wiley & Sons: Nova Iorque, 1989.

²⁶ Wittig, G.; Stahnecker, E. *Liebigs Ann. Chem.* **1957**, 605, 69.

²⁷ Uchiyama, M.; Kameda, M.; Mishima, O.; Yokoyama, N.; Koike, M.; Kondo, Y.; Sakamoto, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 4934.

reação de dimetilzinco, gerado *in situ* a partir de MeLi e ZnCl₂, e do reagente de organolítio apropriado (Esquema 4.15).²⁸

Esquema 4.15

Dentre os aditivos utilizados, o único que necessita de preparação prévia é o tetraclorocuprato de lítio (Li₂CuCl₄).²⁹ Este reagente é obtido pela reação entre 2 eq. de LiCl e um de CuCl₂ anidros em THF, e possui uma coloração rubra característica (Equação 4.4).

3.2. Estudo das reações de abertura de anel de aziridinas alílicas.³⁰

3.2.1. Abertura da aziridina acíclica **4.19**.

A reação de abertura de **4.19** pode levar a uma mistura de produtos oriundos de um processo de abertura do tipo S_N2 (**4.28-29**), com o ataque do nucleófilo diretamente nos carbonos do anel aziridínico e também de uma abertura do tipo S_N2' (**4.30**), com o ataque do organometálico no carbono vinílico. A reação de abertura S_N2' pode ainda levar a uma mistura de diastereisômeros *E/Z*, como mostrado no Esquema 4.16.

Esquema 4.16

Os reagentes organometálicos de lítio, magnésio, cobre e zinco são dos mais usados na prática da química preparativa contemporânea. Por este motivo estes reagentes foram eleitos para serem utilizados na abertura de **4.19**. De acordo com o modelo HSAB, estes reagentes

²⁸ Tuchmantel, W.; Oshima, K.; Nozaki, H. *Chem. Ber.* **1986**, *119*, 1581.

²⁹ Tamura, M.; Kochi, J. K. *Synthesis* **1971**, 303.

³⁰ Cunha, R. L. O. R.; Diego, D. G.; Simonelli, F.; Comasseto, J. V. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 2539.

são classificados como *bases/nucleófilos moles*,³¹ antecipando uma preferência para a formação de produtos originados pela abertura do tipo S_N2'; mas o metal do organometálico pode, *a priori*, modular tanto a regio- como as estereoseletividades da reação de abertura, como pode ser verificado na Tabela 4.1.

Tabela 4.1. Seletividade nas reações de abertura de **4.19** com reagentes organometálicos.

Reação ^a	<i>n</i> -BuM / aditivo	Conversão	Razão S _N 2':S _N 2 (razão <i>E/Z</i>) ^b
1	BuLi	- ^c	-
2	BuLi / HMPA (1 eq.)	- ^d	-
3	BuLi / Cul (20 mol%)	57	11.5 : 1 (3 : 1)
4	BuLi / CuCN (20 mol%)	42	13.2 : 1 (2.6 : 1)
5	BuLi / Li ₂ CuCl ₄ (20 mol%)	53	15.7 : 1 (2.0 : 1)
6	BuMgBr	98	1 : 1.4 (2.7 : 1)
7	BuMgBr / Cul (20 mol%)	98	12 : 1 (4.7 : 1)
8	BuMgBr / CuCN (20 mol %)	>99	>100 : 1 (1.7 : 1)
9	BuMgBr / Li ₂ CuCl ₄ (20 mol%)	98	21 : 1 (3.7 : 1)
10	BuCuCNLi	96	183 : 1 (3.2 : 1) ^e
11	Bu ₂ CuCNLi ₂	>99	19 : 1 (13.7 : 1) ^f
12	BuCuCN(MgBr)	>99	60 : 1 (1.6 : 1) ^{g,h}
13	Bu ₂ CuCN(MgBr) ₂	>99	38 : 1 (1.6 : 1)
14	BuZnCl·LiCl	- ^c	-
15	BuZnBr·LiBr	- ^c	-
16	[BuZn(CH ₃) ₂] ⁻ Li ⁺	- ^c	-
17	[BuZn(CH ₃) ₂] ⁻ Li ⁺ / MeCuCNLi (10 mol%)	97	>100 : 1 (transf. de Bu, 5 : 1) >100 : 1 (transf. de Bu, 3,5 : 1)

^a Todas as reações foram feitas em triplicata. ^b A razão isomérica foi determinada pelas análises da mistura bruta após a interrupção e extração de cada reação. ^c Recuperação de **4.19**. ^d Obtenção de mistura complexa de produtos. Rendimentos isolados: 84%^e; 81%^f; 74%^g. ^h (*Z*)-**4.30** e (*E*)-**4.30** foram separados por cromatografia com SiO₂ dopada com AgNO₃.

³¹ Ho, T. –L. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 1.

As reações apresentaram, como esperado, regioseletividades em favor dos produtos de abertura do tipo S_N2'. Para efeito de comparação, todas as reações foram interrompidas com o mesmo tempo de reação, 4 h após a adição da aziridina à solução do reagente organometálico.

A atribuição das estereoseletividades foi possível com a separação e caracterização dos diastereisômeros (**Z**)-**4.30** e (**E**)-**4.30**. A separação por cromatografia foi possível apenas com a utilização de SiO₂ dopada com AgNO₃,³² que é um artifício rotineiramente utilizado para a separação de inúmeras classes de compostos orgânicos.³³ Esta metodologia de separação é baseada na formação de complexos π entre um doador/base π e umceptor/ácido π , no caso o Ag⁺. As bases π devem apresentar pouco impedimento estérico e grupos pouco eletrogrativos para permitir uma interação eficaz e, conseqüentemente, uma separação adequada.³⁴ O isômero que permaneceu mais retido na fase estacionária foi o isômero Z, indicando que a interação de (**Z**)-**4.30** é mais eficaz que a de (**E**)-**4.30**.³⁵

A atribuição da estereoquímica deu-se pela determinação das constantes de acoplamento, ³J, dos hidrogênios vinílicos, como ilustrado pelas ampliações da região dos hidrogênios vinílicos de (**Z**)-**4.30** (Figura 4.3) e (**E**)-**4.30** (Figura 4.4).

³² Esta separação se deu utilizando como fase móvel um gradiente de hexanos a uma mistura de hexanos e EtOAc em proporção de 1 : 3.

³³ Williams, C. M.; Mander, L. N. *Tetrahedron* **2001**, 57, 425.

³⁴ Schenk, G. H.; Sullivan, G. L.; Fryer, P. A. *J. Chromatogr.* **1974**, 89, 49.

³⁵ Como verificado por RMN de ¹H.

Figura 4.3. Sinais dos hidrogênios vinílicos de **(Z)-4.30** (500 MHz, CDCl_3).

Figura 4.4. Sinais dos hidrogênios vinílicos de **(E)-4.30** (500 MHz, CDCl_3).

A reação com *n*-BuLi e em combinação com HMPA não resultou na formação eficiente dos produtos de abertura de **4.19** (reações 1 e 2). O reagente de Grignard, *n*-BuMgBr, levou à formação dos produtos de abertura em baixa regioseletividade, e com ligeira preferência para o produto de abertura do tipo $\text{S}_{\text{N}}2$. A estereoseletividade da abertura $\text{S}_{\text{N}}2'$ também foi baixa (reação 6). A utilização de sais de Cu(I) resultou em uma mudança apreciável nas regioseletividades das reações com *n*-BuLi e *n*-BuMgBr, que foram muito melhores. Contudo, as estereoseletividades da formação da dupla ligação na série das reações com *n*-BuLi (reações 3, 4 e 5) foram baixas. A mudança do contra-íon de Li^+ para MgBr^+ na série do *n*-BuMgBr/aditivo (reações 7, 8 e 9) levou à melhores estereoseletividades com a utilização de CuI ou Li_2CuCl_4 . A diferença na reatividade dos organometálicos de lítio ou de magnésio pode ser notada pela diferença nas conversões das reações de cada série.

As conversões das reações com **4.19** e os cianocupratos foram elevadas, mostrando maiores regioseletividades ($\text{S}_{\text{N}}2'$) do que as séries precedentes (reações 10 a 13). O contra-íon

influenciou nas estereoseletividades das reações, que foram melhores para os cianocupratos de lítio (reações 10 e 11).

Os reagentes de zinco do tipo $RZnX$ sequer consumiram **4.19** (reações 14 e 15). Triorganozincatos (R_3ZnLi^+) são espécies reativas de zinco que têm sido muito estudadas na última década.³⁶ Estas espécies participam de reações de adição conjugada a compostos carbonílicos α,β -insaturados,³⁷ de metalação de haletos aromáticos³⁸ e vinílicos.³⁹ Entretanto foram incapazes de consumir **4.19** (reação 16), a não ser sob catálise do cuprato $MeCuCNLi$. Nesse caso a reação foi regioespecífica, mas com formação de mistura de produtos resultantes da transferência dos diferentes grupos ligados ao zinco e em moderada estereoseletividade (reação 17).

Este último resultado encontra-se em acordo com um trabalho relatado por Lipshutz e colaboradores, que demonstraram que triorganozincatos reagem regioespecificamente com epóxidos alílicos *apenas* na presença de $MeCuCNLi$ (Esquema 4.17).⁴⁰

Esquema 4.17

O uso de sais de cobre resultou em grande mudança com relação a reatividade dos organometálicos originalmente usados ($n\text{-BuLi}$, $n\text{-BuMgBr}$ e $n\text{-BuZn(Me)}_2\text{Li}$). Isto pode ser explicado pela formação de organocupratos de estequiometrias desconhecidas (**4.31**) por reações de transmetalção⁴¹ (Esquema 4.18).

Esquema 4.18

³⁶ Wheatey, A. E. H. *New J. Chem.* **2004**, 28, 435 e referências citadas.

³⁷ Kjonaas, R. A.; Hoffer, R. K. *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 4133.

³⁸ Kondo, Y.; Fujinami, M.; Uchiyama, M.; Sakamoto, T. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1997**, 799.

³⁹ Harada, T.; Katsuhira, K.; Hara, D.; Kotani, Y.; Maejima, K.; Kaji, R.; Oku, A. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 4897.

⁴⁰ Lipshutz, B. H.; Woo, K.; Gross, T.; Buzard, D. J.; Tirado, R. *Synlett* **1997**, 477.

⁴¹ Harada, T.; Oku, A. Preparation and reaction of triorganozincates. In *Organozinc Chemistry – A Practical Approach*; Knochel, P.; Jones, P., Eds.; Practical Approach Chemistry Series; Oxford: Nova Iorque, 1999, p. 101-116.

Outro resultado que chama a atenção é a diferença entre as reações 4 e 11. A reação entre sais de cobre(I) e organometálicos pode levar à formação de cupratos de diversas estequiometrias.⁴² No caso do CuCN, apenas duas estequiometrias de organometálico/sal são geralmente utilizadas, 1:1 e 2:1, que geram respectivamente RCuCNLi e R₂CuCNLi₂. Se apenas os cianocupratos de Lipshutz pudessem ser formados, e não cupratos de maiores estequiometrias, as reações 4 e 11 deveriam ter levado, *a princípio*, ao mesmo resultado.⁴³ Com isto, as diferenças entre as reatividades observadas podem ser resultado, mais uma vez, da formação de cianocupratos de diversas estequiometrias em solução, diferentes daquelas presentes no meio reacional com o cuprato de Lipshutz pré-formado (reação 11, tabela 4.1).⁴⁴

3.2.2. Abertura da aziridina cíclica **4.20**.

A reação de abertura da aziridina cíclica **4.20** revela outros aspectos das estereoseletividades dos possíveis produtos: enquanto a reação de abertura do tipo S_N2 ocorre com o ataque nucleofílico de modo *antiperiplanar* em relação ao anel da aziridina, o processo do tipo S_N2' pode levar a uma mistura de diastereoisômeros *cis* e *trans*, através do ataque do nucleófilo pelas duas faces da dupla ligação resultando em uma adição *syn* ou *anti* (Esquema 4.19).

Esquema 4.19

Em vista dos resultados do *screening* de espécies organometálicas realizado anteriormente, a aziridina **4.20** foi submetida a uma série de reações apenas com os

⁴² Knochel, P.; Betzemeier, B. Transmetalation Reactions Producing Organocopper Reagents. In *Modern Organocopper Chemistry*; Krause, N., Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, 2002, p. 45-78.

⁴³ Apenas se a velocidade da reação da aziridina com R₂CuCNLi₂ fosse muito maior que a da reação com RCuCNLi (veja reação 10).

⁴⁴ Para uma abordagem teórica sobre a estrutura e a reatividade de cupratos, veja: Nakamura, E.; Yoshikai, N. Bull. Chem. Soc. Jpn. **2004**, 77, 1 e referências citadas.

⁴⁵ Ref. 56, p. 146.

cianocupratos de Lipshutz ($R_2CuCNLi_2$), que apresentaram melhores reatividades e seletividades.

As reações de abertura apresentaram seletividades de modestas a boas, em favor do produto de abertura tipo S_N2' e com bons rendimentos (Tabela 4.2, Esquema 4.20).

Esquema 4.20

Tabela 4.2. Seletividade nas reações de abertura de **4.20** com os cupratos de Lipshutz.

Reação	R, R'	Razão S_N2'/S_N2^a	Rendimento isolado ^b
1	R = R' = CH ₃	1.2 : 1	68 %
2	R = R' = <i>n</i> -Bu	3 : 1	76 %
3	R = R' = <i>t</i> -Bu	10 : 1	59 %
4 ^d	R = (2 <i>Z</i>)-estiril	6.5 : 1	82%
	R' = CH ₃	1 : 1 (CH ₃ /estiril)	
5 ^d	R = (2 <i>Z</i>)-estiril	6.5 : 1	92 %
	R' = 2-tienil		

^a Determinada por CG-MS e análise dos dados de RMN de ¹H e de ¹³C. ^b Após purificação por cromatografia em coluna com SiO₂.

A formação do produto de abertura tipo S_N2' pareceu ser favorecida pelo aumento do volume do grupo orgânico do cuprato utilizado. A atribuição da estrutura dos produtos obtidos foi possível pelo uso de técnicas de RMN-2D (COSY e HMQC). Os produtos de abertura tipo S_N2' apresentaram uma correlação entre os hidrogênios vinílicos e os hidrogênios alílicos ligados ao carbono substituído pelo nitrogênio ($CHNHTs$) (Figura 4.5).

Figura 4.5. Espectro COSY da mistura de produtos **4.32b** e **4.33b**.

A caracterização da estereoseletividade da reação de abertura tipo S_N2' foi conseguida pela análise de RMN de ^{13}C dos produtos de hidrogenação da mistura de **4.32c** e **4.33c** (Esquema 4.21),⁴⁶ formadas na reação com melhor regioseletividade (reação 3).

Esquema 4.21

Em ciclohexanos, os grupos *t*-Bu e NHTs apresentam uma grande preferência para o posicionamento em equatorial, devido ao seu volume. Como os deslocamentos químicos de ^{13}C são muito característicos para os isômeros *cis* ou *trans*, esta pareceu ser a melhor

⁴⁶ Tatchell, A. R. *et al* In *Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry*, 5^a ed., John Wiley & Sons: Nova Iorque, 1989.

estratégia para a atribuição da estereoseletividade da abertura de anel de **4.20**. A validação da estereoquímica deu-se pela comparação entre os dados de RMN de ^{13}C de **4.34** com os dos isômeros *cis* (**4.35a**) e *trans* (**4.35b**) da ftalimida derivada da 4-*terc*-butilciclohexilamina.⁴⁷ Estes dados pareceram ser adequados pois os grupos TsNH e a $\text{N}(\text{CO})_2\text{C}_6\text{H}_4$ são volumosos. Os deslocamentos químicos de **4.34** são mais comparáveis com os do isômero **4.35a**, principalmente os deslocamentos químicos da *terc*-butila e do carbono a ela ligado, que, assim como o grupo metila,⁴⁸ podem ser considerados diagnósticos para a confirmação da estereoquímica em ciclohexanos (Figura 4.6).

Figura 4.6. Comparação entre os deslocamentos químicos (δ , em ppm) da sulfonamida e das ftaliminadas derivadas da 4-*terc*-butilciclohexilamina.

A formação do isômero *trans* na reação de abertura do tipo $\text{S}_{\text{N}}2'$ encontra-se em acordo com resultados anteriores (veja exemplos na introdução deste capítulo) e também com a abertura de epóxidos alílicos.⁴⁹ Corey propôs uma explicação para a seletividade de adição *anti-S_N2'*, característica em reações de cupratos com eletrófilos alílicos ou propargílicos.⁵⁰ A seletividade foi atribuída à interação simultânea entre um orbital ocupado, *d*, de alta energia (HOMO) do cobre com o LUMO (π^*) da dupla ligação no carbono γ e, em menor extensão com o orbital anti-ligante (σ^*) na retaguarda da ligação do “grupo de partida” no estado de transição. Esta dupla interação seria permitida pela simetria do orbital *d* do cobre (Figura 4.7).

Figura 4.7. Proposta para a racionalização da seletividade *anti* em reações tipo $\text{S}_{\text{N}}2'$.

⁴⁷ Booth, H.; Everett, J. R.; Fleming, R. A. *Org. Magn. Res.* **1979**, 12, 63.

⁴⁸ Crews, P.; Rodríguez, J.; Jaspars, M. *Organic Structure Analysis*, Oxford University Press: Nova Iorque, 1998.

⁴⁹ Ref. 12, p. 141.

⁵⁰ Corey, E. J.; Boaz, N. W. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 3063.

3.2.3. Comparação com a abertura com um nucleófilo duro, MeOLi.

Os nucleófilos utilizados até aqui não apresentam uma expressiva variação em seu caráter de dureza. Para efeitos comparativos, foram efetuadas reações com as aziridinas **4.19** e **4.20** e MeOLi, preparado pela reação de n-BuLi com MeOH anidro. A reação da aziridina **4.19** levou à formação de uma mistura de regioisômeros, resultantes apenas da abertura tipo S_N2, com preferência pela abertura no carbono alílico, mais eletrofílico (Esquema 4.22).

Esquema 4.22

A formação de **4.36a-b** foi confirmada por análise dos dados de RMN de ¹H e de ¹³C, especialmente pelo DEPT-135 que apresentou dois sinais, em 119,3 ppm e 117,1 ppm, correspondendo aos grupos CH₂ vinílicos, indicativos da posição da dupla ligação nos produtos **4.36a** e **b** (Figura 4.8).

Figura 4.8. Espectro de DEPT-135 da mistura **4.36a-b** (CDCl₃, 125 MHz).

A atribuição dos sinais correspondentes aos núcleos de cada regioisômero foi possível pela análise das correlações dos espectros de RMN-2D (COSY e HMQC) (Tabela 4.3).

A reação com a aziridina cíclica **4.20** resultou na formação regioespecífica de **4.37**, formado pela reação de abertura tipo S_N2, com o ataque nucleofílico pelo carbono alílico do anel aziridínico⁵¹ (Esquema 4.23). Novamente a análise dos espectros de RMN-2D foi decisiva para a atribuição da regioespecificidade desta reação, uma vez que o hidrogênio carbinólico ($\delta=3,52\text{ppm}$) apresenta uma correlação com os hidrogênios vinílicos, ademais este sinal é mais desblindado em relação ao do hidrogênio ligado ao carbono substituído pelo grupo sulfonamida ($\delta=3,37\text{ppm}$) devido a diferença de eletronegatividade entre os átomos de oxigênio e nitrogênio.

Esquema 4.23

A formação de **4.37** pôde ser confirmada pela análise do espectro de RMN de ¹H. Caso a reação tivesse resultado no produtos de S_N2', ao invés dos *duplos-duplos tripletos* (*ddt*) observados para os hidrogênios vinílicos (Ha e Hb), estes mesmos núcleos se desdobrariam em dois duplo-duplo-dubletos (*ddd*) (Figura 4.9).

Figura 4.9. Ampliação do espectro de RMN de ¹H de **4.37** mostrando os sinais correspondentes aos hidrogênios vinílicos (CDCl₃, 500 MHz).

⁵¹ A estrutura de **4.37** foi confirmada pela correlação (COSY) do hidrogênio carbinólico com os hidrogênios vinílicos que não foi observada para o hidrogênio ligado ao carbono substituído pelo grupo NHTs.

Tabela 4.3. Deslocamentos químicos de ^1H e de ^{13}C para os produtos de abertura com MeOLi.

Núcleo
	$\delta\ ^1\text{H}^*$	$\delta\ ^{13}\text{C}^*$	$\delta\ ^1\text{H}$	$\delta\ ^{13}\text{C}$	$\delta\ ^1\text{H}$	$\delta\ ^{13}\text{C}$
1	2.412	21.24	2.412	21.24	2.422	21.403
2	-	136.86	-	137.64	-	137.64
3	7.754	126.84	7.754	127.00	7.801	127.02
4	7.703	129.46	7.303	129.28	7.303	129.50
5	-	143.13	-	143.01	-	143.18
6		46.77			3.516	77.10
7		80.59		46.77	3.371	51.57
8		134.67		134.97	5.636	124.31
9		119.31		117.05	5.824	131.10
10					1.542	22.61
11					2.016	25.14
12			-		3.152	55.59
N-H		-		-	5.18	-

*RMN de ^1H adquiridos a 500 MHz e RMN de ^{13}C adquiridos a 125 MHz.

O íon metóxido é um exemplo representativo dos *nucleófilo duros*, que reagem com eletrófilos alílicos preferencialmente por processos do tipo $\text{S}_{\text{N}}2$. A regioseletividade da reação de MeOLi com **4.19** ou **4.20** pode ser governada por fatores eletrostáticos e portanto os carbonos com menor densidade eletrônica seriam mais susceptíveis à reação com esta classe de nucleófilos, enquanto que a reação com *nucleófilos moles* apresentaria maior influência das interações entre os orbitais de fronteira (HOMO/LUMO).⁵²

⁵² Para uma análise semelhante para o caso de epóxidos, veja: Jaime, C.; Ortuño, R. M.; Font, J. J. *Org. Chem.* **1988**, 53, 139.

4. CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

O estudo descrito neste capítulo descreve, pela primeira vez, a reatividade de duas aziridinas alílicas foi testada frente a uma variedade de reagentes organometálicos e aditivos, que mostraram diferentes influências na regio- e as estereoseletividades da reação de abertura. Com a presente varredura de reagentes organometálicos, pode-se antecipar o comportamento de reagentes organometálicos semelhantes, e com isso escolher a melhor alternativa para a obtenção de (*E*)-aminas alílicas funcionalizadas.

Apesar dos cupratos de Lipshutz terem levado a boas seletividades na abertura da aziridina acíclica, as seletividades da abertura da aziridina cíclica mostraram uma dependência da demanda estérica dos grupos orgânicos dos cupratos.

APÊNDICE I.

APLICAÇÕES SINTÉTICAS DE TELURANAS

Transformação	Condições reacionais	Rendimentos	Ref.
Haletos de Alquila → Alcanos	$\text{R-Br} \xrightarrow{\text{PhTe}^-} \text{R-TePh} \xrightarrow{\text{SO}_2\text{Cl}_2} \text{R}-\text{Te}(\text{Cl})_2\text{Ph} \xrightarrow[4 \text{ Ph}_3\text{SnH}]{\text{benzeno}} \text{R-H}$	70-92%	1
Hidroxiclenos → Éteres cíclicos	<p> </p> <p> variante: </p>	84% 82%	2 3
γ-carbóxi-1-alenos → Lactonas		90-92%	3
Arenos → Bisarílicos	$\text{Ar}_2-\text{TeCl}_2 \xrightarrow[\text{ou PdCl}_2]{\text{Níquel de Raney}} \text{Ar-Ar}$	Raney Ni: 58-89% PdCl ₂ : 10-51%	4 5
Cicloalcanos → 1,2-dihalo-cicloalcanos	<p> </p> <p> </p>	55% 70%	6

¹ Clive, D. L. J.; Chittattu, G. J.; Farina, V.; Kiel, W. A.; Menchen, S. M.; Russell, C. G.; Singh, A.; Wong, C. K.; Curtis, N. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 4438.

² Bergman, J.; Engman, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 5196.

³ Comasseto, J. V.; Ferraz, H. M. C.; Brandt, C. A.; Gaeta, K. K. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 1209.

⁴ Bergman, J. *Tetrahedron* **1962**, *28*, 3323.

⁵ Uemura, S.; Wakasugi, M.; Okano, M. *J. Organomet. Chem.* **1980**, *194*, 18.

⁶ Uemura, S.; Fukuzawa, S. I.; Wakasugi, M.; Okano, M. *J. Organomet. Chem.* **1984**, *268*, 223.

<p>Haletos de alquila → Alcenos</p>		<p>72% (n=1), 70% (n=2), 70% (n=3), 80% (n=7)</p> <p>R=C₅H₁₁, 57%(I), 19%(E-II) 4%(Z-II) R=C₇H₁₅, 50%(I), 20% (E+Z-II) R=C₁₁H₂₃, 80%(I+II)</p>	<p>7</p>
<p>Alcenos → α-metóxi-alcenos</p>		<p>70% (n=2) 81% (n=3)</p> <p>80%</p>	<p>7</p>
<p>Epóxidos → álcoois alílicos</p>		<p>67% (n=2,3)</p> <p>78%</p>	<p>7</p>
<p>Arenos → Ácidos arenocarboxílicos</p>		<p>R=H (63%), R=OMe (41%)</p> <p>R=H (58%), R=OMe (71%)</p>	<p>8</p> <p>9</p>

⁷ Uemura, S.; Fukuzawa, S. I. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105, 2748.

⁸ Bergman, J.; Engman, L. *J. Organomet. Chem.* **1979**, 175, 233. Uma variação da reação com Pd(OAc)₂: Ohe, K.; Takahashi, H.; Uemura, S. *J. Organomet. Chem.* **1987**, 52, 4859.

⁹ Ohe, K.; Takahashi, H.; Uemura, S.; Sugita, N. *J. Organomet. Chem.* **1987**, 326, 35.

Diarilditeluretos como agentes arilantes	$\text{R}-\text{C}_6\text{H}_4)_2\text{TeCl}_2 + \text{R}_1\text{CH}=\text{CH}_2 \xrightarrow[\text{HOAc ou H}_3\text{CCN}]{\text{PdCl}_2, \text{CuCl}_2} \text{R}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}=\text{CH}-\text{R}_1$	8-98%	10
Cetonas → α-Halocetonas	$\text{R}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2-\text{TeCl}_2\text{Ar} \xrightarrow{210^\circ\text{C}, 30\text{mmHg}} \text{R}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2\text{Cl}$	81-85%	11
	$\text{R}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}(\text{R}_1)-\text{TeCl}_2\text{Ar} \xrightarrow[\text{t.a.}]{\text{Cl}_2, \text{CH}_2\text{Cl}_2} \text{R}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}(\text{R}_1)\text{Cl}$	56-78%	

¹⁰ Uemura, S.; Wakasugi, M.; Okano, M. *J. Organomet. Chem.* **1980**, 194, 277.

¹¹ Stefani, H. A.; Chieffi, A.; Comasseto, J. V. *Organometallics* **1991**, 10, 1178.

APÊNDICE II.

ESPECTROS SELECCIONADOS

CURRICULUM VITAE**RODRIGO LUIZ OLIVEIRA RODRIGUES CUNHA**

LOCAL E DATA DE NASCIMENTO: São Paulo, 29 de novembro de 1977.

EDUCAÇÃO

Ensino Fundamental, Colégio Spinosa, São Paulo,
Período: 1984-1991.

Ensino Médio, Colégio Spinosa, São Paulo,
Período: 1992-1994

Ensino Superior (*Bacharelado em Química*), Universidade de São Paulo, São Paulo,
Período: 1995-2000.

PUBLICAÇÕES

(A) *Artigos em periódicos*

1. **Cunha, R. L. O. R.**; Zukerman-Schpector, J.; Caracelli, I.; Comasseto, J. V. "Revisiting the addition reaction of TeCl_4 to Alkynes. The crystal structure and docking studies of 1-chloro-2-trichlorotelluro-3-phenyl-propen-2-ol." *J. Organomet. Chem.* **2006**, 691, 4807.
2. Diego, D. G.; **Cunha, R. L. O. R.**; Comasseto, J. V. "Practical Synthesis of conjugated (Z,E)-dienic insect pheromones from a useful vinylic telluride." *Tetrahedron Letters* **2006**, 47, 7147.
3. Cella, R.; **Cunha, R. L. O. R.**, Reis, A. R.; Pimenta, D. C.; Clitzke, C.; Stefani, H. A. "Suzuki-Miyaura Cross-Coupling of Aryl Tellurides with Potassium Aryltrifluoroborate Salts" *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 244.
4. **Cunha, R. L. O. R.**; Diego, D. G.; Simonelli, F.; Comasseto, J. V. "Selectivity Aspects of the Ring Opening Reaction of 2-Alkenyl Aziridines by Carbon Nucleophiles." *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 2539.
5. **Cunha, R. L. O. R.**; Urano, M. E.; Chagas, J. R.; Almeida, P. C.; Bincoletto, C.; Tersariol, I. L. S.; Comasseto, J. V. "Tellurium-based cysteine protease inhibitors: evaluation of novel organotellurium (IV) compounds as inhibitors of human Cathepsin B." *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, 15, 755.
6. **Cunha, R. L. O. R.**; Omori, A. T.; Castelani, P.; Toledo, F. T.; Comasseto, J. V. "One-Pot Synthesis of Aryl Butyl Tellurides from Tellurium Tetrachloride and Activated Aromatics Through a Solventless Step." *J. Organomet. Chem.* **2004**, 629, 3631.
7. Zukerman-Schpector, J.; Camillo, R. L.; Caracelli, I.; Comasseto, J. V.; **Cunha, R. L. O. R.** "Dichloro bis(2-oxo-thiophenyl)ethyl Te(IV) : Helical χ chains arrangement through C-H ...Cl interactions." *Rev. Roum. Chim.* **2002**, 47, 1021.
8. Zukerman-Schpector, J.; Haiduc, I.; Camillo, R. L.; Comasseto, J. V.; **Cunha, R. L. O. R.**; Jorge, A. "Supramolecular self-assembly through tellurium halogen secondary bonds. A hexagonal grid of Te_2Cl_2 and

Te₆Cl₆ rings in the solid state structure of 1,1,3-trichloro-2,4,5,6-tetrahydro-1H-1λ⁴-benzo[b]tellurophene. *Can. J. Chem.* **2002**, 80, 1530.

9. Zukerman-Schpector, J.; Haiduc, I.; Camillo, R. L.; Comasseto, J. V.; **Cunha, R. L. O. R.**; Caracelli, I. "Acetonyldichloro[(Z)-2-chloro-2-phenylvinyl]tellurium(IV), helical chains of metal complexes." *Acta Cryst.* **2001**, C57, 749.

10. Zukerman-Schpector, J.; Camillo, R. L.; Comasseto, J. V.; Cunha, R. L. O. R.; Caracelli, I. "Benzyltriethylammonium 2,2,2,4-tetrachloro-2,5-dihydro-1,2 lambda(5)-oxa-tellurole." *Acta Cryst.* **2000**, C56, 897.

11. Zukerman-Schpector, J.; Camillo, R. L.; Comasseto, J. V.; **Cunha, R. L. O. R.**; Lemos, F. C. D.; Caracelli, I. "Acetonyldichloro[(Z)-2-chloro-1-methyl-2-phenylethenyl]tellurium(IV)." *Acta Cryst.* **1999**, C55, 1930.

12. Zukerman-Schpector, J.; Camillo, R. L.; Comasseto, J. V.; **Cunha, R. L. O. R.**; Chieffi, A.; Zeni, G.; Caracelli, I. "Dichloro[(E)-2-chloro-1-(2-hydroxyprop-2-yl)vinyl](4-methoxyphenyl)tellurium(IV)." *Acta Cryst.* **1999**, C55, 1339.

13. Zeni, G.; Chieffi, A.; **Cunha, R. L. O. R.**; Zukerman-Schpector, J.; Comasseto, J. V. "Addition reaction of p-methoxyphenyltellurium trichloride to 3-hydroxy alkynes." *Organometallics* **1999**, 18, 803.

(B) Capítulos em Livros

1. **Cunha, R. L. O. R.**; Silveria, C. C.; Comasseto, J. V. "Potassium Halides, Potassium Cyanide, and Potassium Carbonate." In: Majewski, M.; Snieckus, V. (Vol. Eds.), *Science of Synthesis: Houben-Weyl Methods of Organic Transformations*, Georg Thieme Verlag: Stuttgart, **2005**, vol. 8b, 1345-1360.

2. **Cunha, R. L. O. R.**; Silveria, C. C.; Comasseto, J. V. "Potassium-Sulfur, -Selenium and -Tellurium Compounds." In: Majewski, M.; Snieckus, V. (Vol. Eds.), *Science of Synthesis: Houben-Weyl Methods of Organic Transformations*, Georg Thieme Verlag: Stuttgart, **2005**, vol. 8b, 1387-1397.

3. Comasseto, J. V.; **Cunha, R. L. O. R.**; Clososki, G. C. *Tellurium in Organic Synthesis*. In: *Comprehensive Organometallic Chemistry III*, Elsevier: Oxford, 2006, Cap. 11, no prelo.

(C) Patentes

1. **Cunha, R. L. O. R.**; Jorge, A.; Urano, M. E.; Almeida, P. C.; Tersariol, I. L. S.; Comasseto, J. V. "Novos compostos orgânicos de telúrio (IV) como inibidores de catepsina B e potenciais agentes anti-metastáticos" **2003**, patente pendente.