**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
INSTITUTO DE QUÍMICA
Programa de Pós-Graduação em Química**

CLEVERSON ROGERIO PRINCIVAL

**Síntese, Estudo de Estabilidade, Aplicação Biológica e
Fluorescente de Compostos Hipervalentes de Telúrio e de
Organoteluretos.**

Versão Corrigida da Tese Defendida

São Paulo

Data de depósito na SPG:

29/10/2018

CLEVERSON ROGERIO PRINCIVAL

**Síntese, Estudo de Estabilidade, Aplicação Biológica e
Fluorescente de Compostos Hipervalentes de Telúrio e de
Organoteluretos.**

Tese apresentada ao Instituto de Química
da Universidade de São Paulo para
obtenção do Título de Doutor em Ciências
(Programa de Química)

Orientador: Prof. Dr. João Valdir Comasseto (IQ-USP)

Co-orientador: Prof. Dr. Alcindo A. Dos Santos (IQ-USP)

São Paulo

2018

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Ficha Catalográfica elaborada eletronicamente pelo autor, utilizando o programa desenvolvido pela Seção Técnica de Informática do ICMC/USP e adaptado para a Divisão de Biblioteca e Documentação do Conjunto das Químicas da USP

Bibliotecária responsável pela orientação de catalogação da publicação:
Marlene Aparecida Vieira - CRB - 8/5562

PRINCIVAL, CLEVERSON ROGERIO
P954s Síntese, estudo de estabilidade, aplicação
biológica e fluorescente de compostos hipervalentes
de telúrio e de organoteluretos / CLEVERSON
ROGERIO PRINCIVAL. - São Paulo, 2018.
201 p.

Tese (doutorado) - Instituto de Química da
Universidade de São Paulo. Departamento de Química
Fundamental.
Orientador: Comasseto, Joao Valdir
Coorientador: Dos Santos, Alcindo Aparecido

1. Organoteluranas. 2. Estudo de estabilidade.
3. Mecanismo. 4. Microondas. 5. Aplicação biológica.
I. T. II. Comasseto, Joao Valdir, orientador. III.
Dos Santos, Alcindo Aparecido, coorientador.

Agradecimentos

Aproveito esse espaço para agradecer as pessoas que foram imprescindíveis na minha formação até esse momento.

Ao meu orientador e **AMIGO** Prof. Dr. João V. Comasseto o qual me concedeu a oportunidade de ver a química “com outros olhos”. Agradeço muito pelo carinho, dedicação e pela confiança o qual foi de grande importância na minha formação tanto profissional quanto pessoal desde quando eu era aluno de iniciação científica na UFPR. Sempre lembrarei das nossas boas conversas acompanhadas sempre de uma boa bebida. Enfim, obrigado por tudo Comasseto.

A minha amada noiva PRICILA que me apoiou em tudo desde o vestibular. Não foi nada fácil ficar longe de você todo esse período. Mas você acreditou no meu sonho! Muito obrigado por fazer parte da minha vida.

Aos meus pais Marcos e Elizabeth por sempre me apoiarem e me fazerem acreditar que somente o estudo pode mudar o nosso destino. Aos meus irmãos (Everton, Evelyn, Hellen, Henry) que sempre me ajudaram de uma forma ou de outra a chegar até aqui. Aos meus cunhados e cunhadas que sempre torceram pelo meu sucesso.

Ao meu primeiro “orientador” e irmão, Jefferson (Jeff) que acreditou no meu potencial e me ensinou tudo que era possível. Obrigado por tudo Jeff.

Ao Prof. Alcindo que considero como um **AMIGO IRMÃO** e que me acolheu em seu laboratório e me proporcionou o que há de melhor para que essa tese pudesse ser realizada. Muito obrigado pela oportunidade e pela confiança Alcindo. Aos meus queridos colegas e amigos de laboratório (Antônio, Augusto, Marcão, Gisele, Victor, Mônica e as demais pessoas que passaram pelo lab). Aos meus queridos ICs (Mauro e Gabriela) o qual me deram a oportunidade de orientá-los. A dona Rosa pelos cafezinhos e o Alex pelas boas conversas e que sempre esteve disposto em me ajudar. Ao meu irmão de coração Marcos (ML) que sempre esteve disposto em me ajudar desde quando cheguei em São Paulo.

Aos professores Ataulpa e Tiago do IQ-USP por contribuírem de forma decisiva nos estudos teóricos e de espectrometria de massas apresentados nessa tese.

Ao meu amigo Rodrigo (Peta) que foi imprescindível para que esse trabalho acontecesse. Muito obrigado por compartilhar seu conhecimento.

Agradeço ao IQ-USP por me proporcionar uma estrutura física e humana de excelente qualidade. Aos funcionários da secretaria, da central analítica e do almoxarifado que sempre auxiliaram da melhor forma. Agradeço a CAPES pela bolsa de estudos, sem o qual não seria possível realizar meu doutoramento em tempo integral. A FAPESP e a CNPq pelo aporte financeiro.

Agradeço a empresa Chemyunion por ter confiado no meu trabalho e por conceder o cargo de coordenador da área de síntese orgânica mesmo antes da defesa de doutorado.

Resumo

Princival, C. R. **Síntese, Estudo de Estabilidade, Aplicação Biológica e Fluorescente de Compostos Hipervalentes de Telúrio e de Organoteluretos**. 2018. 201 p. Tese - Programa de Pós-Graduação em Química. Instituto de Química, Universidade de São Paulo, São Paulo.

O presente trabalho dedica-se à síntese de compostos hipervalentes de telúrio e sua aplicação como sondas fluorescentes, assim como sua atividade biológica como agentes neuroprotetores. Para tanto, utilizamos derivados do núcleo cumarínico, alquinos e reagentes hipervalentes de telúrio nos processos sintéticos, os quais foram estrategicamente modificados para interagir de forma seletiva à analitos de interesse. Devido aos diferentes estudos e aplicações, essa tese foi dividida em 4 capítulos. No primeiro capítulo iremos abordar a síntese dos compostos hipervalentes de telúrio através de metodologias convencionais e também por processos ambientalmente amigáveis, como processos sintéticos assistidos por microondas. No capítulo seguinte, trataremos da síntese de uma nova sonda fluorescente baseada em organoteluranas a qual é capaz de detectar cisteína dentre uma mistura complexa de aminoácidos. Além disso, por meio de estudo *in silico*, em conjunto com os estudos experimentais, proporemos um novo mecanismo para a reação entre organoteluranas e tióis. Além do mais, iremos abordar a Seleno- e Teluro-funcionalização de núcleos cumarínicos, que foram aplicados como sondas fluorescentes frente a espécies oxidantes endógenas. No terceiro capítulo iremos apresentar os resultados obtidos no estudo de estabilidade dos compostos de telúrio (IV) em sistemas aquosos, os quais foram monitorados por espectrometria de massas e por ressonância magnética nuclear. No último capítulo, iremos discutir sobre os estudos *in vitro* e *in vivo* envolvendo organoteluranas como agentes terapêuticos em casos de epilepsia induzida por pilocarpina. De maneira geral, o trabalho apresentado nesta tese consiste em um conjunto de estudos integrando as áreas sintética, analítica, biológica, fotofísica e computacional, que levaram à compreensão de mecanismos ainda obscuros, como as reações entre organoteluranas e tióis, bem como o entendimento da atividade desses compostos em sistemas neurológicos.

Palavras-Chave: organoteluranas, microondas, cumarina, cisteína, fluorescência, epilepsia, neuroproteção, células PC12

Abstract

Princival, C. R. **Synthesis, Stability Study, Biological and Fluorescent Application of Hypervalent Tellurium Compounds and Organotellurides**. 2018. 201 p. PhD Thesis - Graduate Program in Chemistry. Instituto de Química, Universidade de São Paulo, São Paulo.

The present work is dedicated to the synthesis of hypervalent compounds of tellurium and their application as fluorescent probes, as well as their biological activity as neuroprotective agents. For this end, we used coumarin nucleus derivatives, alkynes and hypervalent tellurium reagents in the synthetic processes, which were strategically modified to selectively interact with analytes of interest. Due to different studies and applications, the thesis was divided into 4 chapters. In the first chapter we will present the synthesis of hypervalent tellurium compounds through conventional methodologies and also by environmentally friendly processes, such as microwave-assisted processes. The next chapter, will deal with the synthesis of a new fluorescence probe based on organotelluranes capable of detecting cysteine from a complex mixture of amino acids. Furthermore, by means of *in silico* studies and experimental results we propose a new mechanism for the reaction between organotelluranes and thiols. In addition, we will describe the seleno- and telluro-functionalization of coumarin nuclei, which were applied as fluorescent probes against endogenous oxidant species. In the third chapter, we will present the results obtained from the stability study of the Te (IV) compounds in aqueous systems monitored by mass spectrometry and nuclear magnetic resonance. In the last chapter, we will discuss the *in vitro* and *in vivo* studies involving organotelluranes as therapeutic agents in cases of pilocarpine-induced epilepsy. In general, the work presented in this thesis consists in a set of studies integrating the synthetic, analytical, biological, photophysical and computational areas that led to a better understanding of the still obscure mechanisms of organotellurane reactions, such as the ones involving thiols, as well as the study of the activity of these compounds in neurological systems.

Keywords: organotellurane, microwave, coumarine, cysteine, fluorescence, epilepsy, neuroprotection, PC12 cells

Sumário

1. Capítulo I	22
1.1 Objetivos	22
1.2 Introdução	23
1.2.1 Aspectos gerais sobre a química de Telúrio	23
1.2.2 Propriedades biológicas atribuídas aos compostos de telúrio.	30
1.2.3 Síntese de Compostos de Telúrio (IV).	36
1.2.4 Reações envolvendo trihaletos de organitelúrio.	41
1.2.5 Reações de trihaletos de organitelúrio com Alquinos.	43
1.2.6 Aspectos Gerais Sobre Microondas e sua aplicação em Síntese Orgânica	45
1.2.7 Efeito das microondas	48
1.2.8 Reações sob irradiação de microondas na ausência de solvente	50
1.3 Resultados e discussões	52
1.3.1 Adição eletrofílica de trihaletos de organitelúrio a alquinos e a álcoois propargílicos.	52
1.3.2 Preparação dos compostos de telúrio (IV) por irradiação de microondas.	62
1.4 Conclusões.....	65
2. Capítulo II	66
2.1 Objetivos	66
2.2 Introdução	67
2.2.1 Luminescência	67
2.2.2 Fluorescência.....	68
2.2.3 Diferenças entre fluorescência e fosforescência	69
2.2.4 Fatores que afetam a fluorescência	70
2.2.5 Fenômenos de supressão de fluorescência PET e FRET	73
2.2.6 Cumarinas suas propriedades e aplicações.....	76
2.2.7 Sensores fluorescentes baseados no núcleo cumarínico.....	78
2.2.8 Importância na detecção de tióis.	81
2.3 Resultados e discussão	86
2.3.1 Análise retrossintética dos compostos contendo núcleo de fluoresceína.....	86
2.3.2 Análise retrossintética dos compostos contendo núcleo cumarínico.	89
2.3.3 Estudo de fluorescência da organotelurana 62	95
2.3.4 Estudo da interação entre organoteluranas e tióis, monitorada por espectroscopia de RMN e por espectrometria de massas.	100

2.3.5 Estudo teórico da reação entre organoteluranas e tióis.....	108
2.3.6 Mecanismo proposto para regeneração do composto de Te (IV) a partir da reação entre telureto e DMSO mediada por HCl.....	113
2.3.7 Síntese de calcogênio-cumarinas.....	116
2.3.8 Caracterização por Espectroscopia de Absorção e Emissão de Fluorescência.	122
2.3.9 Estudo da reatividade dos organocalcogênios 68-70 frente a espécies oxidantes	125
2.4 Conclusões.....	127
3. Capítulo III	128
3.1 Objetivos	128
3.2 Introdução	129
3.3 Resultados e discussões	132
3.4 Conclusões.....	145
4. Capítulo IV	146
4.1 Objetivos	146
4.2 Introdução	147
4.2.1 Modelos experimentais de epilepsia	148
4.2.2 Modelo da pilocarpina	149
4.3 Resultado e discussões.....	151
4.3.1 Estudo de viabilidade celular	151
4.3.2 Estudo <i>in vitro</i> da permeabilidade celular de células PC12 envolvendo a organotelurana 62.	153
4.3.3 Estudo <i>in vivo</i> da organotelurana 62	155
4.4 Conclusões.....	158
5.1 Procedimentos experimentais	160
5.1.2 Estudo teórico	160
5.1.3 Medidas espectrofotométricas e espectrofluorimétricas.....	161
5.1.4 Estudo de estabilidade	163
5.1.5 Estudo de estabilidade de exposição em PBS	163
5.1.6 Estudo de estabilidade térmica.....	163
5.1.7 Estudo de estabilidade de exposição em uma mistura de HCl / DMSO.....	164
5.1.8 Estudo da reação entre organoteluranas e cisteína monitorada por ressonância magnética nuclear (RMN).	164
5.1.9 Estudo da reação entre organoteluranas e cisteína monitorizada por espectrometria HRMS-ESI.	164
5.1.10 Estudo de toxicidade das organoteluranas. ¹⁴⁰	165
5.1.11 Teste de Citoproteção. ¹⁴⁰	165

5.1.12 Teste de permeabilidade de organoteluranas em células PC12. ¹⁴⁰	165
5.1.13 Permeabilidade <i>in vivo</i> da organotelurana 62. ¹⁴⁰	166
5.2 Procedimentos Sintéticos	167
5.2.1 Preparação do tetracloreto de telúrio	167
5.2.2 Preparação de Tricloreto de p-metoxi-feniltelúrio	167
5.2.3 Dicloreto(E)-1-[2-cloro-1-(4-metoxifeniltelanil)] etenilciclohexanol (32)	167
5.2.4 Dicloreto (E)-1-(1-cloro-2-(4-metoxifeniltelanil)vinil)ciclopentanol (33)	168
5.2.5 Dicloreto(Z)-3-cloro-4-(4-metoxifeniltelanil)-2metilbut-3-en-2-ol (34)	169
5.2.6 Dicloreto (Z)-(2-cloro-2-fenilvinil)(4-metoxifenil)telanil (28)	170
5.2.7 Dicloreto 2-cloro-3-(4-metoxifeniltelanil)prop-2-en-1-ol (74a, 74b)	170
5.2.8 Dicloreto(E)-3-cloro-4-(4-metoxifeniltelanil)but-3-en-2-ol (35)	171
5.2.9 7-hidroxi-4-metil-2H-cromen-2-one (60)	172
5.2.10 7-(2-hidroxietoxi)-4-metil-cumarina	173
5.2.11 2-((4-metil-2-oxo-2H-cromen-7-il)oxi)etil 4-metilbenzenosulfonato	173
5.2.12 Amônio tetracloro(4-metoxibenzeno)telureto	174
5.2.13 Amônio tricloro(dioxoetileno-O,O')telureto (AS101)	175
5.2.14 Procedimento geral de síntese dos organocalcogênetos 68-70.	175
5.2.15 Procedimento geral de síntese dos organocalcogênetos 71-73	177
5.2.16 4-methyl-7-(pro-2-yn-1-yloxy)-2H-chromen-2-one	178
5.2.17 Procedimento para Obtenção dos Compostos de Te IV Via Microondas.	179
5.2.18 Procedimento Geral para Redução dos Dicloretos de Organil Telúrio com Bissulfito de Sódio	183
5.2.19 Dados espectrais dos organoteluretos 75-80	183
6. Referências Bibliográficas	186
7.1 Espectros Seleccionados	196
7.1.2 Espectros de RMN após titulação com cisteína.	213
7.1.3 Espectros do Estudo de Estabilidade em sistemas aquosos de organoteluranas	217
7.1.4 Espectros de HRMS-ESI(-)	229
8. PUBLICAÇÕES	235

Lista de Esquemas

Esquema 1: Mecanismo proposto para o produto de adição <i>syn</i> em alquenos.....	37
Esquema 2: Mecanismo de formação do íon telurônio e formação do produto de ciclização.	38
Esquema 3: Produtos de ciclização derivados de ataque 5-exo-trig (composto 19) e 6-endo-trig (composto 18).....	39
Esquema 4: Produto de adição <i>syn</i> da reação entre difenilacetileno e TeCl ₄	39
Esquema 5: Preparação de trihaletos de ariltelúrio por halogenação de diaril diteluretos.	40
Esquema 6: Reação entre Trihaletos de aril telúrio e cetonas.....	41
Esquema 7: Reações de telurolactonização e de ciclo eterificações envolvendo álcoois e ácidos γ,δ -insaturados.....	43
Esquema 8: Adição de tricloreto de aril telúrio à alquinos.	44
Esquema 9: Estado de transição cíclico de quatro membros.....	44
Esquema 10: Produto da reação de ciclização entre alquino e composto de Te (IV).	45
Esquema 11: Adição de tricloreto de <i>p</i> -metoxifeniltelúrio a alquino.	53
Esquema 12: Mecanismo proposto para adição de forma <i>anti</i> do tricloreto de <i>p</i> -metoxifeniltelúrio a alquinois.	53
Esquema 13: Adição de tricloreto de <i>p</i> -metoxifeniltelúrio a 1-etinilciclohexanol.....	54
Esquema 14: Adição de <i>p</i> -metoxifeniltelúrio a 1-etinilciclopentanol.....	57
Esquema 15: Adição de tricloreto de <i>p</i> -metoxifeniltelúrio à 2-metilbut-3-in-2-ol.	60
Esquema 16: Adição de <i>p</i> -metoxifeniltelúrio a but-3-in-ol.	61
Esquema 17: Síntese de compostos de telúrio IV, promovida por irradiação de microondas.	62
Esquema 18: Condensação de Pechmann-Duisberg consiste na reação de fenóis com β -cetoésteres na presença de catalisador ácido sob aquecimento.	77
Esquema 19: (A) Proposta de mecanismo de eliminação via beta eliminação de selenóxido. (B) Sonda fluorescente sensível a HOCl/OCI-.	79
Esquema 20: Mecanismo proposto para o monitoramento da sonda derivada de teluro-cianínico para o processo redox ONOO ⁻ /GSH.	80
Esquema 21: Estratégia de síntese de compostos de telúrio contendo núcleo fluoresceína.....	86
Esquema 22: Preparação do éster de fluoresceína 55 e do éter propargílico 56.	87
Esquema 23: Preparação da sonda fluorescente 57.....	89
Esquema 24: Estratégia de síntese de compostos hipervalentes de telúrio contendo núcleo cumarínico.	89
Esquema 25: Síntese do composto 7-hidróxi-4-metil-cumarina 60.	90
Esquema 26: Síntese do composto 61.....	91
Esquema 27: Síntese da organotelurana 62, a partir da adição de trihaletos de organilcalcogênio ao composto 61.	92
Esquema 28: (A) Produto da reação entre organotelurana e tióis, segundo dados de literatura. (B) Resultados obtidos para reação entre organotelurana e tióis em nossos estudos.	104
Esquema 29: Reação entre a organotelurana 62 e tiofenol em DMSO-d ₆ acompanhada por RMN de ¹²⁵ Te.....	105
Esquema 30: Reações envolvendo a organotelurana 62 e derivados de tióis em 3 sistemas diferentes.	108

Esquema 31: Estudo da reação de formação da ligação dissulfeto a partir de tiofenol e composto de Te (IV). (A) Reação global; (B) Reação de redução do Telúrio (IV).....	109
Esquema 32: Reação entre DMSO e telureto mediada por HCl.	113
Esquema 33: Síntese do derivado de cumarina 67.....	118
Esquema 34: Síntese dos organocalcogêneos 68, 69 e 70.....	118
Esquema 35: Síntese dos organocalcogêneos 71, 72 e 73.	120
Esquema 36: Transferência de carga intramolecular proposta para a 7-hidróxi-4-metil-cumarina via fotoexcitação.	123
Esquema 37: Hidrólise dos compostos AS101, 63, 34 e 65 com um equivalente de água e a Energia Livre de Gibbs (ΔG) envolvida.	143

Lista de Figuras

Figura 1: Compostos de telúrio em diferentes composições e estruturas químicas.	27
Figura 2: (A) Estrutura de compostos de selênio e telúrio (IV) com geometria pseudo-bipirâmide trigonal ψ -TBP. (B) Diagrama de orbitais moleculares [3c,4e] que descreve as ligações hipervalentes.	29
Figura 3: Mecanismo da interação de cisteíno-proteases com organoteluranas.....	30
Figura 4: Mecanismo proposto para reações de oxirredução de organocalgenetos	33
Figura 5: Composto de Te (IV) e (VI) avaliados como inibidores de proteases	35
Figura 6: Espectro eletromagnético.	46
Figura 7: (A) Espectro eletromagnético da microonda. (B) Mecanismo de polarização dipolar devido à oscilação do campo elétrico.	46
Figura 8: Reator de microondas acoplado a sensores de temperatura e pressão.	47
Figura 9: (A) Aquecimento convencional (B) Aquecimento por microondas.	50
Figura 10: Espectro de RMN de ^1H em CDCl_3 do composto 32.....	54
Figura 11: Espectro de RMN de ^{125}Te do composto 32.	55
Figura 12: Espectro de infravermelho do composto 32	56
Figura 13: Projeção do composto 32, obtido por análise dos dados de difração de raios-x.....	56
Figura 14: Projeção do composto 32 mostrando suas interações por ligações de hidrogênio na célula unitária.....	57
Figura 15: Espectro de RMN de ^1H em CDCl_3 do composto 33.....	58
Figura 16: Espectro de RMN de ^{13}C em CDCl_3 do composto 33.	59
Figura 17: Espectro de RMN de ^{125}Te em CDCl_3 do composto 33.....	59
Figura 18: Espectro de RMN de ^1H em DMSO-d_6 referente ao composto 34.	60
Figura 19: Espectro de RMN de ^1H em CDCl_3 do composto 35.....	61
Figura 20: Diagrama esquemático de um arranjo de spin nos orbitais moleculares para o estado fundamental e para os estados excitados singleto e tripleto.	67
Figura 21: Diagrama de Jablonski adaptado. (A) Absorção de fóton, (S_0) estado fundamental, (S_n) estado excitado singleto, (S_1) primeiro estado excitado singleto, (RV) relaxamento vibracional, (CI) cruzamento interno, (CIS) cruzamento intersistemas, (Tn) estado excitado tripleto.	70
Figura 22: Principais vias de emissão de energia de uma molécula excitada.	70
Figura 23: Moléculas com propriedades fluorescentes.	71
Figura 24: Principais parâmetros que influenciam na emissão de fluorescência.	73
Figura 25: Mecanismo de transferência eletrônica fotoinduzida PET.	75
Figura 26: Sobreposição espectral para o sistema FRET.....	75
Figura 27: Estrutura do núcleo cumarínico.	76
Figura 28: Núcleos cumarínicos funcionalizados e seus respectivos valores de absorção e emissão em nm.....	78
Figura 29: Imagem confocal de fluorescência do tratamento de células de macrófago RAW 264,7 incubadas com o composto 51 e tratadas com LPS que é responsável pela indução de ROS intracelular (CLO-).	80
Figura 30: (A) Estrutura de tio-aminoácidos em suas formas reduzidas: glutathiona (GSH), homocisteína (HSySH) e cisteína (GySH). (B) Estrutura de tio-aminoácidos em suas formas oxidadas: glutathiona dissulfeto (GSS), Homocisteína dissulfeto (HCySS) e cistina (GySS).	82

Figura 31: Representação pictórica de uma sonda fluorescente baseada no efeito PET, “on-off”; a) Sonda em estado “on” emitindo energia na forma de fluorescência estado(). b) Sonda em estado “off” devido a supressão de fluorescência.....	85
Figura 33: Espectro de RMN de ^1H em CDCl_3 200 MHz do composto 56.	88
Figura 35: Espectro de RMN de ^1H do composto 60 em $\text{DMSO}-d_6/200\text{MHz}$	91
Figura 36: Espectro de RMN de ^1H do composto 61 em $\text{CDCl}_3/200\text{MHz}$	92
Figura 37: Espectro de RMN de ^1H do composto 62 em $\text{CDCl}_3/200\text{MHz}$	93
Figura 38: (A) Cristais do composto 62 (B) Projeção cristalográfica do composto 62, obtido por análise dos dados de difração de raios X.....	94
Figura 39: Sistema cristalino do composto 62.	95
Figura 40: Espectro de absorção em temperatura ambiente (Linha cheia $\lambda_{\text{abs}} = 318 \text{ nm}$), espectro de excitação (linha tracejada $\lambda_{\text{exc}} = 318 \text{ nm}$) espectro de emissão (linha pontilhada $\lambda_{\text{em}} = 375 \text{ nm}$) do composto 62 em DMSO ($1 \times 10^{-5} \text{ M}$).....	96
Figura 41: (A) Intensidade relativa de emissão ($\lambda_{\text{em}} = 375 \text{ nm}$) (B) espectro normalizado de emissão do composto 62 após a adição de 10 equiv. de L-Ala, L-Leu, L-Asn, L-Ser, L-Met, L-Se-Met (linhas pretas), L-Cys (linha azul) e GSH (linha vermelha) em DMSO $[\text{62}] = 1 \times 10^{-5} \text{ M}$; $\lambda_{\text{exc}} = 318 \text{ nm}$	97
Figura 42: (A1) Titulação espectrofluorométrica do composto 62 ($1 \times 10^{-5} \text{ M}$), com adição de L-Cys (A2) GSH em solução de DMSO . Emissão do composto 62 em 375 nm (A1) $[\text{L-Cys}]/[\text{62}]$ e (A2) $[\text{GSH}]/[\text{62}]$ ($T = 298 \text{ K}$; $\lambda_{\text{exc}} = 318 \text{ nm}$). (B) Processo de quenching de fluorescência provocado pelo efeito de transferência eletrônica fotoinduzida PET	99
Figura 43: Organoteluranas investigadas em reações com tióis.....	101
Figura 44: Processo de identificação das espécies químicas formadas pela reação entre a organotelurana 62 e cisteína.....	101
Figura 45: (A) Espectro de RMN de ^{125}Te do composto 62 em $\text{DMSO}-d_6$. (B) Espectro de RMN de ^{125}Te do composto 62 em $\text{DMSO}-d_6$ após a adição de 1 equivalente de Cisteína. (C) Espectro de RMN de ^{125}Te do composto 62 em $\text{DMSO}-d_6$ após a adição de 2 equivalentes de Cisteína.	102
Figura 46: Espectro de HRMS-ESI- (+) da reação entre a organotelurana 62 e cisteína.	103
Figura 47: (A) Espectro de RMN de ^{125}Te do composto 62 em $\text{DMSO}-d_6$ após adição de 8 equivalentes de tiofenol. (B) Espectro de RMN de ^{125}Te da reação entre o composto 62 e tiofenol em $\text{DMSO}-d_6$ após 6 horas. (C) Espectro de RMN de ^{125}Te da reação entre o composto 62 e tiofenol em $\text{DMSO}-d_6$ após 12 horas. (D) Espectro de RMN de ^{125}Te da reação entre o composto 62 e tiofenol em $\text{DMSO}-d_6$ após 18 horas. (E) Espectro de RMN de ^{125}Te da reação entre o composto 62 e tiofenol em $\text{DMSO}-d_6$ após 24 horas.	105
Figura 48: (A) Cromatograma da reação entre tiofenol e organotelurana 62 em DMSO . (B) Espectro de massas de dimetil sulfeto ($m/z = 62$) detectado na reação entre tiofenol e organotelurana 62.	107
Figura 49: Estado de transição (TS1), (TS2) e (I1) para reação entre o composto 34 e tiofenol.	109
Figura 50: Perfil energético para a reação entre a organotelurana 34 R1 e tiofenol R2 para produzir difenil dissulfeto P1 utilizando DMSO como solvente. Alinha tracejada preta mostra o caminho plausível em termos de energia para chegar a TS4 a partir de I3' . A linha vermelha mostra o caminho alternativo para chegar em TS4 a partir de I3' passando por TS3a . As energias são apresentadas em kcal.mol^{-1}	111
Figura 51: Geometrias otimizadas para os reagentes, intermediários e produtos apresentados. As distâncias das ligações selecionadas são apresentadas em Angstrom ($\text{\AA}$).....	112
Figura 52: Perfil energético para a reação entre DMSO e telureto. Em vermelho é apresentado um caminho alternativo para obter (R1) a partir de (I11). As energias são apresentadas em kcal.mol^{-1} . .	115

Figura 53: Geometrias otimizadas para os intermediários e produtos apresentados na reação de regeneração da organotelurana. As distâncias das ligações selecionadas são apresentadas em Angstrom(Å).	115
Figura 54: Estratégia de síntese de organocalcogênicos contendo núcleo cumarínico.	116
Figura 55: Sonda fluorescente baseada no efeito PET, “off-on”; a) a transferência eletrônica proveniente do receptor para o fluoróforo foto-excitado (hv) cria o efeito “off” do sensor; b) a transferência de elétron do receptor ao fluoróforo é bloqueada após o receptor ter sido oxidado, resultando no estado <i>on</i> do sensor.....	117
Figura 56: Espectro de RMN de ^1H do composto 69 em CDCl_3 a 200 MHz.....	119
Figura 57: Espectro de massas HRMS-ESI(+) do composto 69.....	120
Figura 58: Espectro de RMN de ^1H do composto 73 em CDCl_3 a 200 MHz.....	121
Figura 59: Resultados das caracterizações fotofísicas dos compostos 60, 66-73, analisadas em acetonitrila (1×10^{-5} mol. L^{-1}) a 298 K.....	122
Figura 60: Seletividade dos organocalcogênicos 68-70 frente às espécies oxidantes.	125
Figura 61: Estudo de estabilidade de compostos de Telúrio IV.....	130
Figura 62: Classe de compostos investigados nos estudos de estabilidade.....	131
Figura 63: (1) Espectro de RMN de ^{125}Te NMR do AS101 em DMSO- d_6 . (2) Espectro de RMN de ^{125}Te do AS101 em DMSO- d_6 e 2 equivalentes de D_2O . (3) Espectro de RMN de ^{125}Te do AS101 em DMSO- d_6 e 10 equivalentes de D_2O (4) Espectro de RMN de ^{125}Te de TeCl_4 em DMSO- d_6 e 1 equivalente de D_2O	133
Figura 64: Espectro de HRMS-ESI(-) do composto AS101 após adição de 2 equivalentes de água.	133
Figura 65: Espectro de HRMS-ESI(-) do composto AS101 após adição de 100 equivalentes de água.	133
Figura 66: (A) Espectro de RMN de ^{125}Te (B) Espectro de HRMS-ESI(-) do composto AS101 após tratamento com propileno glicol.	134
Figura 67: Espectro de HRMS-ESI(-) do composto AS101 após tratamento com 2 equivalentes de etanol.	135
Figura 68: Espectro de HRMS-ESI(-) do composto telurato monoetoxilado após adição de 100 equivalentes de água.	136
Figura 69: (A) Espectro de HRMS-ESI(-) do composto 63 em solução aquosa após 30 dias de incubação (B) espectro de RMN de ^{125}Te do composto 63 em DMSO- d_6 . (C) Espectro de RMN de ^{125}Te do composto 63 após 30 dias em DMSO- d_6 (300 μL) e PBS (100 μL 1M).....	137
Figura 70: Espectro de RMN de ^{125}Te do composto 32 em uma mistura de DMSO- d_6 : D_2O (90:10).	138
Figura 71: Espectro de RMN de ^{125}Te do composto 28 em uma mistura de DMSO- d_6 : D_2O (90:10).	138
Figura 72: Espectro de RMN de ^{125}Te do composto 34 em uma mistura de DMSO- d_6 : D_2O (90:10).	139
Figura 73: (A) Espectro de RMN de ^{125}Te NMR do composto 32 em uma mistura de DMSO- d_6 /tampão-PBS (pH = 7,4) a 25 °C após 2 horas. (B) Espectro de RMN de ^{125}Te do composto 32 em uma mistura de DMSO- d_6 /tampão-PBS (pH = 7,4) a 40 °C após 48 horas. (C) Espectro de RMN de ^{125}Te NMR do composto 32 em uma mistura de DMSO- d_6 /tampão-PBS (pH = 7,4) à 40 °C após 96 horas.	140
Figura 74: Espectro de RMN de ^{125}Te do composto 32 em uma mistura de DMSO- d_6 e HCl 6M após 24 horas.	141
Figura 76: Sinalização celular no modelo da Pilocarpina.	150

Figura 77: (A) Viabilidade celular da organoteluranas 32 comparada com os grupos controle e STS nas concentrações de (0.1 $\mu\text{Mol.L}^{-1}$, 1 $\mu\text{Mol.L}^{-1}$, 5 $\mu\text{Mol.L}^{-1}$, 10 $\mu\text{Mol.L}^{-1}$, 50 $\mu\text{Mol.L}^{-1}$) em células de PC12, após 24 horas de exposição. (B) Viabilidade celular da organoteluranas 62 comparada com os grupos controle e STS nas concentrações de (0.1 $\mu\text{Mol.L}^{-1}$, 1 $\mu\text{Mol.L}^{-1}$, 5 $\mu\text{Mol.L}^{-1}$, 10 $\mu\text{Mol.L}^{-1}$, 50 $\mu\text{Mol.L}^{-1}$) em células de PC12, após 24 horas de exposição.....	152
Figura 78: Estudo de citoproteção envolvendo células de PC12, peróxido de hidrogênio e a organotelurana 32, nas concentrações de 0,1 $\mu\text{Mol.L}^{-1}$, 1 $\mu\text{Mol.L}^{-1}$ e 5 $\mu\text{Mol.L}^{-1}$	153
Figura 79: (A) Solução do composto 62 em DMSO submetida à luz ultravioleta 318 nm. (B) Microscopia de fluorescência confocal de células PC12. Barra de Calibração: 100 μm (40x).....	154
Figura 80: Método in vivo utilizado no estudo de permeação da organotelurana 62.....	155
Figura 81: (A) Regiões cerebrais do hipocampo CA1, CA3 e Hilo de ratos (B) Microscopia confocal de fluorescência das regiões cerebrais CA1, CA3 e Hilo de ratos induzidos ao quadro epiléptico e tratados com a organotelurana 62.....	157
Figura 82: Espectro de RMN de ^1H do dichloro (<i>E</i>)-1-(1-cloro-2-(4-metoxifeniltelanil)vinil) ciclohexanol composto 32 (200 MHz, CDCl_3).	196
Figura 83: Espectro de RMN de ^{13}C do dichloro (<i>E</i>)-1-(1-cloro-2-(4-metoxifeniltelanil)vinil) ciclohexanol composto 32 (50 MHz, CDCl_3).	196
Figura 84: Espectro de RMN de ^{125}Te do dichloro (<i>E</i>)-1-(1-cloro-2-(4-metoxifeniltelanil)vinil) ciclohexanol composto 32 (63 MHz, CDCl_3).	197
Figura 85: Espectro de RMN de ^1H do dichloro (<i>E</i>)-1-(1-cloro-2-(4-metoxifeniltelanil)vinil) ciclopentanol composto 33 (200 MHz, CDCl_3).	197
Figura 86: Espectro de RMN de ^{13}C do dichloro (<i>E</i>)-1-(1-cloro-2-(4-metoxifeniltelanil)vinil) ciclopentanol composto 33 (50 MHz, CDCl_3).	198
Figura 87: Espectro de RMN de ^{125}Te do dichloro (<i>E</i>)-1-(1-cloro-2-(4-metoxifeniltelanil)vinil) ciclopentanol composto 33 (63 MHz, CDCl_3).	198
Figura 88: Espectro de RMN de ^1H do dichloro (<i>E</i>)-4-cloro-3-((4-metoxifeniltelanil)vinil)bu-3-en-2-ol composto 35 (200 MHz, CDCl_3).	199
Figura 89: Espectro de RMN de ^{13}C do dichloro (<i>E</i>)-4-cloro-3-((4-metoxifeniltelanil)vinil)bu-3-en-2-ol composto 35 (50 MHz, CDCl_3).	199
Figura 90: Espectro de RMN de ^{125}Te do dichloro (<i>E</i>)-4-cloro-3-((4-metoxifeniltelanil)vinil)bu-3-en-2-ol composto 35 (63 MHz, CDCl_3).	200
Figura 91: Espectro de RMN de ^1H do dichloro (<i>Z</i>)-(2-cloro-2-fenilvinil) (4-metoxifenil)telanil composto 28 (200 MHz, DMSO-d_6).	200
Figura 92: Espectro de RMN de ^{125}C do dichloro (<i>Z</i>)-(2-cloro-2-fenilvinil) (4-metoxifenil)telanil composto 28 (50 MHz, DMSO-d_6).	201
Figura 93: Espectro de RMN de ^{125}C do dichloro (<i>Z</i>)-(2-cloro-2-fenilvinil) (4-metoxifenil)telanil composto 28 (50 MHz, DMSO-d_6).	201
Figura 94: Espectro de RMN de ^1H do 7-(2-(butiltio)etoxi)-4-metil-2H-cromen-2-one composto 71 (200 MHz, CDCl_3).	202
Figura 95: Espectro de RMN de ^1H do 7-(2-(butiltio)etoxi)-4-metil-2H-cromen-2-one composto 71 (50 MHz, CDCl_3).	202
Figura 96: Espectro de RMN de ^1H do 7-(2-(butilselanil)etoxi)-4-metil-2H-cromen-2-one composto 72 (200 MHz, CDCl_3).	203
Figura 97: Espectro de RMN de ^{13}C do 7-(2-(butilselanil)etoxi)-4-metil-2H-cromen-2-one composto 72 (50 MHz, DMSO-d_6).	203

Figura 98: Espectro de RMN de ^{125}Te do 7-(2-(butilselanil)etoxi)-4-metil-2 <i>H</i> -cromen-2-one composto 72 (38 MHz, DMSO-d6).	204
Figura 99: Espectro de RMN de ^1H do 7-(2-(butiltelanil)etoxi)-4-metil-2 <i>H</i> -cromen-2-one composto 72 (200 MHz, CDCl_3).	204
Figura 100: Espectro de RMN de ^{13}C do 7-(2-(butiltelanil)etoxi)-4-metil-2 <i>H</i> -cromen-2-one composto 72 (50 MHz, CDCl_3).	205
Figura 101: Espectro de RMN de ^{125}Te do 7-(2-(butiltelanil)etoxi)-4-metil-2 <i>H</i> -cromen-2-one composto 72 (63 MHz, CDCl_3).	205
Figura 102: Espectro de RMN de ^1H do amônio tetracloro(4-metoxibenzeno)telureto composto 63 (200 MHz, DMSO-d6).	206
Figura 103: Espectro de RMN de ^{13}C do amônio tetracloro(4-metoxibenzeno)telureto composto 63 (50 MHz, DMSO-d6).	206
Figura 104: Espectro de RMN de ^{125}Te do amônio tetracloro(4-metoxibenzeno)telureto composto 63 (63 MHz, DMSO-d6).	207
Figura 105: Espectro de RMN de ^1H do AS101 (200 MHz, DMSO-d6).	207
Figura 106: Espectro de RMN de ^{13}C do AS101 (50 MHz, DMSO-d6).	208
Figura 107: Espectro de RMN de ^{125}Te do AS101 (63 MHz, DMSO-d6).	208
Figura 108: Espectro de RMN de ^1H do 7-hidroxi-4-metil-2 <i>H</i> -cromen-2-one composto 60 (200 MHz, DMSO-d6).	209
Figura 109: Espectro de RMN de ^{13}C do 7-hidroxi-4-metil-2 <i>H</i> -cromen-2-one composto 60 (50 MHz, DMSO-d6).	209
Figura 110: Espectro de RMN de ^1H do 4-metil-7-(prop-2-in-1-iloxi)-2 <i>H</i> -cromen-2-one composto 61 (200 MHz, CDCl_3).	210
Figura 111: Espectro de RMN de ^{13}C do 4-metil-7-(prop-2-in-1-iloxi)-2 <i>H</i> -cromen-2-one composto 61 (50 MHz, CDCl_3).	210
Figura 112: Espectro de RMN de ^1H do dicloro (<i>E</i>)-7-((2-cloro-3-((4-metoxifenil)telanil)alil)oxi-4-metil-2 <i>H</i> -cromen-2-one composto 62 (200 MHz, DMSO-d6).	211
Figura 113: Espectro de RMN de ^{13}C do dicloro (<i>E</i>)-7-((2-cloro-3-((4-metoxifenil)telanil)alil)oxi-4-metil-2 <i>H</i> -cromen-2-one composto 62 (50 MHz, DMSO-d6).	211
Figura 114: Espectro de RMN de ^{125}Te do dicloro (<i>E</i>)-7-((2-cloro-3-((4-metoxifenil)telanil)alil)oxi-4-metil-2 <i>H</i> -cromen-2-one composto 62 (63 MHz, DMSO-d6).	212
Figura 115: Espectro de RMN de ^{125}Te do dicloro (<i>E</i>)-1-(1-cloro-2-(4-metoxifeniltelanil)vinil) ciclopentanol após adição de cisteína (1.equiv) (63 MHz, DMSO-d6).	213
Figura 116: Espectro de RMN de ^{125}Te do dicloro (<i>E</i>)-1-(1-cloro-2-(4-metoxifeniltelanil)vinil) ciclopentanol após adição de cisteína (2.equiv) (63 MHz, DMSO-d6).	213
Figura 117: Espectro de RMN de ^{125}Te do dicloro (<i>E</i>)-1-(1-cloro-2-(4-metoxifeniltelanil)vinil) ciclohexanol após adição de cisteína (1.equiv) (63 MHz, DMSO-d6).	214
Figura 118: Espectro de RMN de ^{125}Te do dicloro (<i>E</i>)-1-(1-cloro-2-(4-metoxifeniltelanil)vinil) ciclohexanol após adição de cisteína (2.equiv) (63 MHz, DMSO-d6).	214
Figura 119: Espectro de RMN de ^{125}Te do dicloro (<i>E</i>)-7-((2-cloro-3-((4-metoxifenil)telanil)alil)oxi-4-metil-2 <i>H</i> -cromen-2-one após adição de cisteína (1.equiv) (63 MHz, DMSO-d6).	215
Figura 120: Espectro de RMN de ^{125}Te do dicloro (<i>E</i>)-7-((2-cloro-3-((4-metoxifenil)telanil)alil)oxi-4-metil-2 <i>H</i> -cromen-2-one após adição de cisteína (2.equiv) (63 MHz, DMSO-d6).	215
Figura 121: Espectro de RMN de ^{125}Te do dicloro (<i>E</i>)-4-cloro-3-((4-metoxifenil)telanil)-2-metilbut-3-em-2-ol após adição de cisteína (1.equiv) (63 MHz, DMSO-d6).	216

Figura 122: Espectro de RMN de ^{125}Te do dicloro (<i>E</i>)-4-cloro-3-((4-metoxifenil)telanil)-2-metilbut-3-em-2-ol após adição de cisteína (2.equiv) (63 MHz, DMSO- d_6).	216
Figura 123: Espectro de RMN de ^1H do dicloro (<i>E</i>)-1-(1-cloro-2-(4-metoxifeniltelanil)vinil) ciclohexanol (200 MHz, DMSO- d_6 e D_2O) após 30 dias de exposição nessa mistura de solventes. .	217
Figura 124: Espectro de RMN de ^{13}C do dicloro (<i>E</i>)-1-(1-cloro-2-(4-metoxifeniltelanil)vinil) ciclohexanol (50 MHz, DMSO- d_6 e D_2O) após 30 dias de exposição nessa mistura de solventes. ...	217
Figura 125: Espectro de RMN de ^{125}Te do dicloro (<i>E</i>)-1-(1-cloro-2-(4-metoxifeniltelanil)vinil) ciclohexanol (63 MHz, DMSO- d_6 e D_2O) após 30 dias de exposição nessa mistura de solventes. ...	218
Figura 126: Espectro de RMN de ^1H do dicloro (<i>Z</i>)-(2-cloro-2-fenilvinil) (4-metoxifenil)telanil (50 MHz, DMSO- d_6 e D_2O) após 30 dias de exposição nessa mistura de solventes.	218
Figura 127: Espectro de RMN de ^{13}C do dicloro (<i>Z</i>)-(2-cloro-2-fenilvinil) (4-metoxifenil)telanil (50 MHz, DMSO- d_6 e D_2O) após 30 dias de exposição nessa mistura de solventes.	219
Figura 128: Espectro de RMN de ^{125}Te do dicloro (<i>Z</i>)-(2-cloro-2-fenilvinil) (4-metoxifenil)telanil (63 MHz, DMSO- d_6 e D_2O) após 30 dias de exposição nessa mistura de solventes.	219
Figura 129: Espectro de RMN de ^1H do dicloro (<i>E</i>)-3-chloro-4-(4-metoxyphenyltellanyl)-2 methylbut-3-en-2-ol (200 MHz, DMSO- d_6 e D_2O) após 30 dias de exposição nessa mistura de solventes.	220
Figura 130: Espectro de RMN de ^{13}C do dicloro (<i>E</i>)-3-chloro-4-(4-metoxifeniltelanil)-2 metilbut-3-en-2-ol (50 MHz, DMSO- d_6 e D_2O) após 30 dias de exposição nessa mistura de solventes.	220
Figura 131: Espectro de RMN de ^{125}Te do dicloro (<i>E</i>)-3-chloro-4-(4-metoxifeniltelanil)-2 metilbut-3-en-2-ol (63 MHz, DMSO- d_6 e D_2O) após 30 dias de exposição nessa mistura de solventes.	221
Figura 132: Espectro de RMN de ^{125}Te do AS101 (63 MHz, DMSO- d_6 e 2 equival. de H_2O).	221
Figura 133: Espectro de RMN de ^{13}C do AS101 (50 MHz, DMSO- d_6 e 2 equival de H_2O).	222
Figura 134: Espectro de RMN de ^{13}C do AS101 (50 MHz, DMSO- d_6 e 10 equival de H_2O).	222
Figura 135: Espectro de RMN de ^{125}Te do TeCl_4 (63 MHz, DMSO- d_6 e 1 equival de H_2O).	223
Figura 136: Espectro de RMN de ^{13}C do dicloro (<i>E</i>)-1-(1-cloro-2-(4-metoxifeniltelanil)vinil) ciclohexanol (50 MHz, DMSO- d_6 e PBS após 96 horas em 40 °C).	223
Figura 137: Espectro de RMN de ^{125}Te do dicloro (<i>E</i>)-1-(1-cloro-2-(4-metoxifeniltelanil)vinil) ciclohexanol (63 MHz, DMSO- d_6 e PBS após 96 horas em 40 °C).	224
Figura 138: Espectro de RMN de ^1H do dicloro (<i>E</i>)-1-(1-cloro-2-(4-metoxifeniltelanil)vinil) ciclohexanol (200 MHz, DMSO- d_6 e PBS após 96 horas à 40 °C).	224
Figura 139: Espectro de RMN de ^1H do amônio tetracloro-(4-metoxifenil)telurato (200 MHz, DMSO- d_6 e PBS após 30 dias à 25 °C).	225
Figura 140: Espectro de RMN de ^{13}C do amônio tetracloro-(4-metoxifenil)telurato (50 MHz, DMSO- d_6 e PBS após 30 dias à 25 °C).	225
Figura 141: Espectro de RMN de ^{125}Te do amônio tetracloro-(4-metoxifenil)telurato (63 MHz, DMSO- d_6 e PBS após 30 dias à 25 °C).	226
Figura 142: Espectro de RMN de ^1H do dicloro (<i>E</i>)-1-(1-cloro-2-(4-metoxifeniltelanil)vinil) ciclohexanol (200 MHz, DMSO- d_6 e HCl 6M após 24 hours).	226
Figura 143: Espectro de RMN de ^{13}C do dicloro (<i>E</i>)-1-(1-cloro-2-(4-metoxifeniltelanil)vinil) ciclohexanol (50 MHz, DMSO- d_6 e HCl 6M após 24 horas).	227
Figura 144: Espectro de RMN de ^{125}Te do dicloro (<i>E</i>)-1-(1-cloro-2-(4-metoxifeniltelanil)vinil) ciclohexanol (63 MHz, DMSO- d_6 e HCl 6M após 24 horas).	227
Figura 145: Espectro de RMN de ^{125}Te do dicloro (<i>E</i>)-1-(1-cloro-2-(4-metoxifeniltelanil)vinil) ciclohexanol (63 MHz, DMSO- d_6 e tampão básico pH = 8 após 6 dias à temperatura ambiente.	228

Figura 146: Espectro de RMN de ^{125}Te do dicloro (<i>E</i>)-1-(1-cloro-2-(4-metoxifeniltelanil)vinil) ciclohexanol (63 MHz, DMSO- d_6 e tampão ácido pH = 5.5 após 48 horas à temperatura ambiente).	228
Figura 147: Espectro de HRMS-ESI(-) do composto AS101 após tratamento com 2 equivalentes de água.	229
Figura 148: Espectro de HRMS-ESI(-) do composto AS101 após tratamento com 100 equivalentes de água.	229
Figura 149: Espectro de HRMS-ESI(-) do composto AS101 após tratamento com 5 equivalentes de etanol seguido da adição de 10 equivalentes de água.	229
Figura 150: Espectro de HRMS-ESI(-) do composto AS101 após tratamento com 5 equivalentes de etanol seguido da adição de 100 equivalentes de água.	230
Figura 151: Espectro de HRMS-ESI(-) do composto AS101 após tratamento com 2 equivalentes de propileno glicol.	230
Figura 152: Espectro de HRMS-ESI(-) do compost amônio tetracoloro-(4-metoxifenil)telurato após tratamento com PBS após 30 dias à 25 °C.	230
Figura 153: Espectro de massas HRMS-ESI(+) do composto 72.	231
Figura 154: Espectro de massas HRMS-ESI(+) do composto 66.	231
Figura 155: Espectro de massas HRMS-ESI(+) do composto 66.	231
Figura 156: Espectro de absorção (linha cheia) a temperatura ambiente ($\lambda_{\text{abs}} = 319 \text{ nm}$), emissão normalizada (linha pontilhada, $\lambda_{\text{em}} = 377 \text{ nm}$) e espectro de excitação (linha tracejada, $\lambda_{\text{exc}} = 319 \text{ nm}$) do composto 68 em acetonitrila ($1 \times 10^{-5} \text{ M}$).	232
Figura 157: Espectro de absorção (linha cheia) a temperatura ambiente ($\lambda_{\text{abs}} = 319 \text{ nm}$), emissão normalizada (linha pontilhada, $\lambda_{\text{em}} = 378 \text{ nm}$) e espectro de excitação (linha tracejada, $\lambda_{\text{exc}} = 319 \text{ nm}$) do composto 69 em acetonitrila ($1 \times 10^{-5} \text{ M}$).	232
Figura 158: Espectro de absorção (linha cheia) a temperatura ambiente ($\lambda_{\text{abs}} = 319 \text{ nm}$), emissão normalizada (linha pontilhada, $\lambda_{\text{em}} = 380 \text{ nm}$) e espectro de excitação (linha tracejada, $\lambda_{\text{exc}} = 319 \text{ nm}$) do composto 70 em acetonitrila ($1 \times 10^{-5} \text{ M}$).	233

Lista de Gráficos

Gráfico 1: Número de publicações que mostram a evolução da química de selênio e telúrio. ¹⁴	26
Gráfico 2: Pesquisa na web of Science utilizando as palavras-chave “Tellurium and Microwave.....	51

Lista de Tabelas

Tabela 1: Deslocamento químico do próton vínlico dos compostos 28 e 29.	53
Tabela 2: Comparação dos resultados obtidos por aquecimento convencional e por irradiação de microondas.	63
Tabela 3: Dados dos estudos fotofísicos da organotelurana 62 com adição de cisteína e GSH em 1×10^{-5} mol/L.....	96
Tabela 4: Cargas atômicas do telúrio e dos átomos ligados ao átomo central obtidas pela distribuição de carga NPA.	144

1.Capítulo I

1.1 Objetivos

Investigar métodos suaves e seletivos de preparação de compostos de telúrio (IV), através da adição de alquinos e álcoois propargílicos a tricloreto de organitelúrio.

1.2 Introdução

1.2.1 Aspectos gerais sobre a química de Telúrio

Telúrio é um elemento químico pertencente ao grupo do oxigênio e seu nome é oriundo da palavra *tellus*, que significa terra em latim. Ele foi identificado como uma impureza em minérios de ouro na Romênia no final do século XVIII, em 1782, pelo químico Austríaco Franz Muller Von Reichstein.^{1,2} Entretanto, as suas propriedades periódicas só foram reconhecidas no final do século XIX. O telúrio ocupa a 71ª posição, juntamente com Rutênio, Platina e Paládio, na ordem de abundância na crosta terrestre numa concentração de 0,01 ppm.

O Telúrio é encontrado na natureza, na maioria das vezes, na composição de minerais, tais como a calaverita (AuTe_2), altaita (AuAgTe_4), ricardita (Cu_4Te_3), pedzita (Ag_3AuTe_2), silvanita (AuAgTe_4) e tetradimita ($\text{Bi}_2\text{Te}_2\text{S}$). A principal fonte comercial de telúrio advém da lama anódica obtida a partir da refinação eletrolítica do cobre.^{3,4} Outros tipos de minerais também contêm telúrio e são encontrados associados ao cobre, molibdênio, chumbo, zinco, tungstênio, bismuto, urânio, mercúrio e antimônio. O primeiro composto orgânico contendo átomo de telúrio em sua estrutura foi o telureto de dietila (Et_2Te), o qual foi sintetizado em 1840, graças aos trabalhos pioneiros de Friedrich Wöhler. Apesar dos compostos de telúrio já serem conhecidos há muito tempo, a química desse elemento demorou para se desenvolver, e um dos

¹ Comasseto, J. V. *J Braz. Chem. Soc.* **2010**, 21, 2027-2031

² Comasseto, J. V.; Barrientos-Astigarraga, R. *Aldrichimica Acta.* **2000**, 33, 66-78

³ Bermejo, M. R; Gonzalez-Noya, A. M e Vazquez, M. *O nome e o símbolo dos elementos químicos*. Rella, SI. Santiago de Compostela. **2006**

⁴ Morrison, B.H.; Lenz, J.G.; Pageau, J.; Bard, J.G. U.S. *patent* 4,581,064 April 8, **1986**

motivos pode estar associado aos comentários negativos descritos por Wöhler^{5, 6, 7} em 1840, o qual afirmava:

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

Após duas décadas, em 1861, Heeren⁸ descreveu propriedades organolépticas semelhantes às descritas por Wöhler, e afirmou:

“... o cheiro é tão persistente que o indivíduo deve evitar o contato social por vários meses para não molestar os demais ...”

Desta forma, muito pesquisadores atribuem esses episódios como fatores determinantes na latência desse tipo de química, pois pouco mais de 50 trabalhos tinham sido publicados nessa área até meados da década de 50.

Todavia, em 1955, Heinrich Rheinboldt, um dos pioneiros da química no Brasil, publicou um capítulo no *Houben-Weill*, importante veículo de comunicação na área de química da época, descrevendo algumas reações e propriedades de compostos orgânicos de selênio e de

⁵ Wöhler, F.; *Liebigs Ann. Chem.* **1852**, 84, 69

⁶ J. V. Comasseto, G. C. Clososki, R. L. O. R. Cunha, *Tellurium in Comprehensive Organometallic Chemistry III*, Mingos, Crabtree (eds), Elsevier, Amsterdam. **2007**

⁷ N. Petragnani e H. A. Stefani, *Tellurium in Organic Synthesis*, 2ª Ed., Elsevier, Amsterdam, **2007**

⁸ Heeren, M.; *Chem. Zentralbl.* **1861**, 916

telúrio.⁹ Além disso, importantes descobertas impulsionaram o desenvolvimento da pesquisa desses calcogênios. Em 1957, Schwarz e Foltz identificaram o selênio como um micronutriente utilizado por bactérias, aves e mamíferos.¹⁰ Já em 1973, identificaram a presença de selênio no sítio ativo da *Glutathione peroxidase* (GPx), importante enzima com propriedade antioxidante do sistema celular. Entretanto, foi a partir da década de 90, através do reconhecimento biológico dos selenetos com potencial antioxidante,^{11, 12, 13} que houve um crescimento expressivo envolvendo esse tipo de química, conforme pode ser observado no número de publicações apresentado no gráfico 1.¹⁴

⁹ Heinrich Rheinboldt, *Selenium and Tellurium Chemistry*, in Houben-Weill, Methoden der Organischen Chemie, Vol. IX, Thieme Verlag, Stuttgart, Germany. **1955**

¹⁰ Schwarz, K.; Foltz, C. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, 79, 3292

¹¹ Hatfield, D. L.; Gladyshev, V. N. *Mol. Cell. Biol.* **2002**, 22, 3565

¹² Cristina W. Nogueira.; Gilson Zeni.; João B. T. Rocha. *Chem. Rev.* **2004**, 104, 6255-6286

¹³ Fernández-Lodeiro, J.; Pinatto-Botelho.; M. F.; Soares-Paulino.; A. A.; Gonçalves.; A. C.; Sousa, B. A.; Princival, C. R.; Dos Santos, A. A.; *Dyes and Pigments*. **2014**, 110, 28-48

¹⁴ Resultados obtidos na *web of Science* utilizando palavras-chave “Organoselenium” and “Oragnotellurium”, acessado em **12/01/2018**

Gráfico 1: Número de publicações que mostram a evolução da química de selênio e telúrio.¹⁴

Recentemente, houve um aumento considerável na aplicação de compostos de telúrio em diversas áreas da química, entre as quais podemos destacar o uso de telúrio como aditivo na composição do aço para melhorar suas características de usinagem. Além do mais, o mesmo é usado como um aditivo em ligas de cobre para melhorar a usinabilidade, sem perda de condutividade elétrica; em ligas de chumbo para melhorar a resistência à vibração e à fadiga. Além disso, o telúrio é aplicado na indústria como catalisador na vulcanização da borracha e também na produção de fibras sintéticas. Outra nobre aplicação desse elemento químico, encontra-se nos teluretos de chumbo, bismuto, mercúrio e cádmio os quais são utilizados na fabricação de fotorreceptores em células solares, dispositivos termoelétricos e em receptores de infravermelho.¹⁵ Além disso, outra propriedade muito importante atribuída aos calcogênios, em

¹⁵ (a) Knockaert, G. *Tellurium and Tellurium Compounds*. In Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry, (Ed.) 2011. (b) Bawedni, M.; Mikulec, F. V.; Kim, S. U.S. Patent. 7,374,824, May 20, **2008** (c) Poupinet, L.; Hyot, B.; Desre, P.; U.S. Patent. 7,776,419, August 17, **2010**

especial ao telúrio, é a capacidade de suprimir fluorescência, fenômeno conhecido como “quenching” de fluorescência.¹⁴

O telúrio encontra-se numa região privilegiada da tabela periódica na qual os não metais vão gradativamente perdendo suas características até aparecerem os primeiros indícios de caráter metálico. Essa característica, aliada ao tamanho do seu raio atômico, permite ao telúrio acomodar tanto cargas negativas quanto cargas positivas. Assim, o telúrio pode apresentar vários estados de oxidação, que podem variar desde (-2 à +6) tornando esse átomo versátil em reações químicas, pois dependendo do seu número de oxidação ele pode atuar como um eletrófilo ou um nucleófilo.^{9, 16, 17} Além disso, o telúrio pode apresentar ligações hipervalentes que proporcionam diferentes formas geométricas. Assim, devido a essas propriedades o telúrio pode estar presente em diferentes composições e estruturas, conforme pode ser observado na figura 1.¹⁸

Figura 1: Compostos de telúrio em diferentes composições e estruturas químicas.

¹⁶ Princival, C. R.; Amaral, M. F. Z. J.; Dos santos, A.A.; Comasseto, J.V. *Current Org. Synth.* **2015**, 12, 530-546

¹⁷ Petragnani, N.; Stefani, H. A. *Tellurium in Organic Synthesis*, 2ª Ed., Elsevier, Amsterdam. **2007**

¹⁸ Zvi Rappoport. *The chemistry of organic selenium and tellurium compounds*. Wiley, Germany Vol 4, Part 1 **2014**

Os compostos hipervalentes de telúrio destacam-se pelas suas aplicações biológicas, fluorescentes e na área de materiais.¹⁹ O termo hipervalente foi descrito pela primeira vez por Musher em 1969.²⁰ Segundo Musher, moléculas ou íons que possuem átomos do grupo (15-18) que apresentam mais de nove elétrons na camada de valência podem ser considerados como hipervalentes. A expansão do octeto pode ocorrer, especialmente, de duas formas. A primeira ocorre por meio da hibridação de orbitais atômicos utilizando os orbitais *d* de maior energia, gerando orbitais híbridos dsp^3 ou d^2sp^3 . Outra possibilidade é através de interações-ligações com acentuado caráter iônico.²¹

Os compostos de telúrio (IV) são conhecidos como compostos hipervalentes, pois apresentam uma expansão formal de sua valência, sendo possível descrever para o calcogênio uma geometria *pseudo-bipirâmide trigonal* como resultado de um orbital híbrido dsp^3 .

Em 1951, Pimentel e Rundle introduziram uma teoria para explicar as ligações hipervalentes, essa teoria foi denominada como ligações de três centros e quatro elétrons [**3c**, **4e**], as quais podem ser descritas através do modelo de orbitais moleculares, no qual os quatro elétrons da ligação hipervalente são distribuídos nos orbitais moleculares de menor energia. Esses orbitais provêm da combinação linear dos orbitais *p* do átomo central e dos átomos mais eletronegativos. Isso confere uma estabilização adicional ao sistema, pois os orbitais preenchidos possuem caráter ligante e não ligante,²⁰ conforme pode ser observado na Figura 2.

¹⁹ Bube, R. H. *An. Rev. Mat Science*. **1990**, 20, 19-50

²⁰ Musher, J. I. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 1370-1371

²¹ (a) Ramsdem, C. A. *Chem. Soc. Rev.* **1994**, 23, 111 (b) Akiba, K. *Chemistry of hypervalent compounds*. New York: Wiley-VCH, **1999**

Figura 2: (A) Estrutura de compostos de selênio e telúrio (IV) com geometria pseudo-bipirâmide trigonal ψ -TBP. (B) Diagrama de orbitais moleculares [3c,4e] que descreve as ligações hipervalentes.

Assim, nos compostos de telúrio IV, o deceto de calcogênio pode ser descrito adotando-se o telúrio como átomo central da molécula conectado aos demais átomos por meio de ligações equatoriais e axiais no arranjo molecular. Desta forma, as organoteluranas são descritas por uma geometria *pseudo-bipirâmide trigonal*, onde os átomos mais eletronegativos ocupam a posição axial com carga, enquanto que os elementos mais eletropositivos ocupam a posição equatorial. Isso confere às organoteluranas um caráter eletrofílico que vem sendo explorado por alguns pesquisadores, principalmente, como inibidores enzimáticos, em decorrência das fortes interações sulfídricas (SH) das cisteíno-proteases ao átomo de telúrio, conforme pode ser observado na Figura 3.^{22, 23} Segundo Cunha e Piovan, as organoteluranas apresentam maior potencial de inibição frente à Catepsinas V, S, K e B quando comparadas

²²Albeck, A.; Weitman, H.; Sredni, B.; Albeck, M. *Inorg. Chem.* **1998**, 37, 1704–1712

²³ Cunha, R. L. O. R.; Gouvêa, I. E.; Feitosa, G. P. V.; Alves M. F. M.; Bromme, D.; Comasseto, J. V.; Tersariol, I. L. S.; Juliano, L. *Biol. Chem.* **2009**, 390, 1205-1212

com derivados inorgânicos, por exemplo o AS101. Assim, devido à importância desse tema no próximo item iremos descrever algumas atividades biológicas importantes descritas para os compostos hipervalentes de telúrio.^{24, 25}

Figura 3: Mecanismo da interação de cisteíno-proteases com organoteluranas.

1.2.2 Propriedades biológicas atribuídas aos compostos de telúrio.

Os compostos orgânicos contendo telúrio e selênio apresentam propriedades biológicas interessantes. Atualmente, as atividades biológicas atribuídas aos compostos de telúrio são correlacionadas às atividades dos compostos de selênio. Diante disso, vamos introduzir alguns conceitos relacionados aos compostos de selênio e posteriormente destacar o que vem sendo investigado sobre os compostos de telúrio. Dentre os inúmeros benefícios associados aos compostos de selênio, destacam-se sua propriedade antioxidantes, antineoplásicos, prevenção de doenças cardíacas, atuação no sistema imunológico e também propriedades antiinflamatórias. Além disso, os organoselenetos participam de atividades importantes no metabolismo, como por exemplo, na conversão dos hormônios tiroxina (T4) em triiodotironina (T3), na tireoide.

²⁴ Piovan, L.; Alves, M. F. M.; Juliano, L.; Brömme, D.; Cunha, R. L. O. R.; Andrade, L. H. *J. Braz. Chem. Soc.* **2010**, 21, 2108-2118

²⁵ 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, 755-760

Além do mais, a ausência de selênio tem sido associada com distúrbios do sistema nervoso central (SNC) que podem acarretar doenças neurológicas como Alzheimer, Parkinson, esclerose múltipla, esclerose lateral amiotrófica e microcefalia.^{26, 27, 28}

Outras patologias relacionadas à deficiência de selênio no organismo estão associadas à doença de Keshan que leva a uma miocardiopatia juvenil e à síndrome de Kashin-Beck que é caracterizada pela má formação óssea. Essas doenças ocorrem em regiões específicas do Tibete, China, Sibéria e da Coreia do Norte devido à deficiência de selênio nos solos dessas regiões.^{29, 30, 31}

A busca por efeitos farmacodinâmicos relacionados aos compostos de telúrio é recente, e os testes biológicos baseiam-se em resultados comparativos aos dos compostos de selênio.³²

As atividades benéficas ou perniciosas atribuídas aos compostos de telúrio estão relacionadas, na maioria dos casos, às fortes interações desses compostos com grupos sulfidrilas (-SH) presentes nas proteínas. Em humanos são raros os casos de intoxicação ocupacional aguda atribuída aos compostos de telúrio. Entretanto, quando ocorrem, os sintomas geralmente

²⁶ Cardoso, B. R; Roberts, B. R; Bush, A. I.; Hare, D. J. *Metallomics*, **2015**, 7, 1213-1228

²⁷ Schweizer, U.; Schomburg, L.; Savaskan, N.E. *J Nutr.* **2004**, 4, 707-710

²⁸ Zhang, Y.; Zhou, Y.; Schweizer, U.; Savaskan, N. E.; Hua, D.; Kipnis, J.; Hatfield, D. L.; Gladyshev, V. N. *J Biol Chem.* **2008**, 4, 2427-2438

²⁹ Moreno-Reyes R, Mathieu F, Boelaert M, Begaux F, Suetens C, Rivera MT, Nève J, Perlmutter N, Vanderpas J. A. *J. Clin. Nutr.* **2003**, 78, 137-144

³⁰ (a) Ursini, F.; Heim, S.; Kiess, M.; Maiorino, M.; Roveri, A.; Wissing, J.; Flohé, L. *Science*. **1999**, 285, 1393-1396. (b) Imai, H.; Hakkaku, N.; Iwamoto, R.; Suzuki, J.; Suzuki, T.; Tajima, Y.; Konishi, K.; Minami, S.; Ichinose, S.; Ishizaka, K.; Shioda, S.; Arata, S.; Nishimura, M.; Naito, S.; Nakagawa, Y. *J Biol Chem.* **2009**, 284, 32522-32532

³¹ Agamy, O.; Ben Zeev, B.; Lev, D.; Marcus, B.; Fine, D.; Su, D.; Narkis, G.; Ofir, R.; Hoffmann, C.; Leshinsky-Silver, E. Flusser, H.; Sivan, S.; Söhl, D.; Lerman-Sagie, T.; Birk, O. S. *J Hum Genet.* **2010**, 87, 538-454

³² Nogueira, C. W.; Zeni, G.; Rocha, J. B. *Chem. Rev.* **2004**, 104, 6255-6285.

são associados a dores de cabeça, sonolência, náuseas, alterações nas frequências cardíaca e respiratória.³³

Recentemente, Roy e Hardej observaram que compostos orgânicos e inorgânicos de telúrio podem ser tóxicos para alguns tipos de células do sistema nervoso central de ratos.³⁴ Outro ponto relevante, é a concentração administrada, pois dependendo da quantidade fornecida ao animal podem ocorrer alterações severas em proteínas do citoesqueleto, danos no córtex e hipocampo,³⁵ alterações na pele, fígado e rins.^{36, 37, 38, 39}

Os compostos orgânicos e inorgânicos de telúrio exercem atividades biológicas específicas. Os organoteluretos e diorganoditeluretos apresentam, como principais ações, potente atividade antioxidante e atuam na mimetização enzimática.^{31, 40} A capacidade antioxidante dos compostos de telúrio está relacionada à capacidade desse elemento sofrer processos de oxidação e redução, conforme o mecanismo proposto para os organocalgenetos, (Figura 4). Através desse mecanismo, observamos que as espécies calcogenadas são oxidadas para seus respectivos organocalcogenóxidos na presença de peróxido. O organocalcogenóxido

³³ Taylor, A. *Biological Trace Element Research*. **1996** (55) issue 3, 231-239

³⁴ Roy, S.; Hardej, D. *Food Chem Toxicol*. **2011**, 49, 2564-2574

³⁵ Heimfarth, L.; Loureiro, S. O.; Zamonier, A.; Pelaez, P. L.; Nogueira, C. W.; Rocha, J. B. T. Pessoa-Pureur, R. *NeuroToxicology*, **2008**, 29, 40-47

³⁶ Gunnar, F.; Nordberg, B. A.; Nordberg, M. *Handbook on the Toxicology of Metals*. 4ª Ed., Elsevier, Amsterdam, **2014**, 1217-1226

³⁷ Roman, S. S.; Nava, A.; Favero, A. M.; Weis, N. S.; Zeni, G.; Rocha, J. B. T.; Nogueira, C. W.; *Toxicology*, **2007**, 231, 243-249

³⁸ Meotti, F. C.; V.C.Borges, V. C.; Rocha, J. B. T.; Nogueira, C. W. *Toxicology letters*, **2003**, 143, 9-16

³⁹ Cunha R. L. O.; Gouvea, I. E.; Luiz Juliano, L. *Anais da Academia Brasileira*, **2009**, 81, 393-407

⁴⁰ Gay, B. M.; Luchese, C.; Nogueira, C. W.; Wendler, P.; Macedo, A.; Dos Santos, A. A. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, **2010**, 25, 467-475

1 reage com uma molécula de tiol levando a formação da espécie **2**, que reage com mais uma molécula de tiol levando a formação do dissulfeto **3**, água e o organocalcogeneto **4**.^{14, 41, 42, 43}

Figura 4: Mecanismo proposto para reações de oxirredução de organocalcogenetos

Outra classe de compostos de telúrio muito interessante é a dos compostos hipervalentes. Esses compostos vêm apresentando atividades muito interessantes tais como: ações antiinflamatórias,^{44, 45} antitumorais,^{46, 47} antimicrobianas,⁴⁸ quimioprotetoras,

⁴¹ Rosa, R. M.; Moura, D. J.; Silva, A. C. R.; Saffi, J.; Henriques, J. A. P. *Mutation Res.* **2007**, 631, 44-54

⁴² Brabak, K. P.; Muges, G. *Acc. Chem. Res.* **2010**, 43, 1408-1419

⁴³ Alberto, E. E.; Nascimento, V.; Braga, A. L. *J. Braz. Chem. Soc.* **2010**, 21, 2032-2040

⁴⁴ Rima Dardik, R.; Livnat, T.; Halpert, Gilad.; Jawad, S.; Nisgav, Y.; Azar-Avivi, S.; Liu, B.; Nussenblatt, R. B.; Weinberger, D.; Sredni, B. *Molecular Vision.* **2016**, 22, 548-562

⁴⁵ Brodsky, M.; Halpert, G.; Albeck, A.; Sredni, B. *J. Inflamm.* **2010**, 7, 3

⁴⁶ Frei, G. M.; Kremer, M.; Hanschmann, K. M.; Krause, S.; Albeck, M.; Sredni, B.; Schnierle, B. S. *J. Derm.* **2008**, 158, 578-586

⁴⁷ Hayun, M.; Saida, H.; Albeck, M.; Peled, A.; Haran-Ghera, N.; Sredni, B. *Exp. Hematol.* **2009**, 37, 593-603.

⁴⁸ Daniel-Hoffmann, M.; Albeck, M.; Sredni, B.; Nitzan, Y. *Arch. Microbiol.* **2009**, 191, 631-638.

imunomodulatórias,⁴⁹ antivirais,⁵⁰ propriedades ansiolíticas e também como inibidores de proteases.⁵¹ A busca por novos inibidores de proteases é de grande relevância, pois essas enzimas participam de diversos processos metabólicos. Desta forma, quando as atividades proteolíticas estão desreguladas elas podem levar a uma série de patologias, dentre elas, enfisemas, derrames, infecções virais, inflamação e câncer. Diante desses fatos, intensificaram-se os estudos no desenvolvimento de novas moléculas com o objetivo de modular a atividade dessas enzimas, e os compostos hipervalentes de telúrio tem se destacado nesse ponto.

Um dos primeiros compostos descritos com capacidade de atuar como inibidor de proteases foi relatada por Albeck et al., há 20 anos atrás, quando uma série de compostos hipervalentes de telúrio foram testados frente à cisteíno-proteases (Figura 5). Segundo Albeck,⁵² os compostos de telúrio (IV) mostraram maior eficiência de inibição de cisteíno-proteases do que os derivados de telúrio (VI).

⁴⁹ Hayun, M.; Saida, H.; Albeck, M.; Peled, A.; Haran-Ghera, N.; Sredni, B. *Biochem. Pharmacol.* 2006, 72, 1423-1431

⁵⁰ Friedman, M.; Bayer, I.; Letko, I.; Duvdevani, R.; Zavaro-Levy, O. Ron, B.; Albeck, M.; Sredni, B. *J. Dermatology*, **2009**, 160, 403–408

⁵¹ (a) Tiekink, E. R. T. *Dalton Trans.* **2012**, 41, 6390–6395. (b) Ba, L. A.; Doring, M.; Jamier, V.; Jacob, C. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, 8, 4203-4216

⁵² Albeck, A.; Weitman, H.; Sredni, B.; Albeck, M. *Inorg. Chem.* **1998**, 37, 1704-1712

Compostos de Te (IV)

Compostos de Te (VI)

Figura 5: Composto de Te (IV) e (VI) avaliados como inibidores de proteases

O composto **8**, denominado de AS101, destacou-se dentre os demais, devido à sua alta capacidade de inibição de cisteino proteases. Em decorrência disso, muitos estudos foram realizados com o AS101 que apresentou importantes atividades biológicas, dentre elas podemos destacar atividade antimicrobiana,⁴⁷ antiinflamatória,^{44, 45} imunomodulatória,⁴⁸ Mal de Parkinson,⁵³ indução no crescimento de cabelo,⁵⁴ tratamento de AVC,⁵⁵ proteção ao DNA do espermatozoide,⁵⁶ prevenção na progressão da nefropatia diabética,⁵⁷ e também no

⁵³ Sredni, A.; Geffen-Aricha, R.; Duan, W.; Albeck, M.; Shalit, F.; Lander, H. M.; Kinor, N.; Sagi, O.; Albeck, A.; Yosef, S.; Brodsky, M.; Sredni-Kenigsbuch, D.; Sonino, T.; Longo, D. L.; Mattson, M. P.; Yadid, G. *J. FASEB.* **2007**, 21, 1870-1883

⁵⁴ Sredni, B.; Gal, R.; Cohen, I. J.; Dazard, J. E.; Givol, D.; Gafter, U.; Motro, B.; Eiyahu, S.; Albeck, M.; Lander, H. M.; Kalechman, Y. *J. FASEB.* **2004**, 18

⁵⁵ Okun, E.; Arumugam, T. V.; Tang, S. C.; Gleichmann, M.; Albeck, M.; Sredni, B.; Mattson, M. P. *J. Neurochem.* **2007**, 102, 1232-1241

⁵⁶ Carmely, A.; Meirow, D.; Peretz, A.; Albeck, M.; Bartoov, B. *Hum. Reprod.* **2009**, 24, 1322-1329

⁵⁷ Shemesh, I. I.; Rozen-Zvi, B.; Kalechman, Y.; Gafter, U.; Sredni, B. *PLOS ONE.* **2014**, 12, 1-19

tratamento de melanoma.⁵⁸ Por suas propriedades o composto AS-101 encontra-se em teste clínico fase II para pacientes com câncer, HIV (vírus da imunodeficiência humana) e psoríase.⁵⁹ Entretanto, publicações recentes mostram que o composto AS101 pode sofrer hidrólise rapidamente, levando à formação de vários subprodutos. Desta forma, as atividades encontradas para o composto AS101 podem estar associadas aos subprodutos obtidos da reação de hidrólise.^{61, 62}

Outra molécula hipervalente de telúrio que apresentou propriedades interessantes é o composto RF-07. Esse composto se mostrou muito eficiente como inibidor de caspases (1, 3 e 8). As caspases pertencem à classe das cisteino proteases e são essenciais na apoptose celular, um tipo de morte celular programada. Além disso, Cunha et al. relataram que o composto RF-07 apresenta potente ação leishmanicida. Diante desses resultados, evidenciamos a importância de explorar essa área da química e entender como esses processos acontecem de fato.

1.2.3 Síntese de Compostos de Telúrio (IV).

Os compostos de telúrio (IV) podem ser preparados a partir de outros compostos hipervalentes de telúrio ou através da oxidação de teluretos ou diteluretos. Dentre a classe dos compostos de telúrio (IV), os mais conhecidos são os trihaletos de organitелúrio, teluróxidos, teluronas e as organoteluranas, dos quais discutiremos as sínteses e propriedades em seguida.

⁵⁸ Kalechman, Y.; Longo, D. L.; Catane, R.; Shani, A.; Albeck, M.; Sredni, B. *Inter. J. Cancer*. **2000**, 86, 281-288.

⁵⁹ Sredni, B. *Seminars in Cancer Biology*. **2012**, 22, 60-69

⁶⁰ Halpert, G.; Sredni, B. *Autoimmun. Rev.* **2014**, 13, 1230–1235

⁶¹ Princival, C. R. ; Archilha, M. V. L. R. ; Dos Santos, A. A. ; Franco, M. P. ; Braga, A. A. C.; Rodrigues-Oliveira, A. F. ; Correra, T. C. ; Cunha, R. L. O. R. ; Comasseto, J. V. *ACS Omega*. **2017**, 4431-4439.

⁶² Silberman, A.; Albeck, M.; Sredni, B.; Albeck, A. *Inorg. Chem.* **2016**, 55, 10847–10850

Os trihaletos de organitелúrio podem ser preparados através da reação entre tetrahaletos de telúrio e nucleófilos tais com: alquenos, alquinos, enolatos, compostos carbonílicos e aromáticos ativados.^{16, 17, 63, 64} Dentre os nucleófilos citados, o emprego de alquenos nesse tipo de reação foi muito explorado. As reações envolvendo alquenos terminais e tetrahaletos de telúrio são reações regioespecíficas, isto é, o tricloreto de telúrio ocupa sempre a posição terminal da cadeia, conforme a regra de Markovnikov. Já alquenos não terminais levam a uma mistura de produtos devido à adição *1,2-anti* e *syn*. Porém, ao se adicionar quantidades catalíticas de *p*-benzoquinona, como inibidor de radicais livres, ocorre apenas a formação do produto de adição-“*syn*”, devido a um mecanismo concertado (Esquema1).⁶⁵

Esquema 1: Mecanismo proposto para o produto de adição *syn* em alquenos.

Já as reações entre tetrahaletos de telúrio com alquenos funcionalizados com grupos alcoóis ou ácidos, podem levar a produtos heterocíclicos como lactonas e éteres. Este tipo de reação ocorre pelo mecanismo de formação do íon telurônio seguido de adição do heteroátomo, conforme pode ser observado no Esquema 2.^{66, 67}

⁶³ Comasseto, J. V.; Stafani, H. A.; Zurkerman-Schpector, J. *Organometallics*. **1991**, 10, 845-846

⁶⁴ Zeni, G.; Ludtke, D. S.; Panatieri, R. B.; Braga, A. L. *Chem. Rev.* **2006**, 106, 1032-1076

⁶⁵ Backvall, J.E.; Bergman, J.; Engman, L. *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 3918-3923

⁶⁶ Zvi Rappoport. *The chemistry of organic selenium and tellurium compounds*. Wiley, Germany Vol 4, Part 1 **2014**, 642-643

⁶⁷ Morais, D. N.; Santos, R. A.; Comasseto, J. V. *J. Braz. Chem. Soc.* **1998**, 9, 397-403

Esquema 2: Mecanismo de formação do íon telurônio e formação do produto de ciclização.

Outra forma de se obter compostos cíclicos é através da reação de tetrahaletos de telúrio com dienos. Migalina *et.al.* mostraram que a reação entre 1,5-hexadieno e TeCl_4 leva à formação do tricloreto 18 e 19. A formação desses tricloreto pode ser explicada por um ataque nucleofílico intramolecular do alqueno ao íon telurônio levando aos correspondentes carbocátions secundários. Este é o primeiro exemplo de formação de ligação C-C induzida por um reagente hipervalente de telúrio (Esquema 3).^{19,68}

⁶⁸ Migalina, Y. V.; Balog, I. M.; Lendel, V. G. *Chem. Het. Comp.* **1978**, 14, 976-979

Esquema 3: Produtos de ciclização derivados de ataque 5-exo-trig (composto 19) e 6-endo-trig (composto 18).

Já as reações envolvendo compostos hipervalentes de telúrio e alquinos foram muito menos exploradas do que os alquenos. No início da década de 60, os químicos Petragani e Campos descreveram as primeiras reações envolvendo TeCl_4 e fenilacetileno. Já em 1981, Uemura atribuiu a estereoquímica do produto dessa reação, através de estudos por RMN, no qual comparou os resultados obtidos com padrões do isômero *E*, mostrando que essa reação ocorre de forma *syn*, levando à formação do isômero *Z*. Já em 1997, Comasseto e colaboradores publicaram um trabalho descrevendo a reação da redução da organotelurana para seu respectivo organotelureto, no qual os dados do organotelurato foram confrontados com os resultados da literatura que indicaram a formação do isômero *Z*, mostrando que a organotelurana foi obtida de forma *syn*. Em seguida, Zukerman-Schpector et.al. descreveram pela primeira vez a estrutura de um tricloreto vinílico, composto 20, através de análises por difração de raios-x. Esses resultados vieram a corroborar os dados obtidos pelos autores anteriores (Esquema 4).

Esquema 4: Produto de adição *syn* da reação entre difenilacetileno e TeCl_4 .

Outra classe de compostos muito interessante advém da reação entre TeCl_4 e compostos aromáticos. Essa metodologia tem se mostrado eficiente na preparação de tricloreto de ariltelúrio. Um método clássico de preparação desses compostos é através de reações de substituição eletrofílica aromática ($\text{S}_{\text{E}}\text{A}$), na qual compostos aromáticos ativados reagem com

tetracloreto de telúrio em refluxo de clorofórmio, tetracloreto de carbono ou tolueno. Posteriormente, Cunha et al. desenvolveram um método prático para síntese de tricloreto de ariltelúrio, no qual o tetracloreto de telúrio é aquecido a 120°C na presença de compostos aromáticos ativados na ausência de solventes.⁶⁹ Recentemente, nosso grupo de pesquisa desenvolveu métodos mais brandos adotando irradiação por microondas na preparação de compostos hipervalentes de telúrio.⁷⁰ Outro método interessante para síntese de trihaletos de aril telúrio é através da halogenação de diaril ditelureto (ArTeTeAr), (Esquema 5).⁷¹

Esquema 5: Preparação de trihaletos de ariltelúrio por halogenação de diaril diteluretos.

⁶⁹ Cunha, R. L. O. R.; Omori, A. T.; Castelani, P.; Toledo, F. T.; Comasseto, J. V. *J. Organomet. Chem.* **2004**, 22, 3631-3636

⁷⁰ Princival, C. R.; Dos Santos, A. A.; Comasseto, J. V. *J. Braz. Chem. Soc.*, **2015**, 26, 832-836

⁷¹ Zvi Rappoport. *The chemistry of organic selenium and tellurium compounds*. Wiley, Germany Vol 4, Part 1 **2014**, 631-632

1.2.4 Reações envolvendo trihaletos de organitelúrio.

Os trihaletos de organitelúrio são compostos mais estáveis e fáceis de manusear que o TeCl_4 . De forma semelhante às reações envolvendo TeCl_4 os tricloreto de ariltelúrio ou alquitelúrio reagem com compostos orgânicos ou reagentes organometálicos gerando espécies de Te (IV) diclorados.

Reações envolvendo compostos carbonílicos, como cetonas, e trihaletos de aril telúrio ocorrem através da reação de substituição nucleofílica fornecendo o produto de α -calcogenação (composto 21) em bons rendimentos. De forma análoga, o bis(2,6-dimethoxyphenyl) ditelureto reagem com um excesso de bromo, fornecendo o correspondente tribrometo de aril telúrio, que quando tratado com acetona fornece como produto α -telurocetona (composto 22), conforme o Esquema 6.^{17, 72}

Esquema 6: Reação entre Trihaletos de aril telúrio e cetonas.

⁷² Chauhan, A. K. S.; Singh, P.; Srivastava, R. C.; Butcher, R. J. Duthie, A. J. *Organomet. Chem.* **2010**, 695, 2532-2539

Outro ponto interessante, consiste nas reações de ciclofuncionalização promovidas por reagentes eletrofílicos de telúrio. No final dos anos cinquenta e início dos anos sessenta, os trabalhos pioneiros de Marcelo de Moura Campos e Nicola Petragnani mostraram alguns métodos sintéticos baseados na reação de telurolactonização utilizando ácidos carboxílicos insaturados e reagentes eletrofílicos de telúrio.⁷³ Posteriormente, Comasseto et al. investigaram essa reação de forma sistemática mostrando a preparação de dicloreto de telurolactonas (composto 25) em ótimos rendimentos.

De maneira semelhante às reações com os ácidos carboxílicos insaturados, alcoóis e fenóis contendo dupla ligação reagem com tricloreto de *p*-metoxifeniltelúrio levando a éteres cíclicos (compostos 23 e 24), (Esquema 7).^{74, 75, 76, 77} Além disso, a reação de adição de alquenos a tricloreto de aril telúrio ocorre com alta especificidade formando exclusivamente o produto de adição *anti*, ao oposto das reações com TeCl₄, que fornecem uma mistura de produtos, devido as adições de forma *syn* e *anti*.

⁷³ Campos, M. M.; Petragnani, N.; *Chem. Ber.* **1960**, 93, 317-320

⁷⁴ Comasseto, J. V.; Petragnani, N. *Synth. Commun.* **1983**, 13, 889-899

⁷⁵ Comasseto, J. V.; Ferraz, H. M. C.; Petragnani, N.; Brandt, C. A. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 5611-5614

⁷⁶ Comasseto, J. V.; Grazini, M. V. A. *Synth. Commun.* **1992**, 22, 949-954

⁷⁷ Comasseto, J. V.; Ferraz, H. M. C.; Brandt, C. A.; Gaeta, K. K. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 1209-1212

Esquema 7: Reações de telurolactonização e de ciclo eterificações envolvendo álcoois e ácidos γ,δ -insaturados.

1.2.5 Reações de trihaletos de organitelúrio com Alquinos.

A reação de adição de trihaletos de organitelúrio a alquinos foi relatada pela primeira vez por Comasseto e colaboradores, no início da década de 90.⁷⁸ Nesse trabalho foram obtidos teluretos vinílicos com elevada estereo e regioseletividade, conforme pode ser observado no Esquema 8.⁷⁸

⁷⁸ Comasseto, J. V.; Stefani, H. A.; Chieffi, A.; Zukerman-Schpector, J. *Organometallics*. **1991**, 10, 845-846

Esquema 8: Adição de tricloreto de aril telúrio à alquinos.

Além disso, alguns desses compostos foram obtidos na forma de monocristal e submetidos a análises por difração de raios X, o que facilitou a identificação dos isômeros formados. Através dessa análise verificou-se que a adição do tricloreto de *p*-metoxifeniltelúrio ao alquino ocorre de forma *syn*, levando à formação do produto com geometria Z. Assim, a régio e estereosseletividade desta reação pode ser explicada por um estado de transição cíclico de quatro membros, no qual o átomo de telúrio, por ser mais volumoso, fica ligado ao carbono menos impedido, conforme pode ser observado no Esquema 9.⁸

Esquema 9: Estado de transição cíclico de quatro membros.

Segundo Zeni e Cunha, estudos adicionais envolvendo a reação entre tricloreto de *p*-metoxifeniltelúrio a alquinóis mostram que o grupo hidroxila apresenta influência na regio e

estereoquímica da reação levando a formação de um oxicloreto como produto da reação. Segundo os autores, esse resultado pode ser racionalizado em termos de uma formação inicial de um íon de telurônio, resultante do ataque da tripla ligação ao tricloreto de *p*-metoxifeniltelúrio coordenado pelo grupo hidroxila. Em seguida, o grupo hidroxila ataca o íon telurônio formando o produto ciclizado (composto 27), conforme pode ser observado no Esquema 10.⁷⁹

Esquema 10: Produto da reação de ciclicização entre alquino e composto de Te (IV).

1.2.6 Aspectos Gerais Sobre Microondas e sua aplicação em Síntese Orgânica

O aquecimento por microondas foi descoberto em 1945, de forma acidental, pelo engenheiro Percy LeBaron Spencer da empresa Raytheon. Spencer descreveu que ao passar por um radar ativo observou que uma barra de chocolate presente no seu bolso havia derretido, e associou esse fato a interação entre o chocolate e as ondas emitidas pelo radar que funcionam na faixa de microondas.

As microondas são ondas eletromagnéticas com frequências que variam de 0,3 a 300 GHz e possuem comprimentos de onda entre 1 mm a 1 m (Figura 6).⁸⁰

⁷⁹ Zeni, G.; Chieffi, A.; Cunha, R. L. O.; Zukerman, Schepector.; Comasseto, J. V. *J. Organometallics*. **1999**, 18, 803

⁸⁰ (a) Kitchen, H. J.; Simon R. Vallance, S. R.; Jennifer L. Kennedy, J. L.; Nuria Tapia-Ruiz N.; Carassiti, L.; Andrew Harrison, A.; Whittaker, A. G.; Timothy D. Drysdale, T. D.; Samuel W. Kingman, S. W.; Gregory, D. H. *Chem. Rev.* **2014**, 114, 1170–1206. (b) C. Oliver Kappe, Doris Dallinger, S. Shaun Murphree, “*Practical Microwave Synthesis for Organic Chemists*, WILEY-VCH Verlag GmbH, **2009**. (c) Camelia Gabriel, C.; Sami

Figura 6: Espectro eletromagnético.

Os reatores de microondas utilizados nas residências e nos laboratórios utilizam frequência de 2,45 GHz e com comprimento de onda de 12,25 cm, conforme pode ser observado no espectro eletromagnético (Figura 7).

Figura 7: (A) Espectro eletromagnético da microonda. (B) Mecanismo de polarização dipolar devido à oscilação do campo elétrico.

Gabriel, S.; Edward H. Grant, E. H.; Halstead, B. S. J.; D. Michael, D. P. M. *Chem. Soc. Rev.* **1998**, 27, 213-224 (d) Adam, D. *Nature*. **2003**, 421, 571 (e) Mingos, D. M. P.; Baghurst, D. R. *Chem. Soc. Rev.* **1991**, 20, 1 (f) Majetich, G.; Hicks, R. J. *Microwave Power Electromag. Energy*. **1995**, 30, 27 (g) Galema, S. A. *Chem. Soc. Rev.* **1997**, 26, 233. (h) de la Hoz, A.; Diaz-Ortiz, A.; Moreno, A. *Chem. Soc. Rev.* **2005**, 34, 164

Até o final da década de 80, apenas 20 trabalhos tinham sido publicados utilizando irradiação de microondas em síntese orgânica. A latência no desenvolvimento pode estar associada aos equipamentos rudimentares da época, pois esses reatores não apresentavam nenhum tipo de controle, impactando na não reprodutibilidade das reações. Porém, no início da década de 90 os reatores de microondas, utilizados em laboratório, começaram a ser equipados com sensores e controladores de temperatura e pressão, desta forma viabilizando os processos, (Figura 8) ⁸¹ e assim promovendo maior interesse dos pesquisadores pela técnica.

Figura 8: Reator de microondas acoplado a sensores de temperatura e pressão.

Atualmente, é notável o interesse de muitos pesquisadores em substituir o aquecimento convencional pelo aquecimento por microondas, o que se reflete no número de publicações, que atingiu mais de 240 mil artigos na área de síntese orgânica.⁸² Dentre as reações estudadas

⁸¹ (a) Dallinger, D.; Kappe, C. O. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 2563-2591. (b) Hulme, C.; Dietrich, J. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 4054-4057. (c) Sakal, S. B.; Shelke, K. F.; Shingate, B. B.; Shingate, M. S.; *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 1754-1756. (d) Adid, M.; Sheikhi, E.; Bijanzadeh, H. R.; Zhu, L. G. *Tetrahedron*, **2012**, *68*, 3377-3383. (e) Varma, R. S. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 1546-1557. (f) De La Hoz, A.; Diaz-Ortiz, A.; Moreno, A. *Chem. Soc. Rev.* **2005**, *34*, 164 (g) Saraev, V. E.; Desenko, S. M.; Chernenko, V. N.; Shishkina, S. V.; Shishkin O. V.; Kobzar, K. M.; Kappe C. O. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1691-1694.

⁸² Pesquisa na *web of Science* com as palavras-chave “Microwave and Organic synthesis” acessado em **12/10/2017**

envolvendo irradiação de microondas podemos destacar reações de N-acilações, alquilações, cicloadições, esterificações, reações de redução, reações de oxidação, síntese de heterocíclicos, reações de Mitsunobu, reações multicomponentes, reações envolvendo reagentes organometálicos, reações de polimerização e também reações envolvendo biocatalisadores.⁸³

68

1.2.7 Efeito das microondas

Ao longo dos últimos 30 anos, houve um intenso debate em torno dos efeitos causados pelas microondas. O debate consiste na discussão se o efeito microondas é puramente térmico (efeito específico) ou está associado a fatores cinéticos (efeitos não térmicos). O fator cinético ainda é muito pouco divulgado pela comunidade científica. Muitos autores concordam que a energia das microondas é insuficiente para clivar ligações químicas e, portanto, não sendo suficientes para induzir moléculas a sofrerem reações químicas. Contudo, ainda há dúvida pela comunidade científica sobre os efeitos não térmicos das microondas.⁸⁴

Segundo Oliver Kappe, os efeitos não térmicos foram postulados como resultado da ação direta do campo eletromagnético sobre as moléculas, intermediários ou mesmos estados de transição. O campo elétrico pode afetar a orientação das moléculas com momento dipolar diferente de zero, assim, alterando o fator pré-exponencial **A** da equação de Arrhenius $k = Ae^{-E_a/RT}$. Esse fator descreve a mobilidade molecular, o qual é dependente da frequência de vibração das moléculas. Desta forma, como as microondas induzem um aumento nas vibrações moleculares supõe que o fator **A** é alterado levando a alteração da cinética da reação. Além disso, um efeito semelhante foi proposto, no qual a polaridade aumenta do estado inicial para o

⁸³ Lidstrom, P.; Tierney, J.; Bernard Wathey, B.; Westman, J. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 57, 9225-9283

⁸⁴ (a) Kappe, C. O. *Angew. Chem.* **2004**, 116, 6408 (b) Kappe, C. O.; Stadler, A.; Dallinger, A. *Microwaves in Organic and Medicinal Chemistry*, 2nd ed. Wiley-VCH, Weinheim, **2012**, 2, 9-39

estado de transição, resultando no aumento da reatividade do sistema reacional pela diminuição da energia de ativação.^{65, 85} Já os efeitos específicos das microondas são causados pela interação de campos magnéticos alternados com os dipolos permanentes ou induzidos da molécula, levando à movimentos de rotação e de translação. O efeito específico depende de dois fatores, o primeiro fator remete-se a permissividade relativa ou rotação de dipolo (Σ') que é a capacidade de polarização das moléculas.

Já o segundo fator remete-se à perda dielétrica (Σ'') que é a capacidade que a substância tem de converter a energia recebida pelas microondas em calor. Assim, a razão entre Σ''/Σ' indica a capacidade de uma amostra converter a radiação eletromagnética recebida em calor e, como o campo elétrico alterna-se ao longo do tempo numa velocidade de $4,9 \times 10^9$ vezes por segundo com uma frequência de 2,45 GHz, isso proporciona uma elevação da energia rotacional da molécula, que libera essa energia na forma de calor. Além disso, a energia rotacional causa pontos de superaquecimentos conhecidos como hotspots, os quais não são alcançados em aquecimentos convencionais (Figura 9).⁶⁹ Os hotspots podem ser explicados pelo tempo de relaxamento t da molécula. Esse tempo é definido como tempo necessário que uma molécula leva para retornar a 36,8% do seu estado inicial após interagir com campo elétrico. Além disso, o tempo de relaxamento depende da temperatura e diminui à medida que a temperatura aumenta.⁸⁶

⁸⁵ (a) Kappe, C. O. *Angew. Chem.* **2013**, 52, 2-7 (b) Perreux, L.; Loupy, A. *Microwaves in Organic Synthesis*, 2nd ed. Wiley-VCH, Weinheim. **2006**, Chap. 4, 134-218. (c) Petit, A. *Microwaves in Organic Synthesis*, 3rd ed. Wiley-VCH, Weinheim, **2013**, Chap. 4, 127-208. (d) Kappe, O. C. *Angew. Chem.* **2004**, 116, 6408. (e) Strauss, C. R.; Rooney, W. D.; *Green Chem.* **2010**, 12, 1340-1344. (f) Glasnov, T. N.; Kappe, C. O. *Eur. J. Chem.* **2011**, 17, 11956-11968. (g) Gutmann, B.; Schwan, M. A.; Reichart, B.; Gspan, C.; Hofer, F.; Kappe, C. O. *Angew. Chem.* **2011**, 123, 7778-7782

⁸⁶ Kappe, O. C.; Pieber, B.; Dallinger, D. *Angew. Chem.* **2013**, 52, 1088-1094

Figura 9: (A) Aquecimento convencional (B) Aquecimento por microondas.

1.2.8 Reações sob irradiação de microondas na ausência de solvente

Recentemente, houve um aumento expressivo no número de publicações envolvendo reações por irradiação de microondas na ausência de solvente. As reações conduzidas por essa metodologia vêm demonstrando muitas vantagens tais como: melhores rendimentos, redução na formação de subprodutos e principalmente na redução do tempo de reação.

Algumas reações clássicas como a reação de Wittig-Horner⁸⁷ e adições de Michael⁸⁸ foram realizadas com sucesso na ausência de solvente e sob irradiação de microondas em ótimos rendimentos. As reações realizadas na ausência de solvente são mais fáceis de manusear, apresentam alta reatividade além de serem mais seguras, uma vez que nenhum solvente inflamável está envolvido na reação.

Entretanto, trabalhos envolvendo a síntese de organocalcogênicos sob a ação de microondas foi muito pouco explorada até o atual momento. Em busca recente na literatura com as palavras chaves (Tellurium e Microwave) encontramos poucos trabalhos publicados na área (gráfico 2).⁸⁹ Além disso, não encontramos nenhum trabalho, até meados de 2013, início do

⁸⁷ Spinella, A.; Fortunati, T.; Soriente, A.; *Synlett.* **1997**, 93-94

⁸⁸ Brien, O.; Denton, M. R.; Ley, V. S. *Synthesis.* **2011**, 1157

⁸⁹ Pesquisa na *web of Science* com as palavras chave “Tellurium and Microwave” acessado em **19/01/2018**

doutorado, relacionado à síntese de compostos hipervalentes de telúrio utilizando esse tipo de metodologia. Isso nos motivou a explorar essa área da química, tanto nos aspectos sintéticos e mecanísticos, quanto nos aspectos de atividade biológica que serão abordados nessa tese, desenvolvendo uma metodologia mais eficiente e ambientalmente amigável e de suma importância na síntese orgânica atualmente.

Gráfico 2: Pesquisa na web of Science utilizando as palavras-chave “Tellurium and Microwave.”

1.3 Resultados e discussões

1.3.1 Adição eletrofílica de trihaletos de organitелúrio a alquinos e a álcoois propargílicos.

As organoteluranas foram preparadas pela reação de adição de tricloreto de organitелúrio a alcinos, as quais apresentam-se como intermediários versáteis em síntese orgânica. A obtenção desses compostos foi estudada em nosso laboratório algum tempo atrás. Porém, os resultados obtidos pelo grupo apresentam algumas inconsistências, principalmente nas reações envolvendo álcoois propargílicos. Diante disso, resolvemos estudar de forma sistemática a preparação desses compostos por duas metodologias. Na primeira utilizou-se a metodologia já descrita em literatura, no qual as organoteluranas foram obtidas através da reação entre os compostos hipervalentes de telúrio e alquinos sob refluxo em benzeno. Esse processo sintético foi denominado nessa tese como metodologia **1**. A reação envolvendo tricloreto de *p*-metoxifenitелúrio e alquinos ocorre de forma régio e estereosseletiva e os dicloreto vinílicos correspondentes, de estereoquímica *Z* proveniente de uma adição *syn*, foram obtidos em bons rendimentos (Esquema 11). Os deslocamentos químicos dos prótons vinílicos dos compostos 28 e 29 foram confrontados com dados de literatura para determinação dos regioisômeros (Tabela 1).⁹⁰

⁹⁰ (a) Comasseto, J. V.; Stefani, H.; Chieffi, A.; Zukerman-schpector, *J. Organometallics*. **1991**, 10, 845
(b) Stefani, H. A.; Petraghani, N.; Zukerman-Schpector, J.; Dornelles, L.; Silva, D. O.; Braga, A. L. *Organomet. Che.* **1998**, 56, 127 (c) Zeni, G.; Chieffi, A.; Cunha, R. L. O. R.; Comasseto, J. V. *Organometallics*. **1999**, 18, 803

Esquema 11: Adição de tricloreto de *p*-metoxifeniltelúrio a alquino.

Tabela 1: Deslocamento químico do próton vinílico dos compostos 28 e 29.

PRODUTOS	DESLOCAMENTO QUÍMICO (ppm)	ADIÇÃO
28	7,77	<i>Syn</i>
29	7,43	<i>Syn</i>

Já as reações envolvendo a adição de tricloreto de *p*-metoxifeniltelúrio a álcoois propargílicos apresentaram resultados diferentes daqueles encontrados na literatura. Segundo os dados de literatura, o produto formado é um oxicloreto, no qual ocorre a formação de íon telurônio seguido de um ataque nucleofílico do íon cloreto de forma *anti*, (Esquema 12). Entretanto, os resultados obtidos utilizando as mesmas metodologias mostraram a formação de outros compostos, nos quais a porção alcoólica se manteve intacta (Esquema 13).

Esquema 12: Mecanismo proposto para adição de forma *anti* do tricloreto de *p*-metoxifeniltelúrio a alquinois.

Esquema 13: Adição de tricloreto de *p*-metoxifeniltelúrio a 1-etinilciclohexanol.

O composto **32** foi caracterizado por análises de RMN de ^1H , ^{13}C , ^{125}Te , infravermelho e difração de raios X. Segundo os dados obtidos pelo espectro de RMN de ^1H , podemos atribuir sinais na região de prótons alifáticos referentes à porção ciclohexila da molécula, de 1,25 ppm a 2,47 ppm. Além disso, observamos dois simpletos, um em 3,90 ppm integrando para 3H referentes ao grupo CH_3 da metoxila e outro em 6,45 ppm atribuído ao próton vinílico. Além do mais, observamos sinais em 7,12 e 8,28 ppm integrando para 4H, característicos de anel aromático *para* substituído (Figura 10).

Figura 10: Espectro de RMN de ^1H em CDCl_3 do composto **32**.

Já para o espectro de RMN de ^{125}Te do composto **32** observamos um sinal com deslocamento químico de 966,22 ppm em CDCl_3 (Figura 11).

Figura 11: Espectro de RMN de ^{125}Te do composto **32**.

O composto **32** foi analisado por espectroscopia no infravermelho e observamos uma banda de absorção fina e de média intensidade em 3488 cm^{-1} , característica de álcool terciário, evidenciando que a função álcool foi preservada durante a reação, mostrando que não houve ciclização para o correspondente oxitelureto, conforme descrito em literatura (Figura 12).

Figura 12: Espectro de infravermelho do composto 32

O composto **32** foi obtido na forma de mono cristal, sendo possível submetê-lo à técnica de difração de raios X para determinar a stereoquímica do composto (Figura 13).

Figura 13: Projeção do composto **32**, obtido por análise dos dados de difração de raios-X.

A partir dos dados de difração de raios X do composto 32, observamos que esse composto está descrito de forma independente e apresenta valores diferentes para $a \neq b \neq c$ e $\alpha = \gamma = 90^\circ \neq \beta$ na célula unitária, desta forma, classificada como monoclinica. A análise dos dados obtidos por raios X corroborou os dados de RMN de ^1H , ^{13}C e infravermelho, pois na estrutura molecular desse composto não se observou a formação do oxicloreto,

apenas as interações por ligações de hidrogênio entre os hidrogênios (-OH) e os átomos de cloro (Figura 14).

Figura 14: Projeção do composto **32** mostrando suas interações por ligações de hidrogênio na célula unitária.⁹¹

Em seguida, iremos abordar a síntese dos demais exemplos obtidos, via metodologia 1. Como os reagentes de partida apresentam funções químicas similares, vamos discutir os resultados pertinentes e os demais resultados serão colocados em anexo.

Esquema 14: Adição de *p*-metoxifeniltelúrio a 1-etinilciclopentanol.

O composto **33** obtido via metodologia 1, teve sua estrutura elucidada utilizando espectroscopia de RMN de ^1H , ^{13}C , ^{125}Te , infravermelho e por difração de raios X. Segundo os dados obtidos no espectro de RMN de ^1H , podemos atribuir os sinais na

⁹¹ Experimento realizado no laboratório de difratometria de raios X de monocristal (LabDRXM) do departamento de química da Universidade Federal do Paraná.

região de hidrogênios alifáticos, referente à porção ciclopentila. Essa região apresenta dois multipletos, sendo um deles, com deslocamento químico que vai de 1,88 a 2,07 ppm e outro que vai de 2,45 a 2,60 ppm. Já o singlete em 3,89, ppm integrando para 3 hidrogênios, refere-se à porção da metoxila. O singlete em 6,43 ppm pode ser atribuído ao próton vinílico e os sinais na região de hidrogênios aromáticos são característicos de anel *para* substituído (Figura 15).

Figura 15: Espectro de RMN de ^1H em CDCl_3 do composto **33**.

De maneira semelhante ao que foi descrito para o composto **32** observamos o mesmo tipo de acoplamento $^{125}\text{Te}-^{13}\text{C}$ no espectro de RMN de ^{13}C para o composto **33**, sendo possível observar o acoplamento $^{125}\text{Te}-^{13}\text{C}$ ($J^I = 39$ Hz), referente ao carbono vinílico em 118,37 ppm e também um acoplamento *ipso* $^{125}\text{Te}-^{13}\text{C}$ ($J^I = 208$ Hz) em 124,93 ppm (Figura 16). Já o espectro de RMN de ^{125}Te do composto **33** apresentou um deslocamento químico de 957,13 ppm (Figura 17).

Figura 16: Espectro de RMN de ¹³C em CDCl₃ do composto 33.

Figura 17: Espectro de RMN de ¹²⁵Te em CDCl₃ do composto 33.

Esquema 15: Adição de tricloreto de *p*-metoxifeniltelúrio à 2-metilbut-3-in-2-ol.

O composto **34** foi obtido em rendimento próximo ao do composto **33** e os dados obtidos no espectro de RMN de ^1H , apresentam sinais na região de hidrogênios alifáticos e dizem respeito ao simpleto em 1,65 ppm, integrando para 6H, referente às duas metilas ligadas ao carbono carbinólico. O simpleto em 3,86 ppm, integrando para 3H refere-se à metoxila. Na região de hidrogênios aromáticos há um sistema AA'BB' característico de anel *para* substituído (Figura 18). Os sinais de RMN de ^{13}C apresentam sinais semelhantes aos demais exemplos obtidos, isto é, apresentam sinais de carbono carbinólico, vinílico, alquílicos e aromáticos os quais serão colocados em anexo.

Figura 18: Espectro de RMN de ^1H em DMSO- d_6 referente ao composto **34**.

Esquema 16: Adição de *p*-metoxifeniltelúrio a but-3-in-ol.

Para o composto **35** observamos um duplete com constante de acoplamento de 6,5 Hz e deslocamento químico de 1,71 ppm integrando para 3H, referentes ao grupo metila conectado ao carbono carbinólico. Outro duplete com constante de acoplamento de 4,3 Hz em 3,42 ppm integrando para 1H referente ao hidrogênio conectado ao oxigênio da porção alcóolica. Além disso, observamos um quadruplo duplo duplete integrando para 1H, referente ao hidrogênio conectado ao carbono carbinólico, com deslocamento químico de 5,23 ppm e que acoplam com os hidrogênios vizinhos com valores de constantes de acoplamento de 6,5 Hz, com os hidrogênios da porção metila 4,3 Hz, com o hidrogênio ligado ao oxigênio do álcool e de 2,2 Hz, referente ao acoplamento com o próton vinílico, que apresenta deslocamento químico de 6,44 ppm (Figura 19).

Figura 19: Espectro de RMN de ^1H em CDCl_3 do composto **35**.

A metodologia 1 não é considerada “ambientalmente amigável”, devido ao uso de solventes nocivos. Desta forma, uma nova metodologia foi desenvolvida utilizando irradiação por microondas, na ausência de solventes, tornando essas reações mais atrativas. Esse processo será denominado como metodologia 2. Além disso, essa metodologia se mostrou mais eficiente, pois observamos maiores rendimentos em todos os exemplos testados, conforme será discutido no item 1.3.2.

1.3.2 Preparação dos compostos de telúrio (IV) por irradiação de microondas.

Nas últimas décadas, o uso da irradiação de microondas em reações orgânicas cresceu extensivamente devido à necessidade de se obter processos mais eficientes e limpos. Houve um crescente número de trabalhos publicados utilizando essa técnica nos últimos anos. Diversos grupos de pesquisa têm demonstrado grande interesse em utilizar o aquecimento por microondas em muitas reações orgânicas. Como já foi discutido anteriormente o aquecimento por microondas proporciona redução no tempo de reação e em muitos casos rendimentos superiores quando comparados com os obtidos por aquecimento convencional.⁹² Em vista disso, utilizamos essa técnica para a preparação dos compostos de telúrio IV descritos nesta tese. Os resultados obtidos estão mostrados na tabela 3.

Esquema 17: Síntese de compostos de telúrio IV, promovida por irradiação de microondas.

⁹² Kappe, O.C.; Doris Dallinger, D.; Murphree, S. “*Practical Microwave Synthesis for Organic Chemists*, WILEY-VCH Verlag GmbH, 2009

Tabela 2: Comparação dos resultados obtidos por aquecimento convencional e por irradiação de microondas.

Produto	Método	Tempo de Reação	Rend %
a	8 h	63
	b	15 min	79
a	8 h	58
	b	15 min	72
a	10 h	55
	b	15 min	68
a	6 h	60
	b	15 min	85
a	8 h	63
	b	15 min	79
a	8 h	74
	b	10 min	82
a	10 h	75
	b	10 min	78

Condições: **(a)** refluxo, solvente benzeno, metodologia 1. **(b)** irradiação de microondas na ausência de solvente, metodologia 2. t = tempo, T = temperatura e Rend = Rendimento.

Segundo os dados obtidos, observamos uma redução considerável do tempo de reação quando o sistema reacional foi irradiado por microondas, condições **b**. A reação apresentou rendimentos maiores em todos os casos quando comparado com os valores obtidos sob as condições da metodologia 1. Uma possível explicação para o fato observado, é o efeito não

térmico de microondas. Pois esse efeito promove o alinhamento das espécies carregadas nos estados de transição com o campo elétrico das ondas eletromagnéticas, que podem ser justificados pelo decréscimo do ΔG de ativação no estado de transição. Outro fator considerável são as colisões entre as moléculas devido às oscilações geradas pelo campo elétrico das ondas eletromagnéticas.^{93,94}

⁹² Herrero, M. A.; Kremsner, J. M.; Kappe, C.O. *J.org. Chem.* **2008**, 73, 36

⁹⁴ (a) Sugamura, K.; Keaney, J. F. *Free Rad. Biol. Med.* **2011**, 51, 978 b) Houstis, N.; Rosen, E. D.; Lander, E. S. *Nature*. **2006**, 440, 944

1.4 Conclusões

À partir dos resultados obtidos, no decorrer deste trabalho, podemos concluir que foi possível desenvolver uma metodologia ambientalmente amigável, através de irradiação de microondas na ausência de solventes orgânicos. Essa metodologia se mostrou mais eficiente quando comparada às metodologias convencionais, pois em todos os exemplos testados observamos melhores rendimentos e redução nos tempos de reação.

Além disso, ficou constatado, por análises de RMN de ^1H , ^{13}C , ^{125}Te , espectroscopia no infravermelho e por difração de raios-X que a reação entre tricloreto de *p*-metoxifeniltelúrio e alquinoís leva à formação de hidroxí organoteluranas, contrariando os resultados da literatura. Além do mais, a estereoquímica da reação é governada pela natureza dos reagentes, pois quando utilizamos alquinoís, o produto da reação apresentou isomeria *E*, entretanto, quando se utilizam alquinos observamos a formação de isômeros *Z*, devido aos diferentes mecanismos envolvidos nas reações.

2. Capítulo II

2.1 Objetivos

Desenvolver uma nova sonda fluorescente baseada em organoteluranas capaz de detectar tióis e desvendar o mecanismo associado a essa reação através de estudos por espectroscopia de RMN, espectrometria de massas e por estudos *in silico*.

2.2 Introdução

2.2.1 Luminescência

A luminescência é o fenômeno de emissão de radiação eletromagnética em forma de luz promovida por uma substância em um estado eletrônico excitado. Esse fenômeno é dividido em duas categorias, fluorescência e fosforescência, que diferem entre si pela natureza do estado excitado. Na fluorescência não observamos o cruzamento intersistemas, assim, o retorno do elétron do estado excitado para o estado fundamental é permitido por spin, desta forma, a emissão de energia em forma de fóton ocorre rapidamente. Essas emissões acontecem em uma taxa de (10^{-8} s^{-1}) e apresentam tempos de meia vida na ordem de 10 ns. Entretanto, quando acontece o cruzamento intersistemas, o elétron é excitado para um estado tripleto, assim, o retorno desse elétron para o estado fundamental é proibida por spin provocando alterações nas taxas de emissão e no tempo de vida que variam, respectivamente, entre (10^3 a 1 s^{-1}) e (1 ms a 1 s), (Figura 20).

Figura 20: Diagrama esquemático de um arranjo de spin nos orbitais moleculares para o estado fundamental e para os estados excitados singlete e tripleto.

2.2.2 Fluorescência

A fluorescência é um fenômeno luminescente e foi observado pela primeira vez pelo médico espanhol Nicolas Monardes, em 1565. Segundo Monardes, uma espécie de madeira oriunda do México que quando submetida à infusão fornecia um extrato que emitia cor azul. Esse era um método para identificar uma possível falsificação desse tipo de madeira, pois caso o extrato aquoso não emitisse essa cor a madeira era considerada falsificada. Entretanto, a etimologia do termo fluorescência só foi descrita em meados do século XIX por George Gabriel Stokes.

Em 1852, Stokes publicou seu famoso trabalho intitulado “*On the refrangibility of light*” onde descreveu que vários compostos orgânicos e inorgânicos emitem luz após serem expostos a certos comprimentos de onda. Em um dos seus experimentos, segundo Stokes, quando uma solução de sulfato de quina é exposta à luz visível a solução permanece inalterada, porém ao ajustar para a faixa do comprimento de onda próximo ao violeta observa-se uma intensa luminosidade de cor azul. Após essa observação Stokes escreveu o seguinte: “Foi certamente uma visão curiosa ver o tubo instantaneamente acender quando mergulhado nos raios invisíveis, isto era literalmente a escuridão visível”. Esta experiência forneceu evidências convincentes de que houve absorção de luz seguida de emissão de luz. Stokes afirmou que o comprimento de onda da luz emitida é sempre mais longo do que o da luz excitante. Esta afirmação tornou-se mais tarde a famosa lei de Stokes conhecida também como desvio de Stokes.⁹⁵

⁹⁵ Stokes, G. G. *Phil. Trans.* **1852**, 142 , 463-562

2.2.3 Diferenças entre fluorescência e fosforescência

A fluorescência é o fenômeno de emissão de luz que ocorre quando uma população de moléculas retorna do estado excitado para o estado fundamental (S_n-S_0). Entretanto, o retorno do estado excitado para o estado fundamental pode ocorrer por outras vias diferentes da fluorescência, como por exemplo, processos de relaxamento sem emissão de radiação que acontecem numa taxa que varia entre (10^{-13} a 10^{-11} s $^{-1}$). Esse processo ocorre através da conversão de energia dos níveis vibracionais de estados eletrônicos de mesma multiplicidade (S_n) até atingir o primeiro nível vibracional do estado excitado singlete de menor energia (S_1), processo conhecido como cruzamento interno (CI).

Outro processo de desativação do estado excitado ocorre pelo cruzamento intersistemas (CIS), fenômeno responsável pela transição de singlete para tripleto (S_n-T_n), seguido de emissão de radiação que varia entre 10^{-4} a 10^1 s. Adicionalmente, as energias dos estados excitados tripletos são relativamente menores que a dos singletos; conseqüentemente, a banda de emissão fosforescente ocorre em região espectral de menor energia, isto é, em maior comprimento de onda. O diagrama de Jablonski é um excelente modelo para exemplificar os processos de ativação e desativação dos estados excitados citados acima (Figura 21).

Figura 21: Diagrama de Jablonski adaptado. (A) Absorção de fóton, (S_0) estado fundamental, (S_n) estado excitado singleto, (S_1) primeiro estado excitado singleto, (RV) relaxamento vibracional, (CI) cruzamento interno, (CIS) cruzamento intersistemas, (T_n) estado excitado tripleto.

Além do mais, quando a molécula está em um estado excitado ela pode emitir energia na forma de fluorescência ou fosforescência, assim como sofrer outros processos não radiativos, como transferência de carga, mudança conformacional, transformações fotoquímicas, dentre outras transformações (Figura 22).

Figura 22: Principais vias de emissão de energia de uma molécula excitada.

2.2.4 Fatores que afetam a fluorescência

As propriedades fotofísicas das moléculas dependem de vários fatores, como por exemplo, as funções químicas presentes na estrutura molecular, solventes, pH, temperatura e planaridade. Além disso, a molécula precisa ter uma estrutura apropriada e estar em um meio

que favoreça a desativação radiativa (S_1-S_0); esses dois fatores contribuem de maneira significativa na eficiência quântica fluorescente (f). Essa propriedade é a razão entre o número de fótons emitidos por fluorescência e o número de fótons absorvidos. Posto que seja difícil prever teoricamente se uma molécula exibirá fluorescência ou não, existem algumas propriedades presentes nas mesmas que podem indicar se ela será fluorescente. As moléculas mais rígidas, planas e ricas em elétrons tem grande potencial de apresentar fluorescência, devido à sua maior interação e conjugação eletrônica como por exemplo a cumarina, fluoresceína, rodamina, Bodipy-Tr, quinina entre outras (Figura 23).⁹⁶

Figura 23: Moléculas com propriedades fluorescentes.

A presença de grupos substituintes na molécula tem papel importante nas propriedades fotoquímicas, pois afetam tanto a intensidade quanto o tipo de luminescência. Os grupos ativadores como grupos “hidroxi” ($-OH$), “metoxi” ($-OR$), “amino” ($-NR_2$) e grupos desativantes como cetônicos ($-C=O$) carboxílicos ($-COOH$) e halogênios ($-X$) favorecem o deslocamento dos máximos de absorção e emissão de fluorescência para maiores comprimentos

⁹⁶ Valeur, B.; Berberan-Santos, M. Nuno. *Molecular Fluorescence principles and applications*. WILEY-VCH Weinheim, Germany, 2012

de onda, devido a maior polarização da molécula. Entretanto, segundo Crouch, em alguns casos, os grupos desativantes favorecem o cruzamento intersistemas, isto é, alteram a multiplicidade da população excitada de simpleto para tripleto (S1-Tn), diminuindo a fluorescência.⁹⁷

Além disso, outros fatores podem influenciar nos processos fotoquímicos, sendo variações na temperatura, pH, solvente e a presença de outras espécies fatores essenciais que podem contribuir de forma substancial nas características luminescentes de um composto (Figura 24). A elevação da temperatura proporciona um aumento nos processos de relaxamento vibracional (CI), favorecendo a desativação do estado excitado.

Já em relação ao solvente utilizado, este pode interferir na viscosidade e polaridade, que afetam de forma significativa a luminescência de um composto. Por exemplo, o aumento da viscosidade é um fator que leva à diminuição da taxa de colisões moleculares. Já a polaridade e o caráter prótico do solvente podem afetar a energia do estado excitado.⁹⁶⁻⁹⁷ Nas transições $\pi-\pi^*$ a molécula apresenta maior polaridade em relação ao seu estado fundamental. Assim, quando aumentamos o caráter polar ou prótico do solvente, esses se reorientam em torno da molécula excitada acarretando uma redução da energia do estado excitado, causando um efeito batocrômico, isto é, a molécula emite fluorescência com comprimento de ondas maiores. Entretanto, quando diminuimos a polaridade do solvente observamos um efeito hipsocrômico, devido à menor estabilização do estado excitado da molécula pelo solvente. Outro fator importante é o pH, pois o mesmo causa um efeito relevante na fluorescência, pois a mesma molécula pode apresentar bandas de absorção e emissão diferentes quando protonadas ou não protonadas, devido à mudança de polarização da mesma.⁹⁷

⁹⁷ Ingle, J. D.; Crouch, S. R. *Spectrochemical Analysis*, 6th ed, United States, **1988**

Figura 24: Principais parâmetros que influenciam na emissão de fluorescência.

2.2.5 Fenômenos de supressão de fluorescência PET e FRET

A fluorescência pode ser suprimida por diferentes mecanismos, dentre eles, reações no estado excitado, rearranjos moleculares, transferência de energia, formação de complexos no estado fundamental e supressão colisional. O mecanismo de supressão varia de acordo com o par fluoróforo (receptor de elétrons) –supressor (doador de elétrons). A supressão por halogênios e átomos pesados, como por exemplo átomos de Se ou Te, ocorrem através dos processos de acoplamento spin-órbita ou pelo cruzamento intersistemas do estado singlete para o estado tripleto.⁹⁷ Devido a essas propriedades, nos últimos anos uma série de sondas fluorescentes de diversas classes vem sendo empregadas com o intuito de detectar espécies reativas de oxigênio ROS, pois essas espécies estão relacionadas a patologias específicas como

o câncer,¹³ infecções, aterosclerose e o envelhecimento.⁹⁸ Muitas dessas sondas são baseadas no efeito “*off-on*” modulados pelo processo de transferência eletrônica fotoinduzida (PET, “*Photoinduced Electron Transfer*”).⁹⁹ Átomos de calcogênio como selênio e telúrio, quando inseridos nos núcleos cromofóricos podem promover um *quenching* de fluorescência (*off*) através da injeção de elétrons ao sistema conjugado promovido pelo efeito PET. Por outro lado, a oxidação desses núcleos por espécies endógenas, como ROS, levam aos correspondentes calcogenóxidos que inibem o processo PET, levando a emissão de fluorescência.

No efeito PET o orbital não ligante é geralmente mais energético do que o orbital HOMO do receptor, o qual pode transferir um elétron para esse orbital no momento da excitação. Essa transferência compete de modo favorável com o decaimento radiativo do elétron excitado; desta maneira, o elétron do orbital LUMO não consegue retornar ao seu estado fundamental, ocasionando supressão de fluorescência. Entretanto, quando o calcogênio é oxidado a seu correspondente calcogenóxido ocorre inibição do processo PET e a emissão de fluorescência é restabelecida (Figura 25).

⁹⁸ (a) Sugamura, K.; Keaney, J. F. *Free Rad. Biol. Med.* **2011**, *51*, 978; (b) Houstis, N.; Rosen, E. D.; Lander, E. *S. Nature.* **2006**, *440*, 944

⁹⁹ (a) Kavarnos, G., *Fundamentals of Photoinduced Electron Transfer*, VCH Publisher, New York, NY, EUA, **1993**; (b) Freemantle, M. *Chem. Eng. News Archive.* **1998**, *76*, 35

Figura 25: Mecanismo de transferência eletrônica fotoinduzida PET.

Outro processo de supressão de fluorescência é o sistema FRET (*fluorescence resonance energy transfer*). O efeito FRET é um mecanismo que descreve a transferência de energia entre dois cromóforos, onde o doador, inicialmente no estado excitado, realiza uma transferência de energia não radiativa para um receptor através de uma interação dipolo-dipolo. Esse efeito é influenciado por alguns fatores, dentre eles, a distância entre doador e receptor, extensão da sobreposição espectral entre a emissão do doador e a absorção do receptor, rendimento quântico do doador e a orientação relativa do dipolo de transição do doador e do receptor (Figura 26).

Figura 26: Sobreposição espectral para o sistema FRET.

Nos últimos anos, observou-se um aumento no desenvolvimento de novas sondas fluorescentes. Entre eles, os compostos heterocíclicos vêm se destacando, pois os heteroátomos podem proporcionar maior polarização nas moléculas fluorescentes. Entre essas moléculas, as cumarinas vêm se destacando devido à sua elevada fluorescência no UV-visível, na região do azul, sendo amplamente utilizadas em dispositivos ópticos devido a sua fotoestabilidade.¹⁰⁰ Diante desses fatos, iremos discorrer em seguida sobre a síntese e aplicação de cumarinas como sensores fluorescentes.

2.2.6 Cumarinas suas propriedades e aplicações

As cumarinas pertencem à classe das flavonas e podem ser encontradas em diversos tipos de plantas. O primeiro derivado cumarínico foi isolado das sementes de cumaru *Coumarona odorataem* por Vogel no início do século XIX (Figura 27).¹⁰¹

Figura 27: Estrutura do núcleo cumarínico.

A cumarina e seus derivados apresentam diversas atividades biológicas e farmacológicas como atividade antitumoral, antimicrobial, anticoagulante, antiinflamatória, antioxidanteantiviral, anticancerígena e anti-hipertensiva.¹⁰² Muitos derivados desse composto têm sido sintetizados desde o início do século XIX, através de diferentes métodos. Dentre eles,

¹⁰⁰ Leaver, I., *Dyes and Pigments*. **1984**, 5, 109-144

¹⁰¹ Vogel, A., *Annalen der Physik*. **1820**, 64, 161-66

¹⁰² Sethna, S., *Chem. Rev.* **1945**, 36, 1-62

podemos destacar os métodos de Perkin,¹⁰³ Knoevenagel,¹⁰⁴ Reformatsky,¹⁰⁵ Wittig¹⁰⁶ e Pechmann.¹⁰⁷ A metodologia empregada por Pechmann e Duisberg, a qual consiste na condensação de fenóis com β -cetoésteres na presença de ácido sulfúrico, desempenhou papel importante no avanço sintético dos derivados de cumarina, pois permitiu a síntese de cumarinas com diferentes substituintes no anel da pirona (Esquema 18).

Esquema 18: Condensação de Pechmann-Duisberg consiste na reação de fenóis com β -cetoésteres na presença de catalisador ácido sob aquecimento.

Em 2010, Ranjith e colaboradores desenvolveram diferentes derivados de cumarinas fluorescentes. Nesse estudo os autores mostraram que pequenas modificações no núcleo cumarínico podem levar a desvios batocrômicos na ordem de 160 nm.¹⁰⁸ Outro fator muito importante, está relacionado ao tipo de substituinte conectado ao núcleo cumarínico, pois grupos doadores de elétrons causam um aumento de fluorescência, enquanto que substituintes retiradores de elétrons causam a supressão de fluorescência, devido a menor transferência de carga interna entre doador e receptor na molécula (Figura 28).

¹⁰³ Johnson, J. R., *Organic Reactions*, John Wiley & Sons: New York, EUA. **1942**, 1, 210-285

¹⁰⁴ Jones, G., *Organic Reactions*, John Wiley & Sons: New York, EUA. **1967**, 15, 204-599

¹⁰⁵ Shriner, R. L., *Organic Reactions*, John Wiley & Sons: New York, EUA. **1942**, 1, 1-37

¹⁰⁶ Yavari, I.; Hekmat-Shoar, R.; Zonousi, A., *Tet. Lett.* **1998**, 39, 2391-2392

¹⁰⁷ Pechmann, H. V., Duisberg, C., *Ber. Deutsch Chem. Ges.* **1883**, 16, 2119-2128

¹⁰⁸ Ranjith, C.; Vijaya, K. K.; Praveen, V. K.; Kumar, N. S. *Spectrochimica Acta Part A*. **2010**, 75, 1610-1616

Figura 28: Núcleos cumarínicos funcionalizados e seus respectivos valores de absorção e emissão em nm.

2.2.7 Sensores fluorescentes baseados no núcleo cumarínico.

Diante das propriedades fluorescentes encontradas nas cumarinas pesquisadores chineses desenvolveram recentemente um sensor fluorescente baseado em seleno-cumarinas. Essa sonda quando submetida a um agente oxidante específico leva à formação de selenóxidos, que são intermediários sintéticos versáteis devido a sua instabilidade. Os selenóxidos que possuem hidrogênio na posição beta sofrem uma eliminação *syn* de selenóxido, levando à formação da olefina **47** e do ácido selenínico **48** (Esquema 19A). Dessa maneira, a sonda fluorescente **51** foi desenvolvida baseada nas propriedades redox do átomo de selênio, que apresentou seletividade frente ao oxidante HOCl (Esquema 19B).¹⁰⁹

¹⁰⁹ Li, G.; Zhu, D.; Liu, Q.; Xue, L.; Jiang, H. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2002-2005

Esquema 19: (A) Proposta de mecanismo de eliminação via beta eliminação de selenóxido. (B)

Sonda fluorescente sensível a HOCl/OCl⁻.

O composto **51** foi testado como sonda fluorescente, “*in vitro*”, em células de macrófagos para averiguar sua eficiência na detecção de HOCl, em sistemas mais complexos. Os macrófagos foram tratados com lipopolissacarídeos (PLS) para induzir a produção de ROS, nas células e após a incubação do meio celular com a sonda, observou-se uma intensificação na fluorescência, devido ao processo de oxidação do selênio à selenóxido pelo HClO, seguido de reação de eliminação *syn* do selenóxido (Figura 29).

Figura 29: Imagem confocal de fluorescência do tratamento de células de macrófago RAW 264,7 incubadas com o composto **51** e tratadas com LPS que é responsável pela indução de ROS intracelular (ClO^-).

Recentemente, observamos um grande interesse dos pesquisadores em estudar sondas fluorescentes, principalmente, as que contém átomos de selênio e telúrio em sua estrutura, pois essas apresentam altíssima seletividade à agentes oxidantes, que desta maneira podem ser aplicadas em estudos de detecção de ROS e RNS. Um exemplo de aplicação para essa classe de moléculas é descrito no Esquema 20, no qual o composto **52** tem potencial de mimetizar a atividade da glutathione peroxidase se transformando no composto **53**.

Esquema 20: Mecanismo proposto para o monitoramento da sonda derivada de teluro-cianínico para o processo redox ONOO^-/GSH .

Desta forma, a inserção de átomos mais pesados como os átomos de selênio e telúrio na estrutura de um determinado fluoróforo, pode modificar os principais processos de desativação do estado excitado singlete na molécula ($S_n \rightarrow S_0$), favorecendo os processos de desativação por vias não radiativas, suprimindo de maneira efetiva o fenômeno de fluorescência. Este processo conhecido como efeito do átomo pesado, também é muitas vezes atribuído ao processo de transferência eletrônica fotoinduzida PET.¹¹⁰ Por outro lado, a oxidação dos organocalcogênios em seus respectivos organocalcogenóxidos leva ao restabelecimento da fluorescência, devido ao bloqueio do efeito PET. Por esse motivo, a preparação de dispositivos capazes de reverter o processo de supressão de fluorescência é de grande relevância, pois podem atuar como agentes fotoquímicos ou como sondas fluorescentes em sistema mais complexos, como os sistemas biológicos. Entretanto, sensores fluorescentes baseados em receptores de tióis foram menos explorados até o momento. Em vista disso, na próxima sessão iremos abordar a importância da detecção de moléculas contendo a função tiol.

2.2.8 Importância na detecção de tióis.

Em pesquisa recente, na literatura, observamos que compostos orgânicos de selênio e telúrio são candidatos promissores na busca por novas sondas moleculares sensíveis a espécies oxidantes endógenas e à processos redox. De forma geral, as sondas fluorescentes contendo calcogênios se baseiam em organoselenetos e organoteluretos, os quais desempenham papel na detecção de entidades oxidantes. Entretanto, não encontramos relatos na literatura sobre a aplicação desse tipo de sonda na detecção de biomoléculas. Por outro lado, compostos hipervalentes de telúrio podem atuar na detecção de tióis, devido à forte tiofilicidade desses compostos. Além disso, os compostos de telúrio (IV) reagem rapidamente com resíduos

¹¹⁰ (a) Kavarnos, G., *Fundamentals of Photoinduced Electron Transfer*, VCH Publisher, New York, NY, EUA, **1993** (b) Freemantle, M. *Chem. Eng. News Archive*. **1998**, 76, 35

sulfidril (-SH) de proteases, levando a inativação das mesmas. É conhecido que muitas moléculas contendo grupos sulfidril desempenham importantes funções no metabolismo, e a super expressão dessas moléculas pode levar a diferentes tipos de doenças, sendo o câncer a enfermidade mais conhecida associada a esse efeito.¹¹²

O metabolismo relacionado a derivados de tio-aminoácidos é de crucial importância na regulação de processos do stress oxidativo em fluidos biológicos, células e tecidos biológicos em geral. Na Figura 30 são apresentados três pares-redox dessa classe de compostos que são de vital importância para sistemas biológicos.

Figura 30: (A) Estrutura de tio-aminoácidos em suas formas reduzidas: glutationa (GSH), homocisteína (HSySH) e cisteína (GySH). (B) Estrutura de tio-aminoácidos em suas formas oxidadas: glutationa dissulfeto (GSS), Homocisteina dissulfeto (HcySS) e cistina (GySS).

Esses compostos partilham equilíbrios em níveis sutis da relação precursor-produto e essa relação é altamente dependente do potencial redox de entidades associadas. Embora todas apresentem, fundamentalmente as mesmas funções químicas (tiol e dissulfeto), seus potenciais de oxidação e redução, respectivamente, lhes garante grande importância na modulação de

processos vitais e muitas desordens estão associadas à sua existência e concentrações relativas. Por exemplo, homocisteína serve como um importante precursor metabólico para a síntese endógena de cisteína (ciclo de transulfuração) e esta por sua vez é o substrato limitante da via de formação da glutathione. Complementarmente, a cisteinilglicina é produzida durante a degradação da glutathione com consequente produção de cisteína no sistema celular.¹¹¹

A função sulfidril (-SH) é considerada a mais reativa que possa haver em células, pois pode sofrer praticamente todos os tipos de transformações químicas relacionadas a processos biológicos, incluindo reações de substituição do grupo SH, adição, eliminação e oxidação, para dar origem a espécies contendo resíduos S-C, S-M (M = metal ou heteroátomo), S-S ou S-O. Como já salientamos, a propriedade mais marcante do grupo SH, que determina sua química e biologia, é a capacidade de sofrer oxidação, diferentemente dos dissulfetos que são muito menos reativos que tióis. No entanto, os dissulfetos contribuem determinantemente para a estrutura terciária e quaternária de proteínas, através de resíduos de cisteína. Os dissulfetos são resistentes a processos de “over” oxidação e sob condições oxidantes brandas são os compostos majoritários, se não os únicos produtos detectáveis da oxidação dos tióis correspondentes.

Os aminoácidos contendo a função tiol, tais como cisteína, cisteinilglicina, glutathione e homocisteína e seus correspondentes dissulfetos simétricos e assimétricos, desempenham papéis de extrema importância no metabolismo e homeostase. Esses aminotióis são responsáveis pelo sistema de defesa antioxidante, o qual protege o sistema biológico de processos nocivos de oxidação. Dessa maneira, concentrações alteradas de tióis em diferentes tecidos e condições estão associadas a algumas condições patológicas determinadas. Muitos estudos têm demonstrado que a medida de concentração de aminotióis em fluidos biológicos consiste em ferramenta de diagnóstico e monitoramento de doenças e desordens metabólicas

¹¹¹ Brosnan, J. T.; da Silva, R.; Brosnan, M. E. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.* **2007**, 10, 52, 5

relacionados ao estresse oxidativo. A determinação das concentrações de homocisteína e cisteína em fluidos biológicos tem sido empregada como ferramenta de diagnóstico clínico dos mais variados tipos de doenças e desordens.¹¹²

Segundo trabalho publicado em 2011, a ocorrência de câncer de mama está relacionada com variações dos níveis saudáveis de vários metabólitos, entre eles, a glutatona e homocisteína.¹¹³ Os autores observaram níveis inferiores de glutatona, cisteína e cisteinilglicina no plasma dos pacientes em comparação à amostras-controle de plasma de voluntários saudáveis. Por outro lado, observaram que os níveis de homocisteína foram mais altos no plasma de pacientes do que no de voluntários saudáveis.¹¹⁴ Os níveis de folato, vitamina B12 e homocisteína também foram investigados em pacientes de câncer cervical que é o câncer de maior ocorrência em mulheres na Índia. Este tipo de câncer tem relação estreita com infecção por HPV de alto risco.¹¹⁵

Devido à importância dos processos redox envolvendo resíduos R-SH e R-SS-R, estudamos a síntese de sensores fluorescentes, baseado em compostos hipervalentes de telúrio, capazes de detectar biomoléculas que possuem resíduos R-SH. Desta forma, visando a aplicação de núcleos cumarínicos como sondas fluorescentes (Figura 31) este trabalho se propõe a estudar o papel dos compostos hipervalentes de telúrio nos fenômenos de ativação e supressão de emissão de fluorescência e utilizá-las em aplicações analíticas e biológicas.

¹¹² (a) Jhee, K. H.; Kruger, W. D. *Antioxid. Redox Signal.* **2005**, 7, 813. (b) Richman, P. G.; Meister, A.J.; *Biol. Chem.* **1975**, 250, 1422. (c) Leberman, M. W.; Wiseman, A. L.; Shi, Z. Z.; Carter, B. Z.; Barrios, Ou, C. N.; Chávez-Barrios, P.; Wang, Y.; Habib, G. M.; Goodman, J. C.; Huang, S. L.; Lebovitz, R. M.; Matzuk, M. M. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **1996**, 93, 7923

¹¹³ Mohammad, N. S.; Yedluri, R.; Addepalli, P.; Gottumukkala, S. R.; Digumarti, R. R.; Kutala, V. K. *Mol. Cell. Biochem.* **2011**, 349, 159

¹¹⁴ Kędzierska, M.; Głowacki, R.; Czernek, U.; Szydłowska-Pazera, K.; Potemski, P.; Piekarski, J.; Jeziorski, A.Olas, B. *Mol. Cell. Biochem.* **2013**, 372, 159

¹¹⁵ Pathak, S.; Bhatla, N.; Singh, N. *Mol. Cell. Biochem.* **2012**, 369, 1

Figura 31: Representação pictórica de uma sonda fluorescente baseada no efeito PET, “on-off”; a) Sonda em estado “on” emitindo energia na forma de fluorescência estado(). b) Sonda em estado “off” devido a supressão de fluorescência.

2.3 Resultados e discussão

Entre os fluoróforos disponíveis atualmente, decidimos estudar a cumarina e a fluoresceína, devido a simplicidade desses núcleos, o que torna factível a aplicação dos mesmos em sistemas mais complexos.

2.3.1 Análise retrossintética dos compostos contendo núcleo de fluoresceína.

Esquema 21: Estratégia de síntese de compostos de telúrio contendo núcleo fluoresceína.

A primeira etapa sintética empregada na preparação das sondas fluorescentes **57** e **58** baseou-se na esterificação de Fischer, na qual a fluoresceína **54** foi submetida à reação com etanol sob catálise ácida, fornecendo como produto o composto **55** em 39% de rendimento. Em seguida, o composto **55** foi convertido no éter propargílico **56** através da reação com brometo de propargila sob catálise básica em 94% de rendimento (Esquema 21).

Esquema 22: Preparação do éster de fluoresceína 55 e do éter propargílico 56.

Inicialmente, o composto 56 foi caracterizado por HRMS-ESI no qual encontramos um valor de $[M+H] = 399,1246$ muito próximo do valor calculado ($[M+H] = 399,1227$) com um erro de 4,76 ppm. Analisando o espectro de RMN de ¹H do composto 56 observamos a presença de um tripleto em 0,9 ppm integrando para 3H, atribuído ao grupo CH₃, e um quarteto em 3,97 ppm integrando para 2H, referente ao CH₂ da porção éster. Ademais observamos sinais em 8,2; 7,8 e 7,5 ppm, característicos de anel aromático, podendo ser atribuídos aos hidrogênios do anel 1 da fluoresceína, que contém os hidrogênios E, F, F' e G. Além disso, observamos que no anel 2 os hidrogênios na posição *orto* são mais blindados do que os hidrogênios na posição *meta*. Outro sinal característico dessa molécula corresponde ao sinal em 2,55 ppm integrando para 1H característico de hidrogênio acetilênico (Figura 33).

Figura 32: Espectro de RMN de ^1H em CDCl_3 200 MHz do composto **56**.

Posteriormente, submeteu-se a reação o composto **56** com o tricloreto de *p*-metoxifeniltelúrio sob irradiação de microondas, obtendo-se o telureto **57** em 15% de rendimento (Esquema 23). Nota-se que para essa reação não foi possível isolar o produto diclorado, devido a problemas na purificação do mesmo. Desta forma, adicionamos ao meio reacional tiosulfato de sódio, como agente redutor, e obtivemos como produto, o telureto **57**. Entretanto, este composto se mostrou instável se decompondo em vários subprodutos, o que o torna ineficiente na aplicação como sonda fluorescente. Em vista disso, optamos em estudar os derivados de cumarina, como grupo fluoróforico, o que será discutido no item 2.3.2.

Esquema 23: Preparação da sonda fluorescente **57**.

2.3.2 Análise retrossintética dos compostos contendo núcleo cumarínico.

Esquema 24: Estratégia de síntese de compostos hipervalentes de telúrio contendo núcleo cumarínico.

Entre as principais metodologias descritas na literatura para a síntese do núcleo cumarínico, podemos destacar a condensação de Pechmann.¹⁷ Esta reação emprega fenóis e β-cetoésteres sob catálise ácida e permite a preparação de diversas cumarinas com diferentes substituintes. Desta forma, utilizando o procedimento descrito por Pechmann, foi sintetizado o

núcleo cumarínico **60** em 81 % de rendimento, através da reação entre acetoacetado de etila e resorcinol sob catálise ácida (Esquema 23).

Esquema 25: Síntese do composto 7-hidróxi-4-metil-cumarina **60**.

O composto **60** foi caracterizado por RMN de ^1H e ^{13}C , no qual observamos no espectro de RMN de ^1H dupletos em 6,14 e 6,71 ppm integrando para 1H referente aos hidrogênios vinílico B com constante de acoplamento de $J = 1,1$ Hz e outro E na região de aromático com constate de acoplamento $J = 2,4$ Hz. Além disso, temos um duplete aparente, decorrente do “efeito de gravidade”, em 2,37 ppm integrando para 3 H referente ao CH_3 da metila, o qual acopla com constante de $J = 1,1$ Hz com o hidrogênio B. Ademais, observamos um duplo duplete com deslocamento químico de 7,50 e 7,65 ppm integrando para 1H referente ao hidrogênio aromático D, o qual acopla com os hidrogênios C e E com uma constante de acoplamento $J = 8,7$ Hz e 2,4 Hz. Temos também outro duplete referente ao hidrogênio C que integra para 1H e apresenta uma constante de acoplamento $J = 8,7$ Hz (Figura 35).

Figura 33: Espectro de RMN de ^1H do composto **60** em $\text{DMSO}-d_6/200\text{MHz}$.

A partir da rota proposta, a síntese do composto **61** foi efetuada de acordo com uma metodologia previamente estabelecida para o preparo de éteres propargílicos,¹¹⁶ o composto **61** foi obtido através da reação entre o composto **60** e brometo de propargila sob catálise básica em 92% de rendimento (Esquema 26).

Esquema 26: Síntese do composto **61**.

¹¹⁶ Bach, P.; Nilsson, K.; Wallberg, A.; Bauer, U.; Hammerland, L. G.; Peterson, A.; Svensson, T.; Oesterlund, K.; Karis, D.; Boije, M.; Wensbo, D., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, 16, 4792

No espectro de RMN de ^1H do composto **61**, além dos sinais que já foram discutidos para a molécula **60**, observamos um tripleto em 2,58 ppm e um duplete em 4,77ppm que acoplam com uma constante de 2 Hz, devido ao acoplamento a longa distância (4J) do próton acetilênico com os hidrogênios carbinólicos, caracterizando a porção acetilênica da molécula (Figura 36).

Figura 34: Espectro de RMN de ^1H do composto **61** em $\text{CDCl}_3/200\text{MHz}$.

Posteriormente, realizamos a síntese da organotelurana **62** através da reação entre o tricloreto de *p*-metoxifeniltelúrio e o composto **61** sob irradiação de micro-ondas, em 89% de rendimento (Esquema 27).

Esquema 27: Síntese da organotelurana **62**, a partir da adição de trihaletos de organilcalcogênio ao composto **61**.

O espectro de RMN de ^1H do composto **62** mostra um duplete com deslocamento químico de 2,41 ppm integrando para 3H e com constante de acoplamento $J = 1,1$ Hz, devido ao acoplamento *cis* entre os hidrogênios do grupo metila A do anel lactônico e o próton vinílico B em 6,18 ppm. Ademais, observamos outros sinais na região de aromáticos característicos do núcleo cumarínico, os quais foram discutidos anteriormente.

Observamos um singlete em 3,89 ppm integrando para 3H referente aos hidrogênios do grupo CH_3 J da metoxila. Além do mais, temos um duplete em 5,33 ppm que apresenta uma constante de acoplamento $J = 2$ Hz, referente ao acoplamento alílico a longa distância (4J) dos hidrogênios do grupo CH_2 do carbono carbinólico F e o próton vinílico G de deslocamento químico 6,74 ppm (Figura 37).

Figura 35: Espectro de RMN de ^1H do composto **62** em $\text{CDCl}_3/200\text{MHz}$.

A organotelurana **62** foi obtida na forma de monocristal, o que permitiu, a determinação da estrutura da mesma por difração de raios X. Os resultados encontrados concordam com os dados de RMN mostrando que a ligação do grupo contendo telúrio, na reação de adição do

alquino ao trihaletto de organiteltúrio, ocorreu no carbono não hidrogenado. Além disso, confirmamos que o composto formado apresenta isomeria (*E*) (Figura 38).

Figura 36: (A) Cristais do composto 62 (B) Projeção cristalográfica do composto 62, obtido por análise dos dados de difração de raios X.

Podemos observar também pelos dados de difração de raios X que há uma interação entre o átomo de telúrio e o oxigênio da metoxila. Essa interação é responsável pela formação do sistema cristalino, que nesse caso é um sistema triclinico. Esse sistema possui três eixos cristalográficos, todos diferentes entre si, o mesmo acontecendo com os ângulos entre eles. Os cristais com este sistema caracterizam-se pela ausência de eixos ou planos de simetria, apresentando três eixos cristalográficos com comprimentos desiguais e oblíquos entre si (Figura 39).

Figura 37: Sistema cristalino do composto **62**.

2.3.3 Estudo de fluorescência da organotelurana **62**

Após a caracterização do composto **62** pelas técnicas de RMN e por espectrometria de massas, iniciamos com a colaboração do Dr. Augusto C. Gonçalves, os estudos fotofísicos do mesmo. O composto **62** foi caracterizado em DMSO a 25° C. Os dados de máximo de absorção, emissão, rendimento quântico de fluorescência encontram-se na tabela 4. A Figura 40 apresenta os espectros de absorção, excitação e emissão do composto **62**. Os espectros de absorção do composto **62** foram registrados em um espectrofotômetro Jasco V-650 e os espectros de emissão de fluorescência em um espectrofluorímetro fluoromax-4 HORIBA Scientific. O composto **62** apresenta máximo de absorção em 318 nm e máximo de emissão em 375 nm, com um desvio de Stokes de 57 nm. Essas bandas são atribuídas às transições π - π^* do núcleo cromofórico cumarínico.

Tabela 3: Dados dos estudos fotofísicos da organotelurana **62** com adição de cisteína e GSH em 1×10^{-5} mol/L.

Entrada	UV-Vis		Fluorescência		
	λ_{exc} (nm)	$\log \varepsilon$	λ_{em} (nm)	S.S. (nm)	Φ (%)
62	318	4.25	373	55	2.49
62 + Cys	319	4.25	375	56	0.14
62 + GSH	318	4.25	375	57	0.07

Figura 38: Espectro de absorção em temperatura ambiente (Linha cheia $\lambda_{abs} = 318$ nm), espectro de excitação (linha tracejada $\lambda_{exc} = 318$ nm) espectro de emissão (linha pontilhada $\lambda_{em} = 375$ nm) do composto **62** em DMSO (1×10^{-5} M).

Em seguida, iniciamos estudos variando a natureza dos aminoácidos frente ao composto **62**. Todos os estudos de titulações espectrofluorométricas foram realizados da seguinte forma: a solução estoque do composto **62** (5×10^{-3} mol.L⁻¹) foi preparada por dissolução de uma quantidade apropriada da organotelurana **62** em DMSO em concentração de 5×10^{-3} mol.L⁻¹. A solução de trabalho foi preparada por diluição da solução estoque do composto **62** à uma concentração de 1×10^{-5} mol.L⁻¹. As soluções estoque dos aminoácidos foram preparadas por

dissolução de uma quantidade apropriada dos aminoácidos em água em uma concentração de $5 \times 10^{-3} \text{ mol.L}^{-1}$. Já as soluções de trabalho dos aminoácidos foram preparadas por diluição das respectivas soluções de reserva em DMSO a uma concentração final de $1,5 \times 10^{-4} \text{ mol.L}^{-1}$. Os estudos espectrofluorométricos foram realizados utilizando a solução do composto **62** seguido de adições sucessivas das soluções dos aminoácidos. Os espectros de absorbância e emissão destas soluções foram registrados após cada adição do titulante. Os resultados obtidos nas titulações mostraram que o composto **62** apresentou reatividade apenas para aminoácidos que contem resíduos RSH em sua estrutura como cisteína (Cys) e glutathiona (GSH) (Figura 41).

Figura 39: (A) Intensidade relativa de emissão ($\lambda_{em} = 375 \text{ nm}$) (B) espectro normalizado de emissão do composto **62** após a adição de 10 equiv. de L-Ala, L-Leu, L-Asn, L-Ser, L-Met, L-

Se-Met (linhas pretas), L-Cys (linha azul) e GSH (linha vermelha) em DMSO [62] = 1×10^{-5} M;

$\lambda_{exc} = 318$ nm

De posse desses resultados, na etapa seguinte realizamos um estudo sistemático utilizando Cys e GSH como moléculas-padrão. Nesse estudo, notamos uma resposta linear tanto para as adições de cisteína quanto para GSH. Além disso, observamos que após a adição de 2 equivalentes da solução desses aminoácidos não houve alteração no perfil espectral, indicando que a estequiometria da reação é de 2:1 de aminoácido para a organotelurana 62 (Figura 42 A). O fenômeno de supressão de fluorescência observado nesse experimento pode ser atribuído ao processo da redução da organotelurana para o organotelureto, o que leva a um quenching de fluorescência devido ao efeito de transferência eletrônica fotoinduzida PET, (Figura 42 B).

Figura 40: (A1) Titulação espectrofluorométrica do composto **62** (1×10^{-5} M), com adição de L-Cys (A2) GSH em solução de DMSO. Emissão do composto **62** em 375 nm (A1) [L-Cys]/[62] e (A2) [GSH]/[62] ($T = 298$ K; $\lambda_{exc} = 318$ nm). (B) Processo de quenching de fluorescência provocado pelo efeito de transferência eletrônica fotoinduzida PET

A partir dos dados obtidos das titulações, determinamos as quantidades mínimas detectáveis e quantificáveis de cisteína e GSH, conforme o procedimento descrito no capítulo de procedimentos experimentais, medidas espectrofotométricas e espectrofluorométricas. As quantidades mínimas detectáveis (QMD) encontradas para cisteína foram de 0,121 ppm e para a GSH foram 0,307 ppm. Já as quantidades mínimas quantificáveis QMQ foram de 0,242 ppm para cisteína e de 0,615 ppm para GSH. Os valores de QMD e QMQ representam o valor numérico das menores concentrações detectáveis e quantificáveis pelo método proposto.

Devido a essas propriedades, o composto **62** pode ser considerado um candidato promissor a ser utilizado como sensor fluorescente na detecção e quantificação de moléculas com resíduos (-SH). Outra abordagem muito interessante é a aplicação da organotelurana **62** em sistemas mais complexos, como sistemas biológicos, pois muitas moléculas que possuem resíduo sulfidril apresentam pronunciada atividade biológica. Desta forma, iremos abordar esse tema no capítulo IV, no qual a organotelurana **62** foi investigada em estudos *in vitro* e *in vivo*. No próximo item discutiremos as reações envolvendo organoteluranas e derivados de tióis visando a elucidação dos mecanismos dessas reações.

2.3.4 Estudo da interação entre organoteluranas e tióis, monitorada por espectroscopia de RMN e por espectrometria de massas.

Os compostos hipervalentes de telúrio apresentam atividade pronunciada frente à compostos contendo resíduos (-SH). O composto AS101 foi um dos primeiros compostos investigados visando um estudo da interação de compostos de Te (IV) com tióis. Nesse estudo Albeck *et al.* demonstraram que a atividade biológica do AS101 advém da inibição de cisteíno-proteases. Entretanto, nossos estudos de estabilidade para o AS101 mostraram que esse composto sofre hidrólise rapidamente fornecendo vários subprodutos. Desta forma, as atividades biológicas encontradas para o AS101 podem estar relacionadas aos seus produtos de degradação e não ao mesmo. Os derivados orgânicos de telúrio (IV) apresentam atividade até 40 vezes maior de inibição de cisteino proteases (cathepsina B) quando comparadas com o AS101.^{25, 26} As cisteino proteases estão presentes em diversos processos metabólicos e um desequilíbrio na expressão dessas enzimas podem levar a várias enfermidades. Assim, como os compostos de telúrio (IV) apresentam alta atividade de inibição de cisteino proteases, compreender como esses mecanismos de inibição ocorrem é de suma importância para o planejamento de novas moléculas para este tipo de aplicação.

Diante disso, realizamos um estudo da reação entre compostos sulfidrílicos com diferentes organoteluranas (Figura 45) visando a identificação dos produtos, e principalmente pela elucidação do mecanismo envolvido nessas reações. Para isso, utilizamos as técnicas de RMN de ^1H , ^{13}C , ^{125}Te e espectrometria de massas (ESI) para identificar os possíveis intermediários e os produtos dessa reação.

Estudo da interação entre organoteluranas e tióis monitorada por espectroscopia de RMN e por espectrometria de massas.

Figura 41: Organoteluranas investigadas em reações com tióis.

Iniciamos os estudos investigando as espécies formadas pela reação entre a organotelurana 62 e cisteína, a qual foi acompanhada por análises de espectroscopia de RMN de ^1H , ^{13}C e ^{125}Te (Figura 44).

Figura 42: Processo de identificação das espécies químicas formadas pela reação entre a organotelurana 62 e cisteína.

Desta forma, em um tubo de RMN de 5 mm foram adicionados o composto **62** (50 mg 9.10^{-5} mol), DMSO-*d*₆ (150 μ L) e uma solução de cisteína em DMSO-*d*₆ (150 μ L 1,2 mol.L⁻¹) o qual foram mantidas à 25° C por 30 min e em seguida foram adquiridos os espectros de RMN de ¹²⁵Te (Figura 47). Após a adição de 1 equivalentes de cisteína observamos a supressão do sinal de RMN de ¹²⁵Te em 976,94 ppm referente a organotelurana **62** e o surgimento do sinal em 681,11 ppm (Figura 47B) referente ao organotelureto **65**. Após a adição do segundo equivalente de cisteína notamos supressão total do sinal da organotelurana **62** (Figura 47C). Além disso, esse perfil reacional também foi observado para as organoteluranas **28**, **32** e **34** mostrando um padrão para esse tipo de reação, no qual a organotelurana é reduzida para seu correspondente telureto e a cisteína oxidada para seu correspondente dissulfeto.

Figura 43: (A) Espectro de RMN de ¹²⁵Te do composto **62** em DMSO-*d*₆. (B) Espectro de RMN de ¹²⁵Te do composto **62** em DMSO-*d*₆ após a adição de 1 equivalente de Cisteína. (C)

Espectro de RMN de ^{125}Te do composto **62** em DMSO- d_6 após a adição de 2 equivalentes de Cisteína.

Em um experimento adicional, a reação da organotelurana **62** com cisteína foi analisada por HRMS-ESI (-). Assim, em um balão volumétrico de 10 mL adicionou-se uma solução da organotelurana **62** em DMSO 10 μL ($1 \cdot 10^{-2} \text{ mol.L}^{-1}$) e uma mistura de cisteína em H_2O 10 μL ($1 \cdot 10^{-2} \text{ mol.L}^{-1}$) resultando numa concentração de $1 \cdot 10^{-4} \text{ mol.L}^{-1}$ que foi analisada por HRMS-ESI (-). A reação da organotelurana **62** com cisteína levou a uma formação rápida do organotelureto **65** (m/z 486,9942) e de cistina (m/z 241,0311) (Figura 46). Esses resultados corroboram os resultados obtidos por espectrometria de RMN, confirmando que a reação entre organotelurana e cisteína levam à formação do correspondente telureto e dissulfeto.

Figura 44: Espectro de HRMS-ESI- (+) da reação entre a organotelurana **62** e cisteína.

Esses resultados se opõem aos dados encontrados em literatura que descrevem, para a reação entre organotelurana e tióis, a formação de um derivado de Te (IV) contendo ligações (Cl-Te-SR), (Esquema 28).²³⁻²⁴ Em um experimento adicional, decidimos testar a mesma reação utilizando o tripeptídeo glutathiona (GSH) como fonte de tiol. Essa reação apresentou o

mesmo perfil, isto é, observamos a formação do correspondente telureto e dissulfeto correspondente. Esses resultados são de grande relevância, pois podem explicar como os compostos de Te (IV) podem atuar em sistemas mais complexos, como por exemplo os sistemas biológicos.

Esquema 28: (A) Produto da reação entre organotelurana e tióis, segundo dados de literatura.

(B) Resultados obtidos para reação entre organotelurana e tióis em nossos estudos.

Em uma segunda etapa, adotamos o mesmo procedimento reacional, porém alteramos a fonte de tiol de cisteína para tiofenol. Essa reação apresentou um resultado inesperado, pois o organotelureto **65**, formado na reação, foi reoxidado rapidamente para a respectiva organotelurana **62**. Em seguida, realizamos o mesmo procedimento adicionando um excesso de tiofenol (8 eq) e mesmo assim, após 24 horas, observamos supressão total do sinal de RMN de ^{125}Te referente ao organotelureto **65** e o aparecimento do sinal de RMN de ^{125}Te em 976,69 ppm referente a organotelurana **62**, mostrando que a reação é reversível para esse sistema (Figura 47).

Estudo da interação entre organoteluranas e tióis monitorada por espectroscopia de RMN e por espectrometria de massas.

Esquema 29: Reação entre a organotelurana **62** e tiofenol em DMSO-*d*₆ acompanhada por RMN de ¹²⁵Te.

Figura 45: (A) Espectro de RMN de ¹²⁵Te do composto **62** em DMSO-*d*₆ após adição de 8 equivalentes de tiofenol. (B) Espectro de RMN de ¹²⁵Te da reação entre o composto **62** e

tiofenol em DMSO-*d*₆ após 6 horas. **(C)** Espectro de RMN de ¹²⁵Te da reação entre o composto **62** e tiofenol em DMSO-*d*₆ após 12 horas. **(D)** Espectro de RMN de ¹²⁵Te da reação entre o composto **62** e tiofenol em DMSO-*d*₆ após 18 horas. **(E)** Espectro de RMN de ¹²⁵Te da reação entre o composto **62** e tiofenol em DMSO-*d*₆ após 24 horas.

Em seguida, realizamos um experimento adicional, utilizando 1,4-aminotiofenol, como fonte de tiol para confrontar com os resultados obtidos até o momento. O resultado encontrado foi semelhante ao da reação utilizando cisteína, isto é, não houve oxidação do telureto para organotelurana. Uma possível explicação para os diferentes produtos formados nessas reações pode estar relacionada ao grupo amino presente na cisteína e no 1,4-aminotiofenol, pois a reação entre organotelurana e tiol levam a formação de 2 equivalentes de HCl o qual pode reagir com o grupo amino formando um sal de amônio, que pode ser determinante na inibição da reação de oxidação.

Na etapa seguinte, decidimos alterar a natureza do solvente e passamos a utilizar CDCl₃ ao invés de DMSO-*d*₆. A reação apresentou um comportamento distinto, pois o telureto formado na reação não foi reoxidado para a organotelurana **65**, mesmo após 24 horas de reação. Entretanto, quando adicionamos DMSO-*d*₆ no mesmo tubo de RMN observamos o aparecimento do sinal de RMN de ¹²⁵Te em 976 ppm correspondente a organotelurana **62**, mostrando que o DMSO é determinante no mecanismo de reação de oxidação do organotelureto para organotelurana. Em vista disso, resolvemos monitorar a reação, entre tiofenol e organotelurana **62** em DMSO, por CG-MS (headspace) para detectar possíveis produtos voláteis da reação. Os resultados obtidos por essa análise mostram a presença de dimetil sulfeto (m/z 62) (Figura 50).

Figura 46: (A) Cromatograma da reação entre tiofenol e organotelurana **62** em DMSO. (B) Espectro de massas de dimetil sulfeto ($m/z = 62$) detectado na reação entre tiofenol e organotelurana **62**.

De maneira geral, as reações envolvendo tióis e organoteluranas seguem caminhos distintos, pois dependem do tipo de solvente e da fonte de tiol. Assim, a reação entre organotelurana e derivados de aminotióis levam a formação de organoteluretos e dissulfetos (REAÇÃO C). Já quando a reação envolve DMSO, organotelurana e tióis não funcionalizados, como por exemplo tiofenol, a reação é reversível, isto é, o telureto formado na reação é convertido na organotelurana de partida, (REAÇÃO A). Entretanto, a reação não apresenta o mesmo perfil para outros solventes, como por exemplo CHCl_3 , indicando que o DMSO é determinante no mecanismo de conversão do organotelureto para a organotelurana (Esquema 30).

Estudo da interação entre organoteluranas e tióis monitorada por espectroscopia de RMN e por espectrometria de massas.

Esquema 30: Reações envolvendo a organotelurana 62 e derivados de tióis em 3 sistemas diferentes.

2.3.5 Estudo teórico da reação entre organoteluranas e tióis.

Diante dos resultados obtidos, decidimos estudar os mecanismos envolvidos nas reações entre organotelurana e tióis. Para isso, realizamos um estudo teórico em parceria com o grupo do Prof. Dr. Atualpa A. C. Braga do IQ-USP, no qual ele e sua aluna de doutorado Veronica M. do Nascimento ajudaram a elucidar os mecanismos envolvidos nessas reações. Para isso, foram utilizados cálculos de teoria funcional de densidade (DFT). Todos os valores são apresentados em $kcal.mol^{-1}$ e as distâncias em Angstroms ($\text{\AA}$). O estudo teórico foi realizado envolvendo a reação entre um composto de Te (IV), tiofenol e DMSO como solvente (Esquema 31).

Esquema 31: Estudo da reação de formação da ligação dissulfeto a partir de tiofenol e composto de Te (IV). (A) Reação global; (B) Reação de redução do Telúrio (IV).

Através dos resultados obtidos pelos cálculos de DFT observamos a formação de 8 intermediários (I) e 5 estados de transição (TS) possíveis para a reação entre o composto **34** e tiofenol. O primeiro intermediário **I1** e o primeiro estado de transição **TS1** são formados através de um ataque nucleofílico do tiofenol ao composto **34**. Para o estado de transição **TS1** observamos uma distância de ligação de 3,40 Å para (S-Te) enquanto que para a ligação (Te-Cl) observamos uma distância de 3,91 Å, caracterizando a formação da ligação (Te-S) com eliminação de íon cloreto. Já no **TS2** ocorre a desprotonação do tiofenol pelo íon cloreto levando a formação de HCl, evidenciado pela baixa barreira energética (0,7 kcal.mol⁻¹) (Figura 66, e também pelas diferenças nas distâncias das ligações entre (Cl-H=1,72 Å) e (Te-C= 4,55 Å), figura 51.

Figura 47: Estado de transição (TS1), (TS2) e (I1) para reação entre o composto 34 e tiofenol.

O intermediário **I3** mostra a estrutura do composto de Te (IV) composta pelas ligações (Cl-Te-SR) o qual era descrita na literatura como produto da reação entre organoteluranas e tióis.^{23, 24, 25 e 26} Entretanto, após a formação de **I3** a reação prossegue pela adição de mais uma molécula de tiofenol que pode ocorrer por dois caminhos diferentes para atingir o **TS4**.

No primeiro caminho a molécula de tiofenol pode interagir com o átomo de telúrio pela face oposta, *trans* ao grupo PhS gerando o **TS3** (linha tracejada preta) (Figura 50). Já no segundo caminho a molécula de tiofenol pode interagir com o telúrio pelo mesmo lado *cis* ao grupo PhS gerando o **TS3-a** (linha tracejada vermelha). A energia relativa calculada para **TS3-a** foi de 22,0 kca.mol⁻¹ que foi significativamente maior que a obtida para **TS3** (2.0 kca.mol⁻¹). Portanto, a rota mais viável em termos de energia para chegar em **TS4** ocorre passando por **TS3**. Já a formação do dissulfeto ocorre após a etapa de isomerização de *trans* para *cis* dos grupos PhS ligados ao Te (IV) **TS4**, com barreira energética, (ΔE), igual 12,7 kcal.mol⁻¹ em relação ao **TS5**. Além disso, a etapa de formação da ligação dissulfeto possui uma barreira energética (ΔE) igual a 15,9 kcal.mol⁻¹, sendo assim, a etapa determinante da reação. Os estados de transições (TS) e os intermediários (I) da reação estão apresentados na Figura 50, e as distâncias das ligações estão dispostas na Figura 51. Os resultados obtidos através dos cálculos por DFT concordam com os resultados experimentais, mostrando que esse tipo de reação ocorre com baixa barreira energética. Além disso, esses resultados indicam que a inibição de proteases, promovida por organoteluranas, deve ocorrer conforme o estudo apresentado.

Figura 48: Perfil energético para a reação entre a organotelurana **34 R1** e tiofenol **R2** para produzir difenil dissulfeto **P1** utilizando DMSO como solvente. Alinha tracejada preta mostra o caminho plausível em termos de energia para chegar a **TS4** a partir de **I3'**. A linha vermelha mostra o caminho alternativo para chegar em **TS4** a partir de **I3'** passando por **TS3a**. As energias são apresentadas em kcal.mol⁻¹.

Figura 49: Geometrias otimizadas para os reagentes, intermediários e produtos apresentados.

As distâncias das ligações selecionadas são apresentadas em Angstrom (Å).

2.3.6 Mecanismo proposto para regeneração do composto de Te (IV) a partir da reação entre telureto e DMSO mediada por HCl.

A formação do dimetilsulfeto e a regeneração do composto de Te (IV), observado experimentalmente, foram estudados de acordo com a reação do Esquema 32.

Esquema 32: Reação entre DMSO e telureto mediada por HCl.

O perfil de energia para o mecanismo de reação entre $(\text{DMSOH})^+$ e R1TeR foi calculado para duas possibilidades diferentes (Esquema 52). Na linha tracejada vermelha observamos um mecanismo diferente para o estágio de regeneração de **I11**. Neste caso, assumiu-se que Me-S-Me **P3** é liberado antes da segunda molécula de Cl^- atacar o centro de telúrio para dar o intermediário **I12-a** ($-16,2 \text{ kcal.mol}^{-1}$). No entanto, por meio da análise do cálculo das energias relativas, a presença de **I12-a** parece ser desfavorável termodinamicamente em comparação com o intermediário **I12** ($-38,2 \text{ kcal.mol}^{-1}$).

Desta forma, considerando o perfil energético mais favorável (linha tracejada preta) para a reação de regeneração do composto de Te (IV), observamos que essa reação ocorre em 4 etapas. Na primeira etapa ocorre a protonação do DMSO pelo HCl, gerando a espécie DMSO-H que sofre um ataque nucleofílico pelo telureto levando a formação do **TS6**. Nessa etapa, observamos um aumento na distância de ligação S-OH ($1,99 \text{ \AA}$) e uma redução na distância de HO-HCl , assim, favorecendo a formação de água, com uma barreira energética de ($6,5 \text{ kcalmol}^{-1}$). Além disso, de forma simultânea, a eliminação da molécula de água, ocorre um ataque nucleofílico do íon cloreto ao átomo de telúrio, levando à formação do **I11** com barreira de energia de $31,6 \text{ kcalmol}^{-1}$ (Figura 52). Após a formação da primeira ligação Cl-Te ocorre

aproximação do segundo íon cloreto **I12**, seguido da saída do dimetilsulfeto, levando à regeneração do composto de telúrio (IV). As baixas energias observadas demonstram que a regeneração da organotelurana ocorre facilmente à temperatura ambiente. Todos os estados de transição (**TS**) e intermediários (**I**) da reação estão apresentados na Figura 54, e as distâncias das ligações estão dispostas na Figura 53.

Figura 50: Perfil energético para a reação entre DMSO e telureto. Em vermelho é apresentado um caminho alternativo para obter (**R1**) a partir de (**I11**). As energias são apresentadas em kcal.mol⁻¹.

Figura 51: Geometrias otimizadas para os intermediários e produtos apresentados na reação de regeneração da organotelurana. As distâncias das ligações selecionadas são apresentadas em Angstrom(Å).

2.3.7 Síntese de calcogênio-cumarinas

Nesta etapa iremos abordar a síntese de sensores fluorescentes de espécies oxidantes. Dessa forma, vislumbramos a preparação de moléculas contendo núcleo cumarínico funcionalizados com calcogenetos, os quais são facilmente oxidados, podendo assim, atuar como sensores de espécies oxidantes.

Figura 52: Estratégia de síntese de organocalcogênios contendo núcleo cumarínico.

Iniciamos a preparação de sensores fluorescentes a partir do composto **60**. Objetivou-se nesta etapa sintética, o preparo de uma sonda fluorescente baseada na composição fluoróforo-espaçador-receptor (figura 57).¹¹⁷

¹¹⁷ Princival, J. L.; Oliveira, M. S. C.; Dos Santos, A. A.; Comasseto, J. V.; *Tet. Asymmetry*. **2009**, 20, 2699-2703

Figura 53: Sonda fluorescente baseada no efeito PET, “*off-on*”; a) a transferência eletrônica proveniente do receptor para o fluoróforo foto-excitado ($h\nu$) cria o efeito “*off*” do sensor; b) a transferência de elétron do receptor ao fluoróforo é bloqueada após o receptor ter sido oxidado, resultando no estado *on* do sensor.

A primeira etapa sintética envolve a incorporação do espaçador no núcleo cumarínico, através da reação via SN_2 entre o composto **60** e cloroetanol o qual forneceu em ótimo rendimento o produto **66**. Em seguida, o composto **66** foi submetido à reação com cloreto de toсила em DCM fornecendo o composto **67** em 72% de rendimento (Esquema 33).

Esquema 33: Síntese do derivado de cumarina 67.

Posteriormente foram preparados os calcogenolatos de S, Se e Te a partir de calcogênio elementar e reagente organometálico, fornecendo em rendimentos razoáveis a bons os composto **68**, **69** e **70** (Esquema 32).

Esquema 34: Síntese dos organocalcogêneos **68**, **69** e **70**.

Esses compostos foram caracterizados por técnicas espectroscópicas de RMN, infravermelho e por espectrometria de massas. Como exemplo de elucidação estrutural dos compostos **68**, **69** e **70**, iremos abordar apenas um exemplo dentre esses compostos, devido à similaridade dentre eles. Podemos observar no espectro de RMN de ^1H do composto **69** dois

tripletos em 3,24 e 4,24 ppm que apresentam uma constante de acoplamento de 6 Hz devido ao acoplamento vicinal (3J) entre o hidrogênio carbinólico e o hidrogênio do grupo CH₂ adjacente. Além disso, observamos um duplete em 2,38 ppm integrando para 3H com constante de acoplamento de 2 Hz referente a um acoplamento alílico com o próton vinílico em 6,22 ppm. Outro sinal evidente de funcionalização da molécula é um multipletos entre 7,28-7,32 ppm característico de anel benzênico mono substituído (Figura 56).

Figura 54: Espectro de RMN de ^1H do composto **69** em CDCl_3 a 200 MHz.

O composto **69** foi caracterizado também por espectrometria de massas de alta resolução no qual detectamos o valor de m/z para a fórmula ($\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{O}_3\text{SeNa}$) HRMS (ESI) + $[\text{M}+\text{Na}^+]$: 383,0183, muito próximo do valor calculado de 383,0191, que resulta em uma diferença de 5,4 ppm. Além disso, devido ao grande número de isótopos do elemento selênio

com perfil típico, seus compostos são facilmente identificados por espectrometria de massas (Figura 57).

Figura 55: Espectro de massas HRMS-ESI(+) do composto **69**.

De maneira semelhante, foram preparados outros derivados de cumarina, porém alterando a natureza do organometálico. Assim, na primeira etapa sintética foram preparados os calcogenolatos de lítio, através da reação entre *n*-BuLi e calcogênio elementar. Em seguida, adicionou-se o composto **67** como eletrófilo, o que levou aos compostos **71**, **72** e **73** (Esquema 34).

Esquema 35: Síntese dos orgnocalcogêneos **71**, **72** e **73**.

Os compostos **71**, **72** e **73** foram caracterizados da mesma maneira que os demais compostos citados anteriormente. Desta forma, elegemos o composto **73** como molécula modelo de elucidação estrutural, devido à semelhança entre esses compostos. Os espectros dos demais

compostos estão apresentados em anexo. Observamos no espectro de RMN de ^1H do composto **73**, na região de hidrogênios alquílicos, um tripleto integrando para 3H com constante de acoplamento de 8 Hz referente aos hidrogênios do CH_3 do grupo *n*-butila. Nessa mesma região observamos dois multipletos compreendidos na região entre 1,43-1,60 ppm e 1,74-1,85 integrando para 2H referentes aos hidrogênios CH_2 do grupo butila. Podemos observar também, 3 tripletos com deslocamentos químicos de 2,76, 2,97 e 4,34 ppm que apresentam uma constante de acoplamento de 6 Hz referentes aos grupos CH_2 G e H e também ao CH_2 carbinólico F. Além disso, temos os sinais típicos do núcleo cumarínico os quais já foram discutidos anteriormente (Figura 58).

Figura 56: Espectro de RMN de ^1H do composto **73** em CDCl_3 a 200 MHz.

2.3.8 Caracterização por Espectroscopia de Absorção e Emissão de Fluorescência.

Os compostos **60**, **66-73** foram caracterizados por estudos de espectroscopia de absorção e emissão de fluorescência utilizando acetonitrila como solvente, a 298 K e os dados de máximo de absorção, emissão fluorescência, rendimento quântico e tempo de vida estão apresentados na Figura 61. Os espectros de absorção, excitação e emissão de fluorescência estão dispostos em anexo.

Figura 57: Resultados das caracterizações fotofísicas dos compostos **60**, **66-73**, analisadas em acetonitrila ($1 \times 10^{-5} \text{ mol. L}^{-1}$) a 298 K.

Os estudos de absorção dos compostos **66-73** mostraram dois valores de máximos de absorção em 290 e 319 nm, devido às transições $\pi-\pi^*$ (HOMO $\rightarrow$ LUMO) do núcleo cumarínico. Essas transições são atribuídas à transferência de carga da densidade eletrônica do grupo fenólico à porção α -pirona da molécula. Este processo ocorre após a excitação da molécula via absorção de luz, o qual favorece a formação da estrutura de ressonância de maior contribuição (**II**), este processo também é chamado de transferência de carga intramolecular (do inglês, *Intramolecular Charge Transfer*) (Esquema 36).

No caso da entidade (**I**), o processo de transferência eletrônica intramolecular é auxiliada pela presença do grupo hidroxila na posição C-7 do anel da benzo α -pirona, sendo este um grupo injetor de densidade eletrônica ao anel, contribuindo ainda mais para a estrutura de ressonância (**II**). As duplas ligações dos carbonos C-5, C-6 e C-8, C-9 estão paralelas entre si, levando a maior rigidez e planaridade ao anel, desta forma, facilitando a ocorrência do processo de fluorescência.¹¹⁸

Esquema 36: Transferência de carga intramolecular proposta para a 7-hidróxi-4-metil-cumarina via fotoexcitação.

Os valores de emissão dos compostos **66-73**, se encontram na região de 325 a 500 nm com valores de máximos de emissão variando de 377 a 380 nm. O deslocamento de Stokes ($\Delta\nu$) que é o valor da diferença entre os máximos de excitação e emissão apresentou um valor de 60

¹¹⁸ Liu, X., Cole, J. M., Waddell, P., Lin, T., Radia, J., Zeidler, A.; *J. Phy. Che. A.* **2012**, 116, 727

nm para a maioria dos compostos estudados, indicando que o principal processo de desativação do estado excitado ocorre via estado singleto ($S_1 \rightarrow S_0$).¹¹⁹

Outro ponto muito importante, são valores de rendimento quântico (Φ_F) que é definido como a razão do número de fótons emitidos pelo número de fótons absorvidos pela molécula, assim, quanto maior este valor, mais emissiva é a molécula. Desta forma, as cumarinas funcionalizadas com calcogênios mostraram resultados condizentes com a literatura, pois se observou um decréscimo no valor de rendimento quântico desses compostos. Além disso, os menores valores de rendimento quântico foram encontrados para as teluro-cumarinas **70** e **73** com valores de rendimento quântico de $\Phi_F = 0,28$ e $\Phi_F = 0,27$ confirmando que os derivados de telúrio apresentam maior supressão de fluorescência que os demais compostos da mesma família. Em termos práticos, isso traduz o quanto a molécula está no seu estado apagado (*off*).

Os tempos de vida dos estados excitados (τ) também foram medidos em acetonitrila, com excitação em 319 nm. Os decaimentos de fluorescência se ajustam em uma exponencial de primeira ordem com tempos de vida (τ) de 0,124; 0,119 e 0,113 ns respectivamente para os compostos **68**, **69** e **70**, e 0,188; 0,122 e 0,017 ns para os compostos **71**, **72** e **73**, respectivamente. Os valores de tempo de vida dos estados excitados obtidos experimentalmente estão na faixa de 10^{-11} s a 10^{-10} s característicos do tempo de vida para o estado singleto S_1 .

Os compostos **66-73** foram planejados para funcionar como sondas fluorescentes de espécies oxidantes. Desta forma, esses compostos foram estudados frente a diferentes espécies oxidantes. Esse estudo foi realizado pelo Ms. Victor Cavalcante, o qual teve grande prazer de orientar no laboratório com o aval do Prof. Dr. Alcindo A. Dos Santos. Na época Victor ficou

¹¹⁹ (a) Kavarnos, G., *Fundamentals of Photoinduced Electron Transfer*, VCH Publisher, New York, NY, EUA, **1993**; (b) Freemantle, M. *Chem. Eng. News Archive*. **1998**, 76, 35

responsável pelos estudos de fluorescência desses compostos e os resultados obtidos estão descritos em sua dissertação de mestrado e serão publicados em breve.¹²⁰

2.3.9 Estudo da reatividade dos organocalcogênios 68-70 frente a espécies oxidantes

Iniciamos os estudos com o objetivo de identificar se os compostos **68-70** teriam a capacidade de reagir frente a agentes oxidantes endógenos de maneira seletiva e funcionar como sondas fluorescentes. Neste caso, decidimos utilizar entidades oxidantes presentes em sistemas celulares, dentre eles peróxido de hidrogênio (H_2O_2) e o ácido hipocloroso ($HOCl$). Inicialmente, foram registrados os espectros de emissão de fluorescência de cada uma das sondas em acetonitrila (298 K) numa concentração de (1×10^{-5} mol/L). Em seguida, em cubetas separadas, foram adicionados 10 equivalentes de cada espécie oxidante à solução estoque, registrando-se os espectros de emissão de fluorescência para cada um dos casos (Figura 60).

Figura 58: Seletividade dos organocalcogênios 68-70 frente às espécies oxidantes.

¹²⁰ (a) Manuscrito em preparação para publicação. (b) Cavalcante, V. F. *Síntese de Selenoe Teluro-Cumarinas para estudos de emissão e supressão de fluorescência e aplicações analíticas e/ou biológicas*. Tese de doutorado, Universidade São Paulo (USP) **2017**

Observamos que o composto **68** respondeu de forma seletiva para peróxido de hidrogênio. Em contrapartida, o organoseleneto **69** apresentou maior seletividade frente ao ácido hipocloroso, enquanto que o organotelureto **70** se mostrou promíscuo frente a esses oxidantes, isto é, apresentou resposta para os dois oxidantes (Figura 60).

2.4 Conclusões

Neste estudo descrevemos a síntese de 7 novos derivados de cumarina funcionalizados com calcogênios. Dentre esses compostos, a organotelurana **62** se destacou dos demais compostos devido as diferentes aplicações e atividades que essa molécula apresentou. O composto **62** se mostrou seletivo na detecção de cisteína frente a uma mistura complexa de aminoácidos. As quantidades mínimas detectáveis (QMD) encontradas para cisteína foram de 0,121 ppm e as quantidades mínimas quantificáveis QMQ foram de 0,242 ppm.

Através dos estudos por espectroscopia de fluorescência, RMN, espectrometria de massas e de cálculos por DFT conseguimos esclarecer os mecanismos envolvidos e os produtos formados nas reações entre organoteluranas e tióis. A reação entre organoteluranas e cisteína leva à formação do correspondente dissulfeto e telureto. Esse resultado difere dos dados de literatura, que descrevem para essa reação a formação de um composto hipervalente de telúrio contendo ligação S-Te-Cl, sendo que essa proposta mecanística era utilizada para explicar a inibição de uma série de cisteino proteases por teluranas. Diante disso, os resultados aqui descritos podem colaborar na elucidação dos mecanismos envolvidos nos processos de inibição enzimática dessa classe de enzimas. Foram obtidos derivados de enxofre, selênio e teluro-cumarinas em bons rendimentos químicos e seus dados espectroscópicos foram investigados. Além disso, estudos frente a espécies oxidantes mostraram que os compostos **68-70** apresentam potencial como sondas fluorescentes. O composto **68** respondeu de forma seletiva para peróxido de hidrogênio, o organoseleneto **69** apresentou seletividade frente ao ácido hipocloroso, enquanto que o organotelureto **70** se mostrou promíscuo frente a esses oxidantes, isto é, apresentou resposta para os dois oxidantes.

3. Capítulo III

3.1 Objetivos

Avaliar a estabilidade de compostos hipervalentes de telúrio em sistemas aquosos por espectroscopia de RMN e por espectrometria de massas, pois muitas dessas moléculas são descritas como biologicamente ativas para algumas patologias. Em vista disso, a compreensão da estabilidade dessas moléculas nesse tipo de sistema é de suma importância.

3.2 Introdução

A degradação forçada ou teste de estresse é uma boa estratégia para demonstrar a estabilidade de uma molécula, a qual poderá ser aplicada em sistemas biológicos *in vitro* e *in vivo*. O principal objetivo desse teste é demonstrar a especificidade dos métodos indicativos de estabilidade. Nos últimos anos, a pesquisa de produtos de degradação de compostos químicos, em específico os fármacos, tem sido um tema bastante explorado, principalmente, após o surgimento de guias e resoluções publicadas por órgãos regulatórios.²²⁻²³

Muitos compostos de telúrio vêm demonstrando propriedades biológicas importantes, como agentes anti-inflamatórios,¹²¹ antitumorais,¹²³ antimicrobianos,¹²⁵ quimioprotetores, imunomodulatórios,¹²⁶ antivirais,¹²⁷ e também como inibidores de proteases.¹²⁸ Entretanto, uma pergunta que vem sendo feita por muito anos está relacionada à estabilidade dos compostos hipervalentes de telúrio. Assim, esses compostos apresentam estabilidade frente a sistemas biológicos ou a sua atividade biológica se deve aos produtos de degradação? Para responder essa questão, resolvemos estudar de forma sistemática a estabilidade desses compostos em diferentes sistemas orgânicos e aquosos e em diferentes pHs

¹²¹ Rima Dardik, R.; Livnat, T.; Halpert, Gilad.; Jawad, S.; Nisgav, Y.; Azar-Avivi, S.; Liu, B.; Nussenblatt, R. B.; Weinberger, D.; Sredni, B. *Molecular Vision*. **2016**, 22, 548-562

¹²² Brodsky, M.; Halpert, G.; Albeck, A.; Sredni, B. *J. Inflamm.* **2010**, 7, 3

¹²³ Frei, G. M.; Kremer, M.; Hanschmann, K. M.; Krause, S.; Albeck, M.; Sredni, B.; Schnierle, B. S. *J. Dermatology*. **2008**, 158, pp578–586

¹²⁴ Hayun, M.; Saida, H.; Albeck, M.; Peled, A.; Haran-Ghera, N.; Sredni, B. *Exp. Hematol.* **2009**, 37, 593-603.

¹²⁵ Daniel-Hoffmann, M.; Albeck, M.; Sredni, B.; Nitzan, Y. *Arch. Microbiol.* **2009**, 191, 631-638.

¹²⁶ Hayun, M.; Saida, H.; Albeck, M.; Peled, A.; Haran-Ghera, N.; Sredni, B. *Biochem. Pharmacol.* **2006**, 72, 1423-1431

¹²⁷ Friedman, M.; Bayer, I.; Letko, I.; Duvdevani, R.; Zavaro-Levy, O. Ron, B.; Albeck, M.; Sredni, B. *J. Dermatology*, **2009**, 160, 403–408

¹²⁸ (a) Tieckink, E. R. T. *Dalton Trans.* **2012**, 41, 6390–6395. (b) Ba, L. A.; Doring, M.; Jamier, V.; Jacob, C. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, 8, 4203-4216

e temperaturas. Os estudos foram monitorados pelas técnicas de ressonância magnética nuclear de ^1H , ^{13}C e ^{125}Te (Figura 63) e também por espectrometria de massas (ESI).

Estudo de Estabilidade

Figura 59: Estudo de estabilidade de compostos de Telúrio IV.

Foram selecionados 7 compostos hipervalentes de telúrio, os quais foram sintetizados, tiveram suas estruturas inequivocamente, elucidadas conforme discutido nos capítulos anteriores. Os compostos estudados podem ser vistos na Figura 62.

Figura 60: Classe de compostos investigados nos estudos de estabilidade.

3.3 Resultados e discussões

Com compostos **28**, **32**, **34**, **62**, **63**, **64** e **AS101** em mãos, realizamos um estudo sistemático da estabilidade dos mesmos em diferentes sistemas. Iniciamos os estudos utilizando o composto **AS101**, devido às inúmeras propriedades biológicas atribuídas a ele. Em um primeiro momento, avaliamos a estabilidade do **AS101** em soluções aquosas e alcoólicas. Para esse fim uma solução de **AS101** ($0,44 \text{ mol.L}^{-1}$ DMSO-*d*₆) foi tratada com adições sucessivas de D₂O e os espectros de RMN de ¹²⁵Te foram registrados em seguida. Após a adição de dois equivalentes de D₂O observamos a formação de duas novas espécies de telúrio que apresentaram deslocamentos químicos de 1680 ppm e de 1520 ppm. Isso pode ser explicado pela hidrólise do composto **AS101** e a formação dos seus subprodutos, como por exemplo o [TeOCl₃]⁻. Após adição de 10 equivalentes de D₂O observamos a supressão dos sinais de 1680 e 1520 ppm e a formação de uma nova espécie com deslocamento químico de 1650 ppm (Figura 63).

Figura 61: (1) Espectro de RMN de ^{125}Te NMR do **AS101** em DMSO-d₆. (2) Espectro de RMN de ^{125}Te do **AS101** em DMSO-d₆ e 2 equivalentes de D₂O. (3) Espectro de RMN de ^{125}Te do **AS101** em DMSO-d₆ e 10 equivalentes de D₂O (4) Espectro de RMN de ^{125}Te de **TeCl₄** em DMSO-d₆ e 1 equivalente de D₂O.

A caracterização dessas espécies foi realizada ainda por análises de HSMS-ESI - (-) onde a presença de **AS101**, $[\text{TeOCl}_3]^-$, ácido clorotelurínico e $[\text{HTeClO}_2]^-$ foram detectadas em solução, após a adição de dois equivalentes de água (Figura 64). Os outros produtos de hidrólise foram detectados na solução resultante quando foram adicionados 100 equivalentes de água à solução de **AS101**, gerando a nova e mais abundante espécie, $[\text{HTeO}_2]^-$ em solução (Figura 65).

Figura 62: Espectro de HRMS-ESI(-) do composto **AS101** após adição de 2 equivalentes de água.

Figura 63: Espectro de HRMS-ESI(-) do composto **AS101** após adição de 100 equivalentes de água.

Além disso, estudamos os processos de troca de ligantes do **AS101** utilizando propileno glicol e etanol. A reação de **AS101** com propileno glicol levou à rápida formação de uma nova espécie que apresenta deslocamento químico de 1690 ppm, devido a transcetalização do **AS101** para o análogo de propileno glicol, conforme confirmado pelo espectro HSMS-ESI - (-) (Figura 66).

Figura 64: (A) Espectro de RMN de ^{125}Te (B) Espectro de HRMS-ESI(-) do composto **AS101** após tratamento com propileno glicol.

A reação do **AS101** com etanol foi analisada por HRMS-ESI - (-) quando uma mistura de produtos de hidrólise do **AS101** foi observada, como por exemplo $[\text{HTeClO}_2]^-$, $[\text{TeOCl}_3]^-$ e $[\text{EtOTeCl}_4]^-$ (Figura 67).

Figura 65: Espectro de HRMS-ESI(-) do composto **AS101** após tratamento com 2 equivalentes de etanol.

Além disso, após a adição de 100 equivalentes de água no sistema contendo etanol e o composto **AS101**, observamos o consumo total do **AS101** e do telurato monoetoxilado, conduzindo à mesma mistura observada pela hidrólise do **AS101** (Figura 68). Embora este conjunto de experiências apoie a instabilidade das organoteluranas inorgânicas que são propensas às reações de hidrólise e de troca de ligantes, os efeitos biológicos do **AS101** estão relacionados à reatividade do telúrio com derivados de tióis, os quais ainda precisam ser esclarecidos. Posterior às nossas descobertas quanto à estabilidade do **AS101** em água, os autores de inúmeros trabalhos de atividade biológica envolvendo esse composto publicaram resultados semelhantes aos nossos ⁶² os quais apareceram na literatura numa data anterior à nossa publicação. Nossos estudos a respeito da estabilidade de compostos hipervalentes de telúrio, entretanto, haviam começado muito antes, conforme será mostrado a seguir.

Figura 66: Espectro de HRMS-ESI(-) do composto telurato monoetoxilado após adição de 100 equivalents de água.

Posteriormente, investigamos a estabilidade do composto tetracloro ariltelurato de amônio **63**. Entretanto, de forma contrária ao análogo inorgânico **AS101**, esse telurato apresentou uma estabilidade surpreendente quando submetido às mesmas condições de análise que o **AS101**. O composto **63** foi dissolvido em uma mistura de DMSO e PBS (25%) a 25° C e analisado por espectrometria de RMN de ^{125}Te e por HRMS-ESI - (-) por um período de 30 dias. Observamos no espectro de RMN de ^{125}Te do composto **63** em DMSO-*d*₆ um sinal em 1241 ppm em relação ao sinal de referência do PhTeTePh (422,00 ppm), o qual não apresentou alterações. Além disso, nenhuma outra espécie de telúrio foi detectada por HRMS-ESI - (-), (Figura 69). Em um experimento adicional, realizamos a adição sucessiva de D₂O à solução DMSO-*d*₆ do composto **63** e não foi observada a formação de nenhuma nova espécie química de telúrio. Esses resultados evidenciam a maior estabilidade do tetracloro ariltelurato de amônio **63** em relação ao **AS101**.

Figura 67: (A) Espectro de HRMS-ESI(-) do composto **63** em solução aquosa após 30 dias de incubação (B) espectro de RMN de ^{125}Te do composto **63** em DMSO-*d*6. (C) Espectro de RMN de ^{125}Te do composto **63** após 30 dias em DMSO-*d*6 (300 μL) e PBS (100 μL 1M).

Em seguida, realizamos o estudo de estabilidade das organotelluranas **28**, **32** e **34** com o objetivo de verificar a estabilidade desses compostos frente a sistemas aquosos. Um fato inusitado nos chamou atenção: uma experiência de controle consistindo em uma solução da organotelurana **32** (0,6 mol .L⁻¹) em DMSO-*d*6 e outra solução da mesma organotelurana em DMSO-*d*6 e D₂O (90: 10 v/v) foi mantida na bancada do laboratório por 2 anos e os espectros de RMN de ^1H , ^{13}C e ^{125}Te foram registrados ao fim desse período, e surpreendentemente não observamos nenhum produto de decomposição ou de hidrólise. Este resultado inesperado nos encorajou a realizar experiências adicionais com outras organotelluranas. Todas as experiências foram realizadas em tubos de RMN contendo soluções de 0,25 mol.L⁻¹ dos compostos **28**, **32** e **34** numa mistura de DMSO-*d*6 / D₂O (90:10) e utilizando difenilditelureto como padrão de referência. Os espectros de RMN foram registados no decurso de 30 dias. Inicialmente, os espectros foram registrados diariamente durante uma semana e depois semanalmente durante um mês. Como pode ser observado nos espectros de RMN de ^{125}Te , as organoteluranas **28**, **32** e **34** foram notavelmente estáveis em relação à hidrólise nessas soluções, conforme pode ser observado nas Figuras **70**, **71** e **72**.

Figura 68: Espectro de RMN de ^{125}Te do composto **32** em uma mistura de DMSO- d_6 : D_2O (90:10).

Figura 69: Espectro de RMN de ^{125}Te do composto **28** em uma mistura de DMSO- d_6 : D_2O (90:10).

Figura 70: Espectro de RMN de ^{125}Te do composto **34** em uma mistura de DMSO- d_6 : D_2O (90:10).

Além disso, a organotelurana **32** foi mantida em uma mistura DMSO- d_6 :tampão PBS (pH = 7,4) e monitorada ao longo de quatro dias, variando as temperaturas de incubação em três experimentos independentes. No primeiro experimento, a solução foi mantida a 25 ° C durante 2 h (Figura 73A); no segundo experimento, a solução foi incubada a 40 ° C durante 48 h (Figura 73B). Finalmente, a solução foi incubada a 40 ° C durante 96 h (Figura 73C). Observamos que em todos os casos, a organotelurana **32** permaneceu intacta.

Figura 71:(A) Espectro de RMN de ^{125}Te NMR do composto **32** em uma mistura de DMSO- d_6 /tampão-PBS (pH = 7,4) a 25 °C após 2 horas. (B) Espectro de RMN de ^{125}Te do composto **32** em uma mistura de DMSO- d_6 /tampão-PBS (pH = 7,4) a 40 °C após 48 horas. (C) Espectro de RMN de ^{125}Te NMR do composto **32** em uma mistura de DMSO- d_6 /tampão-PBS (pH = 7,4) à 40 °C após 96 horas.

Em um experimento adicional, a estabilidade do composto **32** foi verificada em meio ácido. Assim, em um tubo de RMN de 5 mm, 50 mg do composto **32** foram diluídos numa mistura de DMSO- d_6 (300 μL) e HCl (30 μL 6 mol.L $^{-1}$). Essa solução foi mantida a 25° C durante 24 horas e após esse tempo foi registrado o espectro de RMN de ^{125}Te , o qual não mostrou nenhuma alteração no perfil espectroscópico. Em vista disso, podemos considerar que esse composto é estável nesse tipo de sistema (Figura74).

Figura 72: Espectro de RMN de ^{125}Te do composto **32** em uma mistura de DMSO- d_6 e HCl 6M após 24 horas.

O mesmo comportamento foi observado em um meio menos ácido composto por uma mistura de DMSO- d_6 e solução tampão acetato (pH 5,5). Por outro lado, a medida que elevamos os valores de pH as organoteluranas podem reagir com bases em reações conhecidas, e as organoteluranas podem ser convertidas em seus respectivos diidróxidos ou óxidos.¹²⁹ Sua estabilidade em meio básico é, portanto, preocupante. No entanto, a organotellurana **32** resistiu em solução de DMSO- d_6 e solução tampão fosfato de sódio (pH 8,0) que foi monitorado por seis dias à temperatura ambiente. Porém, em outro experimento a organotelurana **32** foi submetida a meio mais básico, utilizando-se solução concentrada de hidróxido de sódio (pH

¹²⁹ (a) Uemura, S.; Fukuzawa, S. I. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 2748-2752; (b) Uemura, S.; Fukuzawa, S. I. *J. Chem. Soc. Perkin.* **1985**, 471

12). Nessas condições a mesma não resistiu, conforme já descrito ¹³⁰ mostrando que as organoteluranas não apresentam estabilidade nessa faixa de pH.

Tomados em conjunto todas as análises realizadas, nossos dados demonstram uma diferença marcante na estabilidade das teluranas inorgânicas e orgânicas. As teluranas inorgânicas são prontamente convertidas em outras espécies, devido à perda de seus ligantes. Já as porções orgânicas das organoteluranas são notavelmente persistentes em ambientes aquosos. Uma hipótese plausível para essas diferenças de estabilidade pode ser atribuída à interação da ligação de telúrio [**3c**, **4e**] e do sistema π das porções orgânicas (grupo vinila ou arila) que podem afetar tanto a força de ligação carbono-telúrio quanto a eletrofilicidade do telúrio. Para dar suporte aos resultados obtidos, realizamos em colaboração com o grupo do Prof. Dr. Ataulpa A. C. Braga cálculos de energia livre de Gibbs dos sistemas em questão.

Desta forma, as energias coletadas (Esquema 37) foram utilizadas para avaliar a estabilidade relativa dos compostos **AS101**, **34** e **63** à hidrólise. Os resultados obtidos, através dos cálculos de termodinâmica mostraram que o composto **AS101** é mais suscetível a hidrólise do que os compostos **34** e **63**. Além disso, adotamos o modelo de análise de população natural (NPA) ¹³¹ para determinar as cargas distribuídas nos átomos das moléculas em estudo.

¹³⁰ (a) Lederer, K. **1916**, 49, 1076-1082; (b) Morgan, G. T.; Kellett, R. E. CXL. *J. Chem. Soc.* **1926**, 1080; (c) Bergman, J. *Tetrahedron*. **1972**, 28, 3323; (d) Ley, S. V.; Meerholz, C. A.; Barton, D. H. R. *Tetrahedron*. **1981**, 37, 213-223

¹³¹ Reed, A. E.; Weinstock, R. B.; Weinhold, F. *J. Chem. Phys.* **1985**, 83, 735-746

Esquema 37: Hidrólise dos compostos AS101, 63, 34 e 65 com um equivalente de água e a Energia Livre de Gibbs (ΔG) envolvida.

A Tabela 4 mostra a distribuição de carga obtida pela NPA. De acordo com o comportamento observado nos resultados de termodinâmica, as cargas NPA indicam que as cargas negativas mais altas foram observadas nos átomos de oxigênio dos alcóxidos do composto **AS101**. O NPA mostra que o átomo de telúrio apresenta as maiores cargas positivas, o que concorda com o caráter eletrofílico desse átomo. Esses resultados mostram a protonação preferencial dos alcóxidos do **AS101**. Finalmente, a protonação do alcóxido leva à formação

das espécies etileno glicol e TeOCl_3 , conforme observado no experimento por espectrometria de massas.

Tabela 4: Cargas atômicas do telúrio e dos átomos ligados ao átomo central obtidas pela distribuição de carga NPA.

Composto	Carga Atômica						
	Te	O _{axial}	O _{trans-Cl}	C _{aryl}	C _{olefin}	Cl _{trans-Cl}	Cl _{trans-O}
AS101	+1.894	-0,839	-0,870	-	-	-0.600 -0.585	-0,648
63	+1.450	-	-	-0.436	-	-0.562 -0.561 -0.558 -0.557	-
34	+1.565	-	-	-0.419	-0.397	-0.573 -0.558	-

Os resultados obtidos pelos estudos teóricos os dados experimentais, confirmam uma maior estabilidade das organoteluranas em sistemas aquosos quando comparadas com as teluranas inorgânicas. Desta forma, combinando essa propriedade a sua reatividade¹³² podemos explicar a atividade desses compostos em sistemas biológicos. Diante disso, na etapa seguinte decidimos estudar o comportamento das organoteluranas em sistemas biológicos *in vitro* e *in vivo*. Esses estudos são de suma importância devido as atividades biológicas encontradas para as organoteluranas.¹¹⁹

¹³² Cunha, R. L. O. R.; Gouveia, I. E.; Madureira, M. F. A.; Madureira, F. A.; Feitosa, G. V. P.; Lima, A. R.; Comasseto, J.V.; Tersariol, I. L. S.; Juliano, L. *Biol. Chem.* **2009**, 390, 1205-1212

3.4 Conclusões

O composto **AS101** é susceptível a reação de hidrólise, levando à formação de vários subprodutos, dentre eles o $[\text{TeOCl}_3]^-$ e $[\text{HTeO}_2]^-$. Desta forma, a atividade biológica descrita na literatura para esse composto deve estar relacionada aos produtos de degradação do **AS101**. As organoteluranas investigadas nesta tese não apresentaram produtos de hidrólise, indicando que esses compostos são estáveis em sistemas aquosos. Os resultados obtidos através do estudo teórico confirmam as evidências experimentais, mostrando que o composto **AS101** é mais suscetível à hidrólise do que os compostos **34** e **63**. Assim, através desse estudo, concluímos que as teluranas inorgânicas apresentam menor estabilidade em sistemas aquosos quando comparadas com as organotelurnas. Em vista disso, a estabilidade das organoteluranas em sistemas aquosos torna-os promissores para estudos de relação estrutura-atividade para futuras investigações biológicas.

4. Capítulo IV

4.1 Objetivos

O objetivo do presente estudo foi avaliar o efeito das organoteluranas **32** e **62** no modelo de epilepsia induzido por pilocarpina, quanto à capacidade de modificar o curso da epileptogênese, incluindo avaliações de alterações comportamentais, eletroencefalográficas e histológicas.

4.2 Introdução

A busca por novas moléculas anticonvulsivantes ou por agentes modificadores do quadro epiléptico tem se tornado um grande desafio para os pesquisadores, devido a dificuldade de permeação de ativos pela barreira hematoencefálica (BHE). A BHE é um importante componente da rede de comunicação que conecta o sistema nervoso central SNC e os tecidos periféricos. A BHE é composta por células endoteliais justapostas, astrócitos e um sistema complexo de proteínas que proporcionam restrição no fluxo de moléculas para o SNC. O baixo fluxo é responsável pela restrição de cerca de 98 % dos medicamentos em potencial na terapêutica do sistema nervoso central.¹³³

Todavia, alguns estudos apontam que compostos de telúrio apresentam potencial para atravessar a barreira hematoencefálica. Assim, Sredni et al. demonstraram que o composto AS-101 é capaz de proteger os neurônios dopaminérgicos e melhorar a função motora de animais acometidos pela doença de Parkinson. Além disso, Cunha et al. relataram que organoteluranas podem atuar como agentes anticonvulsivantes, bem como, na inibição de cisteína proteases, como por exemplo as caspases. As caspases são essenciais no mecanismo de apoptose celular, um dos principais tipos de morte celular programada. Falhas na apoptose podem levar ao desenvolvimento de tumores, doenças autoimunes e ao mal de Alzheimer. Desta forma, as caspases se tornaram alvo de estudo no desenvolvimento de novos agentes terapêuticos para o tratamento dessas doenças.¹³⁴

Diante da importância em desenvolver novos ativos para o tratamento de doenças relacionadas ao sistema nervoso central, foi realizado um trabalho no laboratório de Neurofisiologia da Universidade Federal de São Paulo com o objetivo de avaliar a eficácia das

¹³³ Ballabh, P.; Braun, A.; Nedergaard.; *M. Neurobiology of disease*, **2004**, 16, 1-13

¹³⁴ Cunha R. L. O.; Gouvea, I. E.; Luiz Juliano, L. *Anais da Academia Brasileira*, **2009**, 81, 393-407

organoteluranas **32** e **62** no tratamento de epilepsia induzida pelo método da pilocarpina. Além disso, a organotelurana **62** que apresenta propriedades fluorescentes foi estudada como biomarcador celular para investigar se de fato os compostos de telúrio podem permear a barreira hematoencefálica. Os estudos biológicos foram coordenados pela Profa. Dra. Maria José da Silva Fernandes e executados pela Dra. Gabriele de Melo Predebon, ambas do laboratório de neurofisiologia do Campus São Paulo da Universidade Federal de São Paulo e descritos na tese de doutorado da Dra. Predebon. Salientamos que acompanhamos o desenvolvimento desses estudos, fazendo modificações na estrutura das teluranas utilizadas, de modo a obter os melhores resultados nos testes biológicos. Em seguida iremos abordar os conceitos sobre epilepsia e os principais métodos de estudos dessa doença.

4.2.1 Modelos experimentais de epilepsia

Os principais modelos experimentais empregados no estudo da epilepsia estão relacionados a parâmetros químicos, físicos e elétricos em modelos *in vivo* e *in vitro* em estudos de células de PC12. As células de PC12 são utilizadas em um sistema já muito bem estabelecido para o estudo de doenças neurodegenerativas como mal de Alzheimer, Parkinson e epilepsia. As células de PC12 proporcionam vários benefícios, dentre elas, a facilidade de cultivo e o amplo conhecimento sobre sua proliferação e diferenciação. Dessa forma, as mesmas são empregadas em testes de novos agentes farmacológicos com ação anticonvulsivante.¹³⁵

¹³⁵ (a) Grau, C. M.; Greene L.A. *Methods Mol Biol.* **2012**, 46, 201-211.(b) Teng, K. K.; Angelastro, J. A.; Matthew E. Cunningham, M. E.; Greene, L. A.; *A cell and Tissue Culture: Assorted Techniques.* **1998**, 161–188

4.2.2 Modelo da pilocarpina

A Pilocarpina é visto como um agonista colinérgico, que pode atravessar a barreira hematoencefálica e ativar alguns receptores muscarínicos do tipo M1 e M2 do encéfalo ¹³⁶ e dependendo da concentração utilizada pode levar a alterações comportamentais e eletrográficas que culminam em quadro epiléptico no animal.

Após administração sistêmica, a pilocarpina atravessa a barreira hematoencefálica e ativa os receptores muscarínicos colinérgicos M1 e M2. Assim, quando a pilocarpina se liga ao receptor M2 ocorre redução na liberação de acetilcolina, levando a um aumento da excitação neuronal. Já quando a pilocarpina se liga ao receptor M1 ocorre ativação da fosfolipase C, que por sua vez produz diacilglicerol (DG) e trifosfato de inositol (IP3), resultando no aumento intracelular de Ca^{2+} e potássio (K^+), levando ao aumento da excitabilidade cerebral. O aumento da excitabilidade celular leva a modificações nos neurotransmissores com liberação de glutamato (GLU) e inibição do GABA.¹³⁷

O GLU ativa os receptores favorecendo a entrada de Na^+ e Ca^{2+} na célula, com remoção do íon magnésio que bloqueia o canal do receptor de N-metil-D-aspartato (NMDA). Estes receptores quando ativados permitem o aumento da entrada de Ca^{2+} na célula, desencadeando a excitotoxicidade, ativação de lipases, nucleases e proteases, levando a morte neuronal,¹³⁸ (Figura 76).

¹³⁶ Turski, W. A.; Cavalheiro, E. A.; Schwarz, M.; Czuczwar S. J.; Kleinrok, Z.; Turski, L. *Behav Brain Res*, **1983**, 9, 315-335

¹³⁷ Fang Zheng, F.; Wess, J.; Alzheimer, C. J. *Neurophysiol.* **2012**, 108, 91-100

¹³⁸ Cavalheiro, E. A.; Leite, J. P.; Bortolotto, Z. A.; Turski, W. A.; Ikonomidou, C.; Turski, L. *Epilepsia*, **1991**, 6, 778-782

Figura 73: Sinalização celular no modelo da Pilocarpina.

4.3 Resultado e discussões

No presente trabalho, foi realizado um estudo da atividade anticonvulsivante e neuroprotetora de compostos hipervalentes de telúrio, no qual as organoteluranas **32** e **62** foram escolhidas como moléculas modelo. Foram realizados estudos *in vitro* utilizando o modelo em células de PC12 e estudos *in vivo* adotando o modelo lesional de epilepsia induzida por pilocarpina em ratos.

4.3.1 Estudo de viabilidade celular

No estudo *in vitro* foi avaliada a resposta das células PC12 frente às organoteluranas **32** e **62**, comparando os resultados com grupos controle e controle positivo. Para o grupo controle positivo foi utilizada a estaurosporina (STS), um indutor de morte celular. As células de PC12 foram incubadas com as organoteluranas nas concentrações de ($0.1 \mu\text{Mol.L}^{-1}$ a $50 \mu\text{Mol.L}^{-1}$), por 24 horas, com o objetivo de determinar a faixa de concentração não tóxica. Observou-se que a organotelurana **32** em concentrações de $10 \mu\text{Mol.L}^{-1}$ apresentou viabilidade celular de 30 % e em $50 \mu\text{Mol.L}^{-1}$ a viabilidade foi menos que 10%. Já o estudo de viabilidade celular utilizando a organotelurana **62**, empregando concentrações crescentes ($0.1 \mu\text{Mol.L}^{-1}$ a $50 \mu\text{Mol.L}^{-1}$), mostrou que a citotoxicidade desse composto ocorre somente a partir de concentrações acima de $50 \mu\text{Mol.L}^{-1}$, demonstrando que essa organotelurana é menos tóxica para as células de PC-12 do que a organotelurana **32** (Figura 77).

Figura 74: (A) Viabilidade celular da organoteluranas 32 comparada com os grupos controle e STS nas concentrações de (0.1 $\mu\text{Mol.L}^{-1}$, 1 $\mu\text{Mol.L}^{-1}$, 5 $\mu\text{Mol.L}^{-1}$, 10 $\mu\text{Mol.L}^{-1}$, 50 $\mu\text{Mol.L}^{-1}$) em células de PC12, após 24 horas de exposição. (B) Viabilidade celular da organoteluranas 62 comparada com os grupos controle e STS nas concentrações de (0.1 $\mu\text{Mol.L}^{-1}$, 1 $\mu\text{Mol.L}^{-1}$, 5 $\mu\text{Mol.L}^{-1}$, 10 $\mu\text{Mol.L}^{-1}$, 50 $\mu\text{Mol.L}^{-1}$) em células de PC12, após 24 horas de exposição.

Na etapa seguinte, foi realizado um estudo de citoproteção de células PC12, avaliando as organoteluranas **32** e **62** como agentes citoprotetores. As culturas foram incubadas com as diferentes concentrações da organotelurana **32** (0.1 $\mu\text{Mol.L}^{-1}$, 1 $\mu\text{Mol.L}^{-1}$) e posteriormente foram estimuladas com agentes agressores, nesse caso peróxido de hidrogênio. Após análises dos resultados, foi observado que a organotelurana **32** apresentou ação citoprotetora para a célula de PC12 e a melhor condição foi observada na concentração de 0,1 $\mu\text{Mol.L}^{-1}$, apresentando uma proteção celular de 80% (Figura 78).

Figura 75: Estudo de citoproteção envolvendo células de PC12, peróxido de hidrogênio e a organotelurana **32**, nas concentrações de 0,1 µMol.L⁻¹, 1 µMol.L⁻¹ e 5 µMol.L⁻¹.

4.3.2 Estudo *in vitro* da permeabilidade celular de células PC12 envolvendo a organotelurana **62**.

O estudo de permeabilidade celular teve como objetivo investigar se os compostos de Te (IV) são capazes de atravessar a membrana plasmática. Para isso foi escolhida a organotelurana **62** como molécula modelo, pois esse composto quando excitado em comprimento de onda de 318 nm emite fluorescência em 375 nm que pode indicar se o composto de telúrio consegue permear a célula, através da visualização por fluorescência. A organotelurana **62** foi incubada com células de PC12 e monitorada por microscopia confocal de fluorescência por 72 horas. Após 2 horas de incubação, foi observada maior intensidade de fluorescência nas células incubadas com o composto **62** do que nas células do grupo controle, indicando a presença do composto de telúrio no interior das células de PC12. Além disso, houve aumento da intensidade de fluorescência ao decorrer do tempo de incubação, chegando ao máximo após 48 horas de exposição. Entretanto, após 72 horas de incubação foi observada uma redução na intensidade de fluorescência no interior das células, o que pode estar associado a metabolização do composto. Assim, através desse estudo foi possível atribuir que o aumento

de fluorescência no interior das células PC12 indica que o composto de telúrio tem a capacidade de permeá-las (Figura 79).

Figura 76: (A) Solução do composto **62** em DMSO submetida à luz ultravioleta 318 nm. (B) Microscopia de fluorescência confocal de células PC12. Barra de Calibração: 100 μm (40x).

4.3.3 Estudo *in vivo* da organotelurana 62

Nesse estudo foi utilizado o modelo lesional de epilepsia induzida por pilocarpina,¹³⁹ que teve como objetivo avaliar a permeação da barreira hematoencefálica pela organotelurana **62**, bem como visualizar as regiões cerebrais onde ocorre a deposição desse tipo de molécula.

O experimento decorreu da seguinte forma: os animais foram separados em 4 grupos: grupo (1) controle, grupo (2) com adição da organotelurana **62** mais a adição de solução salina, grupo (3) com adição do indutor de epilepsia mais adição de solução salina e grupo (4) com adição de indutor de epilepsia mais composto **62**.

Os animais do grupo (4) foram induzidos ao quadro epilético, pela adição de pilocarpina, e após 30 minutos foi administrada uma dose da organotelurana **62**, numa concentração de 0,04 mg/Kg de forma subcutânea. Após 24 horas, os animais foram sacrificados e seus conteúdos cerebrais analisados por microscopia confocal de fluorescência (Figura 80).

Figura 77: Método *in vivo* utilizado no estudo de permeação da organotelurana **62**.

¹³⁹ Cavalheiro, E. A.; Leite, J. P.; Bortolotto, Z. A.; Turski, W. A.; Ikonomidou, C.; Turski, L. *Epilepsia*. **1991**, 6, 778-782

Segundo os resultados obtidos por microscopia confocal de fluorescência, as regiões cerebrais do hipocampo apresentavam fluorescência mais acentuada do que as do grupo controle, indicando que a organotelurana **62** atravessa a barreira hematoencefálica e se acumula nas regiões CA1, CA3 e Hilo do hipocampo (Figura 81).¹⁴⁰ Os animais tratados com aorganotelurana **62** apresentaram redução no número de células mortas, devido ao processo de neuroproteção promovido pelo organotelurana, mostrando que esses compostos apresentam potencial para o tratamento desse tipo de patologia.

Os mecanismos pelos quais os compostos de telúrio exercem atividade neuroprotetora são pouco conhecidos. Entretanto, algumas hipóteses têm sido levantadas, mostrando que a atividade biológica destes compostos está relacionada à sua interação com resíduos sulfidríla de moléculas biologicamente ativas, como exemplo as caspases.⁵⁶ A morte celular resultante de crises no modelo LiPilo ocorrem devido a diferentes mecanismos que se iniciam pelo aumento da concentração do íon Ca^{2+} intracelular decorrente da ativação colinérgica. O íon Ca^{2+} por sua vez, causa ativação de cascatas de reações que resultam na ativação de proteases, lipases e nucleases, liberação de radicais livres e fatores inflamatórios, resultando na morte neuronal principalmente, mas não exclusivamente, na região hipocampal.^{135, 137}

Com base nos resultados obtidos no presente estudo, pode-se afirmar que a organotelurana **62** é capaz de atravessar a membrana plasmática de células PC12, permear a barreira hematoencefálica de ratos e proteger os neurônios reduzindo a morte celular após as crises nos subcampos CA1, CA3 e Hilo. Já o composto 32 é capaz de proteger células de PC12

¹⁴⁰ (a) Manuscrito em preparação para publicação. (b) Predebon, G. Melo. *Investigação do papel de compostos de telúrio (IV) e de nitroalcenos na epilepsia induzida por pilocarpina*. Tese de doutorado, Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP) **2016**

quando essas são induzidas a morte celular por H₂O₂. Além disso, esse composto se mostrou eficiente no bloqueio de crises eletrográficas induzidas pela pilocarpina.

Por fim, novos estudos envolvendo organoteluranas devem ser realizados a fim de esclarecer de fato os mecanismos envolvidos na neuroproteção, uma vez que a perda neuronal após crises epiléticas é também responsável pelas alterações cognitivas que podem ser beneficiadas com esse tipo de tratamento, assim, melhorando a qualidade de vida dos pacientes.

Figura 78: (A) Regiões cerebrais do hipocampo CA1, CA3 e Hilo de ratos (B) Microscopia confocal de fluorescência das regiões cerebrais CA1, CA3 e Hilo de ratos induzidos ao quadro epilético e tratados com a organotelurana **62**.

4.4 Conclusões

Com base nos resultados obtidos no presente estudo pode-se afirmar que a organotelurana **62** é capaz de permear a membrana plasmática de células PC12, bem como atravessar a barreira hematoencefálica de ratos. Além disso, esse composto apresentou efeito neuroprotetor, levando à redução da morte celular de células neuronais das regiões CA1, CA3 e Hilo do hipocampo. Já a organotelurana **32** foi capaz de proteger células PC12 da morte celular causada por H₂O₂ mesmo em baixas concentrações. Diante desses resultados, podemos concluir que as organoteluranas **32** e **62** mostraram atividade no controle do quadro epilético, indicando que essa classe de moléculas tem potencial no tratamento desse tipo de doença.

5. Parte Experimental

A vidraria utilizada foi flambada sob corrente de nitrogênio anidro. Os solventes foram evaporados em um rotaevaporador Buchi, sob pressão reduzida, o solvente residual foi removido utilizando bomba de alto vácuo. O telúrio elementar utilizado foi secado em estufa a 110 °C pelo período de 12 horas.

As análises de RMN de ^1H a 200 MHz e RMN de ^{13}C a 50 MHz foram realizadas em um espectrômetro BRUKER® AC 200. Para determinação dos deslocamentos químicos foi utilizado tetrametilsilano (TMS) como padrão interno.¹⁴¹ A nomenclatura utilizada para designação de multiplicidades dos sinais presentes nos espectros de RMN de ^1H foram baseados em documento recomendado pela AUREMN (Associação de Usuários de Ressonância Magnética Nuclear).¹⁴² Na descrição dos sinais atribuídos dos espectros de RMN utilizou-se como abreviação para simpleto (s), duplete (d), duplo duplete (dd), duplo duplo duplete (ddd), tripleto (t), duplo tripleto (dt) e multiplete (m). Todas as constantes de acoplamento (J) estão descritas em hertz (Hz). Os espectros de RMN foram processados utilizando-se o software MestreNova 6

As análises de massa de alta resolução foram realizadas em um espectrômetro Ultraflex III TOF / TOF Bruker® por inserção direta de amostras puras. Os solventes utilizados nas reações foram de grau comercial e foram previamente tratados de acordo com a literatura.¹⁴³

¹⁴¹ Gottlieb, H. E.; Kotlyar, V.; Nudelman, J. *Org. Chem.* **1997**, 62, 7512-7515

¹⁴² Garrido, R. *Termos traduzidos*; Comissão de nomenclatura e termos em RMN - AUREMN, Abril, 2010. (<http://www.auremn.org.br/>) acessado em 02/03/2018

¹⁴³ Armarego, W. L. F.; Chai, C. L. L. *Purification of laboratory chemicals*; 5st Ed.; Butterworth-Heinemann: Amsterdam, **2003**

As análises em Cromatografia de camada delgada foram feitas utilizando cromatoplasas metálicas com filme de sílica gel de 0,25 mm de espessura (F₂₅₄ Merck®), e os sistemas de revelação empregados foram: solução reveladora de vanilina contendo 1g de vanilina, 1mL de H₂SO₄ e 100 mL de ácido acético glacial, solução reveladora de ninhidrina contendo 500 mg de ninhidrina e 100 mL de etanol 96% e iodo.

As cromatoplasas com indicador de fluorescência foram reveladas utilizando uma lâmpada U.V. com emissão em 254 nm. As purificações em coluna de sílica foram realizadas empregando sílica gel comum (70-230 mesh) e sílica gel *flash* (230-400 mesh) ASTM Merck®.

5.1 Procedimentos experimentais

5.1.2 Estudo teórico

Os cálculos foram baseados na teoria do funcional da densidade (DFT), utilizando o programa Gaussian 09 de programas (revisão D1).¹⁴⁴ O M06L¹⁴⁵ funcional foi utilizado para investigar as vias de reação. O conjunto base SDD e seu pseudopotencial associado foram utilizados para o Te, enquanto para o restante dos átomos foi utilizado o conjunto 6-31 + G (d, p). As estruturas dos reagentes, produtos, intermediários e estados de transição foram

¹⁴⁴ Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Scalmani, G.; Barone, V.; Mennucci, B.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Caricato, M.; Li, X.; Hratchian, H. P.; Izmaylov, A. F.; Bloino, J.; Zheng, G.; Sonnenberg, J. L.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Vreven, T.; Montgomery, J. A., Jr.; Peralta, J. E.; Ogliaro, F.; Bearpark, M.; Heyd, J. J.; Brothers, E.; Kudin, K. N.; Staroverov, V. N.; Kobayashi, R.; Normand, J.; Raghavachari, K.; Rendell, A.; Burant, J. C.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Cossi, M.; Rega, N.; Millam, J. M.; Klene, M.; Knox, J. E.; Cross, J. B.; Bakken, V.; Adamo, C.; Jaramillo, J.; Gomperts, R.; Stratmann, R. E.; Yazyev, O.; Austin, A. J.; Cammi, R.; Pomelli, C.; Ochterski, J. W.; Martin, R. L.; Morokuma, K.; Zakrzewski, V. G.; Voth, G. A.; Salvador, P.; Dannenberg, J. J.; Dapprich, S.; Daniels, A. D.; Farkas, O.; Foresman, J. B.; Ortiz, J. V.; Cioslowski, J.; Fox, D. J. Gaussian 09, revision E.01; Gaussian, Inc.: Wallingford, CT, **2009**

¹⁴⁵ Zhao, Y.; Truhlar, D. G. *Theor. Chem. Acc.* **2008**, 120, 215–241

otimizadas em solução sem qualquer restrição de simetria. De modo a ter em conta os efeitos de solvatação do dimetilsulfóxido (DMSO, $\epsilon = 46,826$) foi utilizado o modelo de solvência contínuo SMD.¹⁴⁶ Todas as energias apresentadas são energia potencial (**negrito**) e energia de ponto zero (ZPE) corrigida (*itálico*). Além da energia potencial, optou-se por apresentar apenas as energias ZPE devido à aproximação harmônica para ter a tendência de aumentar os erros relativos de energia.^{147, 148, 149, 150} Todos os valores são apresentados em kcal.mol⁻¹ e as distâncias em Angstroms (Å).

5.1.3 Medidas espectrofotométricas e espectrofluorimétricas

As medidas espectroscópicas dos cromóforos e sondas foram realizadas a partir de soluções de trabalho de concentração de $1,0 \times 10^{-5}$ mol.L⁻¹. Estas soluções foram geradas a partir da diluição de soluções estoque de concentrações próximas a $5,0 \times 10^{-3}$ mol.L⁻¹, preparadas pela dissolução da quantidade adequada de cada composto em frascos volumétricos de 25 mL até a marca do menisco. As soluções estoque dos aminoácidos e tióis testados foram preparadas pela dissolução da quantidade adequada de cada um em balões volumétricos de 10 mL, com concentrações próximas de 0,05 mol.L⁻¹ em DMSO. A partir dessas, foram geradas soluções de trabalho de concentração $1,5 \times 10^{-3}$ mol.L⁻¹ em água ou DMSO, todas preparadas logo antes das medidas. As titulações foram realizadas pela adição de poucos microlitros das soluções de trabalho dos aminoácidos ou tióis às cubetas contendo as soluções de trabalho das sondas, sendo que os espectros de absorção e emissão foram registrados imediatamente após as

¹⁴⁶ Marenich, A. V.; Cramer, C. J. & Truhlar, D. G. *Phys. Chem. J.* **2009**, 6378–6396

¹⁴⁷ Guest, D.; Menezes da Silva, V. H.; de Lima Batista, A. P.; Roe, S. M.; Braga, A. A. C.; Navarro, O. *Organometallics*. **2015**, 34 (11), 2463–2470

¹⁴⁸ Batista, A. P.; de Oliveira-Filho, A. G. S.; Galembeck, S. E. *ACS Omega* **2017**, 2 (1), 299–307

¹⁴⁹ Harvey, J. N. *Faraday Discuss.* **2010**, 145, 487–505

¹⁵⁰ Klein, J. E. M. N.; Knizia, G.; Miehl, B.; Kästner, J.; Plietker, B. *Chem. Eur. J.* **2014**, 20 (24), 7254–7257

adições. Nas medidas de emissão, os comprimentos de onda de excitação foram aplicados de acordo com o máximo de absorção, já conhecidos durante a caracterização. Todas as medidas foram realizadas em triplicata, com soluções estoque e de trabalho preparadas previamente aos experimentos, de modo a confirmar a reprodutibilidade dos resultados. As representações gráficas dos espectros foram obtidas de ensaios isolados, no entanto, os valores numéricos apresentados em tabela são provenientes das médias das triplicatas. Os rendimentos quânticos de fluorescência foram obtidos através do método comparativo à compostos padrão com absorção e emissão em regiões similares à cada caso, conforme a Equação 2:

$$\Phi = \Phi_{\text{ref}} \frac{\eta^2}{\eta_{\text{ref}}^2} \frac{I}{I_{\text{ref}}} \frac{A_{\text{ref}}}{A} \quad \text{Equação 2}$$

No qual Φ é o rendimento quântico da amostra, Φ_{ref} é o rendimento quântico da substância utilizada como padrão, η é o índice de refração dos solventes, I é a área sob o espectro (obtida por integração) e A são as absorções nos pontos de excitação. Sempre utilizamos pontos de excitação que compreendessem intersecções entre os espectros de absorção da amostra e referência, de modo a reproduzir as condições experimentais para ambos. Os limites de detecção (LD) e quantificação (LQ) foram calculados a partir da aquisição de dez espectros de cada uma das sondas. A partir desses, utilizando o máximo de absorção de cada espectro, obtivemos as variações das medidas de cada equipamento através das seguintes Equações 3 e 4.

$$\text{LD} = y_{\text{blank}} + 3 \text{ std} \quad \text{Equação 3}$$

$$\text{LQ} = y_{\text{blank}} + 10 \text{ std}; \quad \text{Equação 4}$$

No qual y é a média dos valores.

Consideramos como detectáveis valores maiores ou menores do que o valor médio das dez medidas somados de três vezes o desvio padrão. Consideramos como quantificáveis valores

maiores ou menores do que a média, somada ou subtraída de dez vezes o desvio padrão das medidas. As quantidades mínimas detectáveis foram atribuídas à concentração referente ao ponto da titulação que corresponde ao ponto adjacente ao encontrado em LQ.

5.1.4 Estudo de estabilidade

A degradação forçada ou teste de estresse é uma boa estratégia para demonstrar as rotas de degradação de compostos ou de produtos de interesse.¹⁵¹ Aqui, relatamos um estudo sistemático de estabilidade de compostos de organotelúrio usados em estudos de atividades biológicas.

Em um tubo de RMN de 5 mm, 50 mg do composto foram diluídos em uma mistura de 360 µL de DMSO-d₆ e 40 µL de D₂O. Utilizou-se um tubo de vidro capilar contendo difenilditelureto como padrão de desvio químico. A mesma amostra foi mantida por um período de 30 dias em solução nesta mistura. O espectro de RMN de ¹²⁵Te foi registrado diariamente durante 7 dias e semanalmente durante 30 dias.

5.1.5 Estudo de estabilidade de exposição em PBS

Em um tubo de RMN de 5 mm, 50 mg do composto sob investigação foram diluídos em uma mistura de 300 µL de DMSO-d₆ e 30 µL de D₂O. Utilizou-se um tubo de vidro capilar contendo difenilditelureto como padrão de desvio químico. A mesma amostra foi mantida por um período de 30 dias nesta solução e então o espectro de RMN de ¹²⁵Te foi registrado.

5.1.6 Estudo de estabilidade térmica

¹⁵¹*Stability testing of new drug substances and products*. In: International conference on harmonization, IFPMA, Geneva **2003**, 1-20

Em um tubo de RMN de 5 mm, 50 mg do composto em estudo foram diluídos em uma mistura de 360 µL de DMSO-d₆ e 40 µL de D₂O ou PBS. Utilizou-se um tubo de vidro capilar contendo difenilditelureto como padrão de desvio químico. Foi registrado um espectro de RMN de ¹²⁵Te inicial à 25° C. A mesma amostra foi aquecida (40° C) por 24-96 horas e o espectro de RMN de ¹²⁵Te foi registrado.

5.1.7 Estudo de estabilidade de exposição em uma mistura de HCl / DMSO.

Em um tubo de RMN de 5 mm, 50 mg do composto em estudo foram diluídos em uma mistura de 300 µL de DMSO-d₆ e 30 µL de HCl (6 mol.L⁻¹). Utilizou-se um tubo de vidro capilar contendo difenilditelureto como padrão de desvio químico. Após 24 horas, o espectro de RMN de ¹²⁵Te foi registrado a 25° C.

5.1.8 Estudo da reação entre organoteluranas e cisteína monitorada por ressonância magnética nuclear (RMN).

Em um tubo de RMN de 5 mm, diluiu-se 50 mg do composto sob investigação em 200 µL de DMSO-d₆ e adicionou-se uma mistura de tiol (1 equiv) em 100 µL em DMSO-d₆ e depois o espectro de RMN de ¹H e ¹²⁵Te foram registrados. Depois disso, foi adicionada novamente uma mistura tiol em 100 mL de DMSO-d₆ e novamente o espectro de RMN foi registrado.

5.1.9 Estudo da reação entre organoteluranas e cisteína monitorizada por espectrometria HRMS-ESI.

Em um balão volumétrico de 10 mL foi adicionada uma mistura de organotelurana em DMSO 10 µL (1.10⁻² mol.L⁻¹) e uma mistura de cisteína em H₂O 10 µL (1.10⁻² mol.L⁻¹)

resultando em uma concentração de 1.10^{-4} mol.L⁻¹ que foi analisada por espectrometria HRMS-ESI.

5.1.10 Estudo de toxicidade das organoteluras. ¹⁴⁰

A fim de verificar se os compostos exerciam citotoxicidade sobre às células, foram feitas curvas concentração-resposta em que a viabilidade das células PC-12 foi testada após incubação com concentrações crescentes das organoteluranas 32 e 62. As concentrações dos compostos utilizados nos testes foram de 0,1 µM, 1 µM, 5 µM, 10 µM e 50 µM. A estaurosporina (STS), foi usada na dose 500 nM, como controle positivo, ou seja, indutor de morte celular. As células foram incubadas com os compostos nas concentrações descritas acima, durante 24 horas e a viabilidade celular avaliada.

5.1.11 Teste de Citoproteção. ¹⁴⁰

Este experimento foi delineado para testar o efeito citoprotetor dos compostos frente a agentes agressores celulares, no caso o H₂O₂. As células foram incubadas com o agente citoprotetor (organotelurana). Após 24 horas as células foram incubadas com H₂O₂ (30 µM) durante 2 horas. As doses testadas neste experimento foram de (0,1 µM, 1 µM e 5 µM). A morte celular foi medida com iodeto de propídio (PI) por meio de citometria de fluxo. Resumidamente, o PI é uma sonda fluorescente permeável a células sem integridade na membrana, ou seja, é um marcador de morte celular.

5.1.12 Teste de permeabilidade de organoteluranas em células PC12. ¹⁴⁰

As células PC12 (5×10^5 células/mL) foram plaqueadas sob lâminulas circulares (24 mm) dentro de placas de petri (35x10mm), com um volume de 1mL de meio de cultura e incubadas em estufa de CO₂ a 37°C durante 24 horas, para crescimento e aderência sob a lâminula. As lâminulas com as células aderidas foram lavadas (2x) com meio suplementado (delicadamente

para não retirar as células da lamínula), e incubadas com as organoteluranas 32 e 62 numa concentração de 0.1 μ M durante 2, 5, 24 e 48 horas.

Ao final das incubações, as lamínulas contendo as células eram novamente lavadas com PBS e analisadas por microscopia confocal acoplado com multi fóton (Zeiss), objetiva de 40x. O espectro de emissão e excitação utilizados para os compostos foi de 318 nm e 375 nm, respectivamente. Os grupos com a organotelurana 32 e controle (células sem telúrio) foram analisadas sob as mesmas condições.

5.1.13 Permeabilidade *in vivo* da organotelurana 62. ¹⁴⁰

A organotelurana 62 foi administrada por via sistêmica em ratos Wistar a fim de verificar sua permeabilidade ao SNC. O composto 62 foi diluído em solução de DMSO e solução salina e administrado na dose de 0.04mg/kg, 30 minutos após o início do quadro epiléptico induzido por pilocarpina. Os animais foram sacrificados e seus conteúdos cerebrais foram removidos após 24 horas da aplicação da organotelurana. Os encéfalos foram retirados da calota craniana e mantidos em paraformaldeído 4% (PFA) com PBS durante 24 horas. Em seguida, foram crioprottegidos com PFA 4% com 30% de sacarose durante sete dias. Em seguida, os encefálos foram congelados em nitrogênio líquido e armazenados em freezer -80°C. Os encéfalos foram seccionados em fatias coronais de 40 μ m em criostato (Leica) e dispostos em lâminas gelatinizadas. Os cortes de hipocampo foram analisados com o auxílio de um microscópio de fluorescência (marca Nikon) e as imagens capturadas pelo software Image-Pro no aumento de 20x.

5.2 Procedimentos Sintéticos

5.2.1 Preparação do tetracloreto de telúrio ¹⁵²

Em um balão de 500 mL, acoplado a um condensador de refluxo, tubo secante e sob agitação magnética foram adicionados 63,8 g (0,5 mol) de telúrio elementar e 250 mL (3 mols) de SO₂Cl₂. O meio reacional foi refluxado por 72 h e o excesso de SO₂Cl₂ foi removido por destilação.

Rendimento: 119,8 g (89 %) Sólido branco.

5.2.2 Preparação de Tricloreto de *p*-metoxi-feniltelúrio ¹⁵³

Em um balão de 500 mL, sob agitação magnética, foi adicionado tetracloreto de telúrio (26,9 g 100 mmols), o qual foi mantido sob aquecimento por 10 min a 100 °C. Após esse período, foi adicionado anisol (10,8 mL 100 mmols). O meio reacional foi mantido sob aquecimento, a 100 °C por 40 min. O produto bruto foi recristalizado em ácido acético glacial, e secado a pressão reduzida.

Rendimento: 24 g (71 %) Sólido amarelo

5.2.3 Dicloreto(E)-1-[2-cloro-1-(4-metoxifeniltelanil)] etenilciclohexanol (32)

Em um balão de 100 mL equipado com condensador de refluxo e agitação magnética, foram adicionados tricloreto de *p*-metoxifeniltelúrio (5,1 g 15 mmol), 1-etinilciclohexanol (1,86 g 15

¹⁵² Petragnani, N.; Mendes, S. R.; Silveira, C.; Tetrahedron Lett. 2008, 49, 2371

¹⁵³ Cunha, R. L. R. O.; Omori, A. T.; Castalani, P F.; Toledo, F. T.; Comasseto, J. V. *J. Organomet. Chem.* **689**, 2004, 3631

mmol) e 50mL de benzeno. A reação foi acompanhada por cromatografia de camada delgada (CCD), utilizando como eluente hexano:acetato de etila (4:1). O meio reacional foi mantido sob refluxo por 8 horas. Posteriormente, o meio reacional foi tratado com uma mistura de metanol:água (1:1) (3x 30 mL) e extraída com acetato de etila (3x 25 mL). As fases orgânicas foram reunidas e secas com MgSO₄ e o solvente evaporado. O produto bruto foi filtrado em sílica gel utilizando acetato de etila como eluente. Em seguida foi recristalizado em uma mistura de clorofórmio:hexano.

Rendimento: 3,2 g (63%) sólido cristalino.

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ 8,28 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H); 7,12 (d, *J* = 9,1 Hz, 2H); 6,45 (s, 1H), 3,90 (s, 3H); 2,57 – 2,24 (m, 2H); 2,14 – 1.90 (m, 2H); 1,83 – 1.58 (m, 5H); 1,44 – 1,15 (m, 1H). RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ 162,4; 159,1; 137,0; 125,2; 118,6; 116,0; 76,6; 55,6; 46,7; 34,6; 24,6; 21,6; RMN de ¹²⁵Te (63 MHz, CDCl₃) δ 966,23. IR(ATR) ν_{max} /cm⁻¹ 3488; 3066; 3017; 2964; 2864; 1294; 1052; 789; 743; 489. anal. calcd. para C₁₅H₁₉Cl₃O₂Te (465.2692): C, 38,72; H, 4.12; encontrado: C, 39,02; H, 4,11. Sólido cristalino PF: 138-139 °C

5.2.4 Dicloreto (E)-1-(1-cloro-2-(4-metoxifeniltelânil)vinil)ciclopentanol (33)

Em um balão de 100 mL equipado com condensador de refluxo e agitação magnética, foram adicionados tricloreto de *p*-metoxifeniltelúrio (5,1 g 15 mmol), 1-etinilciclopentanol (1,65 g 15 mmol) e 50mL de benzeno. A reação foi acompanhada por cromatografia de camada delgada (CCD), utilizando como eluente hexano:acetato de etila (3:1). O meio reacional foi mantido sob refluxo por 8 horas. Posteriormente, o meio reacional foi tratado com uma mistura de metanol:água (1:1) (3x 30 mL) e extraída com acetato de etila (3x 25 mL). As fases orgânicas foram reunidas e secas com MgSO₄ e o solvente evaporado. O produto bruto foi filtrado em

sílica gel utilizando acetato de etila como eluente. Em seguida foi recristalizado em uma mistura de clorofórmio:hexano.

Rendimento: 3,9 g (58 %) sólido cristalino

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ 8,28 (d, $J = 9,1$ Hz, 2H); 7,13 (d, $J = 9,1$ Hz, 2H); 6,43 (s, 1H); 3,89 (s, 3H); 2,64 – 2,37 (m, 2H); 2,14 – 1,79 (m, 6H). RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) δ 162,5; 158,2; 137,0; 129,4; 124,9; 118,3; 116,3; 83,9; 55,6; 40,4. RMN de ^{125}Te (63 MHz, CDCl_3) δ 957,13. IR(ATR) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ 3473; 3070; 3022; 2970; 2939; 1294; 1048; anal. calcd. para $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{Cl}_3\text{O}_2\text{Te}$ (451,2426): C, 37,26; H, 3,80; encontrado: C, 37,15; H, 3,79; Sólido cristalino PF: 148-149 °C

5.2.5 Dicloreto(Z)-3-cloro-4-(4-metoxifeniltelanil)-2metilbut-3-en-2-ol (34)

Em um balão de 50mL equipado com condensador de refluxo e agitação magnética, foram adicionados tricloreto de *p*-metoxifeniltelúrio (1,7 g 5 mmol), 2-metilbut-3-en-2-ol (0,42 g 5 mmol) e 20 mL de benzeno. A reação foi acompanhada por cromatografia de camada delgada (CCD), utilizando como eluente hexano:acetato de etila (2:1). O meio reacional foi mantido sob refluxo por 6 horas. Posteriormente, o meio reacional foi tratado com uma mistura de metanol:água (1:1) (3x 10mL) e extraída com acetato de etila (3x 15 mL). As fases orgânicas foram reunidas e secas com MgSO_4 e o solvente evaporado. O produto bruto foi filtrado em sílica gel utilizando acetato de etila como eluente. Em seguida foi recristalizado em uma mistura de clorofórmio:hexano.

Rendimento: 1,27 g (60 %) sólido cristalino

RMN de ^1H (200 MHz, DMSO) δ 8,19 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H); 7,24 (d, $J = 9,1$ Hz, 2H); 6,30 (s, 1H); 3,86 (s, 3H); 1,65 (s, 6H). RMN de ^{13}C (50 MHz, DMSO) δ 161,9; 159,4; 137,5; 122,7;

121,4; 115,8; 73,1; 55,9; 28,9. RMN de ^{125}Te (63 MHz, DMSO) δ 996,77. IR(ATR); $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ 3427; 3073; 2970; 1583; 1492; 1255; 1182; 823; Sólido Cristalino PF: 153-155 °C

5.2.6 Dicloreto (Z)-(2-cloro-2-fenilvinil)(4-metoxifenil)telanil (28)

Em um balão de 100 mL equipado com condensador de refluxo e agitação magnética, foram adicionados tricloreto de *p*-metoxifeniltelúrio (3,4 g 10 mmol), fenilacetileno (1,02 g 10 mmol) e 30 mL de benzeno. A reação foi acompanhada por cromatografia de camada delgada (CCD), utilizando como eluente hexano:acetato de etila (8:1). O meio reacional foi mantido sob refluxo por 10 horas. Posteriormente, o meio reacional foi tratado com uma mistura de metanol:água (1:1) (3x 20 mL) e extraída com acetato de etila (3x 25mL). As fases orgânicas foram reunidas e secas com MgSO_4 e o solvente evaporado. O produto bruto foi filtrado em sílica gel utilizando acetato de etila como eluente. Em seguida foi recristalizado em uma mistura de clorofórmio:hexano.

Rendimento: 1,78 g (74 %) sólido amarelo claro

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ 8,20 (d, $J = 9,1$ Hz, 2H); 7,77 (s, 1H); 7,68 (d, $J = 9,7$ Hz, 2H); 7,47 (s, 2H); 7,09 (d, $J = 9,1$ Hz, 2H); 3,89 (s, 3H). RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) δ 162,3; 147,0; 134,0; 131,3; 128,7; 127,3; 125,9; 121,8; 116,2; 115,7; 55,6. RMN de ^{125}Te (63 MHz, CDCl_3) δ 819,82. IR(ATR) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ 3041; 2838; 1570; 1581; 1490; 1255; 1026; 737; PF: 134-135 °C

5.2.7 Dicloreto 2-cloro-3-(4-metoxifeniltelanil)prop-2-en-1-ol (74a, 74b)

Em um balão de 50 mL equipado com condensador de refluxo e agitação magnética, foram adicionados tricloreto de *p*-metoxifeniltelúrio (1,7 g 5 mmol), prop-2-in-1-ol (0,28 g 5 mmol) e

20 mL de benzeno. A reação foi acompanhada por cromatografia de camada delgada (CCD), utilizando como eluente hexano:acetato de etila (1:1). O meio reacional foi mantido sob refluxo por 10 horas. Posteriormente, o meio reacional foi tratado com uma mistura de metanol:água (1:1) (3x 10 mL) e extraída com acetato de etila (3x 15 mL). As fases orgânicas foram reunidas e secas com MgSO_4 e o solvente evaporado. Não foi possível a purificação por recristalização. Desta forma, o composto foi reduzido ao seu respectivo telureto, o qual foi purificado em coluna de sílica gel utilizando uma mistura de solventes hexano:acetato de etila (3:1).

Rendimento:

74a 685 mg (42%) óleo amarelo (Z)-2-cloro-3-(4-metoxifeniltelanil)prop-2-en-1-ol

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ 7,74 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H); 6,82 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H); 5,92 (t, $J = 1,7$ Hz, 1H); 4,43 (d, $J = 4,4$ Hz, 2H); 3,81 (s, 3H); 2,12 (t, $J = 6,1$ Hz, 1H). RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) δ 160,3; 142,1; 124,8; 116,9; 115,9; 101,3; 62,9; 55,2. RMN de ^{125}Te (63 MHz, CDCl_3) δ 628,41. IR(ATR) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ 3363; 2928; 3839; 1585; 1490.

74b 375 mg (23 %) óleo amarelo (E)-2-cloro-3-(4-metoxifeniltelanil)prop-2-en-1-ol.

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ 7,74 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H); 7,02 (s, 1H); 6,81 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H); 4,25 (d, $J = 5,4$ Hz, 2H); 3,81 (s, 3H); 1,90 (t, $J = 6,1$ Hz, 1H). RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) δ 160,1; 141,0; 137,6; 115,5; 107,2; 102,0; 66,9; 55,2. RMN de ^{125}Te (63 MHz, CDCl_3) δ 573,84. IR(ATR) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ 3370; 2936; 2858; 1586; 1489.

5.2.8 Dicloreto(E)-3-cloro-4-(4-metoxifeniltelanil)but-3-en-2-ol (35)

Em um balão de 100 mL equipado com condensador de refluxo e agitação magnética, foram adicionados tricloreto de 4-metoxifeniltelúrio (3,4 g 10 mmol), but-3-en-2-ol (0,70 g 10 mmol) e

30 mL de benzeno. A reação foi acompanhada por cromatografia de camada delgada (CCD), utilizando como eluente hexano:acetato de etila (2:1). O meio reacional foi mantido sob refluxo

por 10 horas. Posteriormente, o meio reacional foi tratado com uma mistura de metanol:água (1:1) (3x 20 mL) e extraída com acetato de etila (3x 25 mL). As fases orgânicas foram reunidas e secas com MgSO_4 e o solvente evaporado. O produto bruto foi filtrado em sílica gel utilizando acetato de etila como eluente. Em seguida foi recristalizado em uma mistura de clorofórmio:hexano.

Rendimento: 2,26 g (55%) sólido cristalino.

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ 8,29 (d, $J = 9,2$ Hz, 2H); 7,14 (d, $J = 9,2$ Hz, 2H); 6,44 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H); 5,23 (qdd, $J = 6,5$; 4,4; 2,2 Hz, 1H); 3,90 (s, 3H); 3,42 (d, $J = 4,3$ Hz, 1H); 1,71 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H). RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) δ 162,6; 153,9; 137,0; 133,3; 126,4; 116,0; 67,3; 55,6; 22,0. RMN de ^{125}Te (63 MHz, CDCl_3) δ 923,07. IR(ATR) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ 3455; 3078; 2980; 1443; 1587; 1255; 1026; 812. anal. calcd. para $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{Cl}_3\text{O}_2\text{Te}$ (411,1787): C, 32,13; H, 3,19. encontrado: C, 32,52; H, 3,16. PF: 100-101 °C

5.2.9 7-hidroxi-4-metil-2H-cromen-2-one (60)

Em um balão de fundo redondo de 250 mL acoplado a condensador de refluxo, sob atmosfera de N_2 , contendo barra magnética, foram adicionados resorcinol (11,0 g, 100 mmol), acetoacetato de etila (15,0 mL, 110 mmol), Amberlyst 15 (5,0 g), e tolueno seco 100 mL. O meio reacional foi mantido sob refluxo por 12h. A reação foi acompanhada por CCD utilizando uma mistura de hexano:acetato de etila (2:1) como eluente. Posteriormente, o catalisador foi removido por filtração e o solvente foi removido em um evaporador rotativo. O produto foi purificado por recristalização em uma mistura de metanol:água (90:10).

Rendimento: 13,85 g (81 %) sólido cristalino.

RMN de ^1H (200 MHz, DMSO) δ (ppm) 7,60 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H); 6,81 (dd, $J = 8,7$; 2,4 Hz, 1H); 6,71 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H); 6,14 (d, $J = 1,1$ Hz, 1H); 2,37 (d, $J = 1,1$ Hz, 3H). RMN de ^{13}C

(50 MHz, DMSO) δ 161,2; 160,4; 154,9; 153,5; 126,5; 112,9; 112,0; 110,3; 102,2; 18,1. IR(ATR) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 3486; 3436; 3097; 2117; 1667; 1598; 1277; 905; 842; 808; 752. MS-EI m/z : 176 (28); 148 (28); 120 (29); 91 (26); 65. PF: 188-189 °C

5.2.10 7-(2-hidroxietoxi)-4-metil-cumarina

Em um balão de 250 mL, foram adicionados 7-hidróxi-4-metil-cumarina, (14,1g, 80,1 mmol), cloroetanol (12,80g, 1,2 eq. 95,6 mmol), carbonato de potássio (7,15g, 1,3 eq. 51,8 mmol) e DMF (80 mL) o sistema reacional foi mantido sob agitação por 12 horas em atmosfera de nitrogênio. Posteriormente, o meio reacional foi vertido em um béquer com água gelada (120 mL) levando a precipitação do produto, o qual foi filtrado e lavado com água gelada (3x25 mL).

Rendimento: 16,6 g (83%) Sólido branco

RMN de ^1H (200 MHz, DMSO) δ 7,69 (d, $J = 8,7$ Hz 1H); 7,04 – 6,94 (m, 2H); 6,22 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H); 4,98 (s, 1H); 4,11 (t, 2H); 3,75 (t, $J = 4,8$ Hz, 2H); 2,41 (d, $J = 1,2$ Hz, 3H). RMN de ^{13}C (50 MHz, DMSO) δ 161,84; 160,22; 154,73; 153,40; 126,38; 113,03; 112,42; 111,10; 101,16; 79,23; 70,32; 59,40; 39,52; 18,14. IR(ATR) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 3456; 3330; 3185; 3070; 2953; 1677; 1608; 1513; 1444; 1388; 1286; 1388; 1286; 1267; 1070; 852; 707; 505.

5.2.11 2-((4-metil-2-oxo-2H-cromen-7-il)oxi)etil 4-metilbenzenosulfonato

Em um balão de 125 mL, sob atmosfera de nitrogênio, foram adicionados 7-(2-hidroxietoxi)-4-metil-cumarina (15,0 g 40,1 mmol), DCM anidro (40mL), trietilamina (9 mL). O sistema reacional foi resfriado em banho de gelo e em seguida adicionou-se, lentamente, uma solução de cloreto de tosila em DCM (4,2 mol.L $^{-1}$, 7,98 g 42 mmol de cloreto de tosila em 10 mL de DCM). A reação foi acompanhada

por CCD utilizando uma mistura de hexano:acetato de etila 2:1. Após 6 horas foi adicionado a meio reacional solução saturada de NaCl e o produto foi extraído com acetato de etila (3x15 mL). As fases orgânicas foram unidas, secas, filtradas e o solvente evaporado em um rotoevaporador. Posteriormente, o produto foi purificado em coluna cromatográfica em sílica gel utilizando uma mistura de hexano:acetato de etila (2:1) como eluente.

Rendimento: 10,79 g (72%) sólido branco.

RMN de ^1H (200 MHz, DMSO) δ 7,81 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H); 7,68 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H); 7,48 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H); 6,25 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H); 4,34 (dd, $J = 15,4; 5,4$ Hz, 2H); 2,41 (d, $J = 1,3$ Hz, 3H). RMN de ^{13}C (50 MHz, DMSO) δ 160,65; 160,07; 154,54; 153,27; 145,05; 132,17; 130,14; 127,71; 126,41; 113,41; 112,25; 111,38; 101,26; 68,82; 65,92; 39,52; 21,07; 18,09. IR(ATR) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ 3122; 3028; 3065; 2954; 2929; 1704; 1677; 1607; 1592; 1512; 1450; 1393; 1349; 1269; 921; 838; 758; 660; 551.

5.2.12 Amônio tetracloro(4-metoxibenzeno)telureto

Em um balão de fundo redondo de 50 mL contendo barra de agitação magnética foram adicionados tricloreto de *p*-metoxifeniltelrio (1,02 g 3 mmol) e HCl (20 mL 6 M). A mistura reacional foi agitada durante 30 minutos e depois adicionou-se cloreto de amônio (160 mg, 3 mmol). A mistura foi agitada durante mais 1 hora. Posteriormente, a mistura foi deixada a 4 ° C durante 24 horas para cristalização do produto, o qual foi recolhido por filtração e seco sob vácuo.

Rendimento: 1,1 g (93%) sólido cristalino

RMN de ^1H (200 MHz, DMSO) δ 8,35 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H); 7,39 – 6,84 (m, 6H); 3,80 (s, 3H).

RMN de ^{13}C (50 MHz, DMSO) δ 160,7; 144,2; 135,7; 113,8; 55,9. RMN de ^{125}Te (63 MHz, DMSO) δ 1238,9. IR (ATR) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ 3188; 1585; 1574; 1404; 1251; 1186; 1013; 935; 817.

HRMS [M] (376,8300) calc. para $C_7H_7Cl_4OTe$ (376,8313) Anal. calcd. para $C_7H_{11}Cl_4NOTe$ C, 21,31; H, 2,81; N, 3,55; encontrado: C, 21,44; H, 2,73; N, 3,54.

5.2.13 Amônio tricloro(dioxoetileno-O,O')telureto (AS101)

Em um balão de fundo redondo de 25 mL equipado com condensador de refluxo e barra de agitação magnética foram adicionados $TeCl_4$ (1,35 g, 5 mmol), etilenoglicol (775 mg, 12,5 mmol) e CH_3CN seca (10 mL). A mistura foi refluxada por 4 horas. O produto precipitou na solução durante o curso da reação, o qual foi recolhido por filtração e seco. Rendimento: 2,2 g (71%)

RMN de 1H (200 MHz, DMSO) δ (ppm) 10,87 (t, 4H); 6,59 (s, 4H). RMN de ^{13}C (50 MHz, DMSO) δ 67,4. RMN de ^{125}Te (63 MHz, DMSO) δ 1678,0. CAS 106566-58-9

5.2.14 Procedimento geral de síntese dos organocalcogênetos 68-70.

Em um balão de 50 mL, sob atmosfera de nitrogênio, foi adicionado calcogênio elementar (5 mmol), em seguida o sistema foi aquecido por 1 minuto utilizando um soprador térmico. Em seguida, foi adicionado THF anidro (15 mL) e o sistema foi resfriado a $0^\circ C$, então adicionou-se uma solução de $PhMgBr$ em THF (5,5 mmol 3,08 mL $1,78 \text{ mol.L}^{-1}$). Após 30 minutos foi adicionado o composto 67 (1.840 g). Após isso, o banho de gelo foi retirado deixando a temperatura atingir a temperatura ambiente. A reação foi acompanhada por CCD, e após 4 horas de reação adicionou-se solução saturada de NH_4Cl e acetato de etila (3x15 mL). As fases orgânicas foram unidas, secas, filtradas e o solvente evaporado em um rotoevaporador. Posteriormente, o produto foi purificado em coluna cromatográfica em sílica gel utilizando uma mistura de hexano:acetato (2:1) como eluente.

5.2.14.1 7-(2-(feniltio)etoxi)-2H-chromen-2-one (68)

Rendimento: 1,12 g (72%) Sólido amarelo

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ 7,55 – 7,19 (m, 6H); 6,81 (dd, 1H); 6,73 (d, 1H); 6,13 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H); 4,19 (t, $J = 8,9$; 4,8 Hz, 2H); 3,29 (t, 2H); 2,38 (d, $J = 1,2$ Hz, 3H). RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) δ 161,00; 160,94; 155,11; 152,32; 125,67; 114,07; 112,44; 112,29; 101,63; 68,09; 28,38; 18,59. IR(ATR) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ 2955; 2923; 2852; 1716; 1602; 1386; 1261; 1208; 1155; 1134; 1072; 1013.

5.2.14.2 7-(2-(fenilselanil)etoxi)-2H-chromen-2-one (69)

Rendimento: 1,08 g (60%) Sólido amarelo
RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ 7,63 – 7,53 (m, 2H), 7,47 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H); 7,37 – 7,28 (m, 3H); 6,79 (dd, $J = 8,7$; 2,5 Hz, 1H); 6,73 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H); 6,13 (d, $J = 1,2$ Hz, 2H); 4,24 (t, $J = 7,1$ Hz, 1H); 3,25 (t, 2H); 2,39 (d, $J = 1,2$ Hz, 3H).

RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) δ 161,3; 161,1; 155,1; 152,4; 133,3; 129,2; 128,8; 127,6; 125,5; 113,7; 112,4; 112,0; 101,5; 67,9; 25,6; 18,6. RMN de ^{77}Se (38 MHz, CDCl_3) δ 272,41. IR(ATR) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ 3074; 3062; 2954; 2937; 2919; 2873; 2857; 1716; 1601; 1394; 1264; 1196; 1152; 1136; 1072; 1003; 982; 873; 841; 730; 685; 464. HRMS (ESI) + $[\text{M}+\text{Na}^+]$: 383,0162 valor encontrado para $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{O}_3\text{SeNa}$: 383,0191.

5.2.14.3 7-(2-(feniltellanil)etoxi)-2H-chromen-2-one (70)

Rendimento: 1,89 g (58%) Sólido amarelo

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ 7,81 (d, $J = 6,6$ Hz, 1H); 7,58 – 7,15 (m, 5H); 6,82 – 6,69 (m, 2H); 6,13 (d, $J = 1,0$ Hz, 1H); 4,37 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H); 3,28 – 3,14 (m, 2H); 2,39 (d, J

= 1,0 Hz, 3H). RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) δ 161,17; 155,1; 152,4; 138,9; 129,3; 128,1; 125,6; 113,6; 112,8; 111,6; 101,5; 69,9; 28,4; 18,6; 5,9. RMN de ^{125}Te (63 MHz, CDCl_3) δ 453,0. IR(ATR) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ 3076; 3062; 2977; 2956; 2938; 2915; 2874; 2857; 1715; 1603; 1391; 1261; 1193; 1152; 1135; 1072; 997; 975; 872; 840; 725; 685; 449.

5.2.15 Procedimento geral de síntese dos organocalcogênetos 71-73

Em um balão de 50 mL, sob atmosfera de nitrogênio, foi adicionado calcogênio elementar (5 mmol), em seguida o sistema foi aquecido por 1 minuto utilizando um soprador térmico. Em seguida, foi adicionado THF anidro (15 mL) e o sistema foi resfriado a 0°C , então adicionou-se uma solução de *n*-BuLi (3,41 mL 1,61 mol.L $^{-1}$). Após 30 minutos foi adicionado o composto 67 (1.840 g). Após isso, o banho de gelo foi retirado deixando a temperatura atingir a temperatura ambiente. A reação foi acompanhada por CCD, e após 4 horas de reação adicionou-se solução saturada de NH_4Cl e acetato de etila (3x15 mL). As fases orgânicas foram unidas, secas, filtradas e o solvente evaporado em um rotoevaporador. Posteriormente, o produto foi purificado em coluna cromatográfica em sílica gel utilizando uma mistura de hexano:acetato (2:1) como eluente.

5.2.15.1 7-(2-(butiltio)etoxi)-4-metil-2H-chromen-2-one (71)

Rendimento: (89%) sólido amarelo claro

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ 7,50 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H); 6,93 – 6,76 (m, 2H); 6,13 (d, $J = 2$ Hz, 1H); 4,19 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H); 2,93 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H); 2,71 – 2,57 (m, 2H); 2,40 (d, $J = 2$ Hz 3H); 1,78 – 1,24 (m, 5H); 0,93 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) δ 161,4; 161,1; 155,1; 152,4; 125,5; 113,8; 112,2; 112,0; 101,5; 68,2; 32,4; 31,7; 30,7; 21,8; 18,8; 13,6. IR(ATR) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ 2954; 2925; 2869; 2857; 1717; 1603; 1391; 1273; 1195; 1153; 1070; 1002; 983; 843; 827; 813; 492.

5.2.15.2 7-(2-(butilselanil)etoxi)-4-metil-2H-chromen-2-one (72)

Rendimento: (71%) sólido amarelo

^1H RMN (200 MHz, DMSO) δ 7,70 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H); 6,98 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H); 6,24 (d, $J = 2$ Hz, 1H); 4,32 (t, $J = 6,9$ Hz, 2H); 2,92 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H); 2,69 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H); 2,53 (d, $J = 2$ Hz, 3H); 1,75 – 1,19 (m, 5H), 0,89 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). ^{13}C RMN (50 MHz, DMSO) δ 161,17; 160,09; 154,70; 153,27; 126,40; 113,18; 112,32; 111,19; 101,21; 68,74; 39,52; 32,23; 23,52; 21,16; 18,11; 13,44. RMN de ^{77}Se (38 MHz, DMSO) δ 138,5. IR(ATR) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ 2952; 2930; 2870; 2857; 1718; 1602; 1391; 1271; 1194; 1155; 1070; 1001; 984; 843; 828; 813; 491. HRMS (ESI) + $[\text{M}+\text{Na}^+]$: 363,0475 valor encontrado para $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}_3\text{Se}$ 363,0470.

5.2.15.3 7-(2-(butiltellanol)etoxi)-4-metil-2H-chromen-2-one (73)

Rendimento: (63%) sólido amarelo

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ 7,50 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H); 6,84 (dd, $J = 13,4; 2,2$ Hz, 2H); 6,15 (d, $J = 2$ Hz, 1H); 4,34 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H); 2,96 (d, $J = 7,4$ Hz, 2H); 2,76 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H); 2,40 (d, $J = 2$ Hz, 3H); 1,93 – 1,60 (m, 3H); 1,41 (dq, $J = 14,3; 7,2$ Hz, 2H); 0,94 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H). RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) δ 161,2; 161,1; 155,1; 152,4; 125,5; 113,6; 112,4; 111,9; 101,5; 70,7; 34,2; 24,9; 18,6; 13,3; 3,6; -0,14. RMN de ^{125}Te (63 MHz, CDCl_3) δ 213,95. IR(ATR) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ 3070; 3061; 2959; 2919; 2874; 2855; 1714; 1607; 1390; 1279; 1261; 1191; 1152; 1135; 1070; 973; 875; 831; 746; 710; 481. Análise elementar (%): Encontrado C, 50,05; H, 5,34 calculado C 49,54; H, 5,20.

5.2.16 4-methyl-7-(pro-2-yn-1-yloxy)-2H-chromen-2-one

Em um balão de 100 mL, sob atmosfera de N_2 contendo barra de agitação magnética, foram adicionados 7-hidróxi-4-metil-cumarina

(1,80 g, 10 mmol) carbonato de potássio (3,90 g, 12,0 mmol) e DMF 30 mL. O meio reacional foi mantido sob agitação por 30 minutos. Em seguida, adicionou-se brometo de propargila (1,53 g 13,0 mmol). A reação foi acompanhada por CCD (eluente: 4:1 Hexano/AcOEt). Após 12 h foi adicionado uma solução saturada de NaCl ao meio reacional. As fases foram separadas e extraídas com acetato de etila (3x 15 mL). As fases orgânicas foram reunidas e secas com MgSO₄ e o solvente removido em um evaporador rotativo. O bruto reacional foi filtrado em coluna cromatográfica em sílica flash utilizando uma mistura de solventes hexano:acetato de etila 4:1.

Rendimento: 1,96 g (92%) Sólido branco

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ 7,59 – 7,45 (dd, 1H); 7,01 – 6,86 (m, 2H); 6,17 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H); 4,77 (d, *J* = 2,4 Hz, 2H); 2,58 (t, *J* = 2,4 Hz, 1H); 2,41 (d, *J* = 1,2 Hz, 3H). RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ 160,9; 160,2; 154,9; 152,4; 125,6; 114,1; 112,5; 112,2; 102,0; 76,5; 56,1, 18,6. IR (ATR) ν_{max}/cm⁻¹ 3304; 2926; 1717; 1605; 1510; 1376; 1262; 1071; 847; 829; 689. PF: 133-134 °C

5.2.17 Procedimento para Obtenção dos Compostos de Te IV Via Microondas.

5.2.17.1 Preparação de tetracloreto de telúrio

Em um balão de 50 mL, equipado com coluna de vigreux, condensador de refluxo e tudo secante, foram adicionados (3,82 g 30 mmol) telúrio elementar seco e (7,5 mL 90 mmol) de SO₂Cl₂. O Sistema foi irradiado por 4 horas a 65 °C a uma potência de 100 W ,após esse tempo observou-se total consumo do telúrio elementar. Posteriormente, o excesso de SO₂Cl₂ foi removido por destilação.

Rendimento: 7,59 g (94 %) sólido branco.

5.2.17.2 Preparação de Tricloreto de p-metoxi-feniltelúrio

Em tubo de pressão com capacidade de 35 mL, contendo barra magnética, foram adicionados (1,02 g 8 mmol) de TeCl_4 e (0,87 mL 8 mmol) de anisol, em seguida, o sistema foi irradiado por 3 min a 50 °C em uma potência de 100 W. Posteriormente, o produto bruto foi recristalizado em ácido acético glacial.

Rendimento: 2,34 g (86 %) sólido amarelo.

5.2.17.3 Dicloreto(*E*)-1-[2-cloro-1-(4-metoxifeniltelanil)]etenilciclohexanol (32)

Em tubo de pressão com capacidade de 10 mL, contendo barra magnética, foram adicionados (124mg 1 mmol) de 1-etenilciclohexanol e (341 mg 1 mmol) de tricloreto de *p*-metoxifeniltelúrio, o sistema foi irradiado por 15 min a 70 °C em uma potência de 100 W. O produto bruto foi purificado por recristalização em uma mistura de clorofórmio:hexano

Rendimento: 379mg (79 %) sólido cristalino.

5.2.17.4 Dicloreto (*E*)-1-(1-cloro-2-(4-metoxifeniltelanil)vinil)ciclopentanol (33)

Em tubo de pressão com capacidade de 10 mL, contendo barra magnética, foram adicionados (110 mg 1 mmol) de 1-etenilciclopentanol e (341 mg 1 mmol) de tricloreto de *p*-metoxifeniltelúrio, o sistema foi irradiado por 15 min a 70 °C em uma potência de 100 W. O produto bruto foi purificado por recristalização em uma mistura de clorofórmio:hexano

Rendimento: 324 mg (72 %) sólido cristalino.

5.2.17.5 Dicloreto (*E*)-3-cloro-4-(4-metoxifeniltelanil)-2metilbut-3-en-2-ol (34)

Em tubo de pressão com capacidade de 10 mL, contendo barra magnética, foram adicionados (168mg 2 mmol) de 2-metilbutil-3-in-2-ol e (682 mg 2 mmol) de tricloreto de *p*-metoxifeniltelúrio, o sistema foi irradiado por 15 min a 70 °C em uma potência de 100 W. O produto foi

purificado por recristalização em uma mistura de clorofórmio:hexano. Rendimento: 722 mg (85%) sólido cristalino.

5.2.17.6 Dicloreto (*E*)-(2-cloro-2-fenilvinil)(4-metoxifenil)telanil (28)

Em tubo de pressão com capacidade de 10 mL, contendo barra magnética, foram adicionados (102 mg 1 mmol) de fenilacetileno e (341 mg 1 mmol) de tricloreto de *p*-metoxi-feniltelúrio, o sistema foi irradiado por 10 min a 75 °C em uma potência de 100 W. O produto bruto foi purificado por recristalização em uma mistura de clorofórmio:hexano.

Rendimento: 363 mg (82%) sólido amarelo claro.

5.2.17.7 Dicloreto 2-cloro-3-(4-metoxifeniltelanil)prop-2-en-1-ol (74)

Em tubo de pressão com capacidade de 10 mL, contendo barra magnética, foram adicionados (112 mg 2 mmol) de fenilacetileno e (682 mg 2 mmol) de tricloreto de *p*-metoxi-feniltelúrio, o sistema foi irradiado por 15 min a 75 °C em uma potência de 100 W. O produto bruto foi reduzido a seu respectivo telureto, o qual foi purificado via coluna de sílica gel utilizando como eluente uma mistura de hexano:acetato de etila (3:1), desta forma, obtivemos a separação dos isômeros.

Rendimento:

74a 315 mg (51%) óleo amarelo (*Z*)-2-cloro-3-(4-metoxifeniltelanil)prop-2-en-1-ol

74b 134 mg (28%) óleo amarelo (*E*)-2-cloro-3-(4-metoxifeniltelanil)prop-2-en-1-ol

5.2.17.8 Dicloreto (*E*)-3-cloro-4-(4-metoxifeniltelanil)but-3-en-2-ol (35).

Em tubo de pressão com capacidade de 10 mL, contendo barra magnética, foram adicionados (140 mg 2 mmol) de fenilacetileno e (682 mg 2 mmol) de tricloreto de *p*-metoxi-feniltelúrio, o sistema foi irradiado por 10 min a 75 °C em uma potência de 100 W. O produto bruto foi purificado por recristalização em uma mistura de clorofórmio:hexano.

Rendimento: 462 mg (68 %) sólido cristalino.

5.2.17.9 Dicloreto (Z)-(2-cloro-2-p-toluilvinil)(4-metoxifenil)telanil (28).

Em tubo de pressão com capacidade de 10 mL, contendo barra magnética, foram adicionados (116 mg 1 mmol) de 1-etinil-4-metilbenzeno e (341 mg 1 mmol) de tricloreto de *p*-metoxifeniltelúrio, o sistema foi irradiado por 10 min a 75 °C em uma potência de 100 W. O produto bruto foi purificado por recristalização em uma mistura de clorofórmio:hexano.

Rendimento: 356 mg (78 %) sólido amarelo.

5.2.17.10 Dicloreto (E)-7-(cloro-2-(4-metoxifeniltelanil)aliloxi)-4-metil-2H-cromen-2-one (62)

Em tubo de pressão com capacidade de 10 mL, contendo barra magnética, foram adicionados (214 mg 1 mmol) de 4-metil-7-(prop-2-iniloxi)-2H-cromen-2-one (composto 61), (341 mg 1 mmol) de tricloreto de *p*-metoxifeniltelúrio e 1,0 mL de DCM, o sistema foi irradiado por 20 min a 75 °C em uma potência de 100 W. Em seguida foi adicionado solução saturada de NaCl e extraída com DCM (3x 10 mL). As fases orgânicas foram reunidas e secas com MgSO₄ e o solvente evaporado. O produto bruto foi purificado por recristalização em uma mistura de clorofórmio:hexano.

Rendimento: 353 mg (89 %) sólido cristalino.

RMN de ¹H (200 MHz, DMSO) δ 8,14 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H); 7,69 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H); 7,15 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H); 7,07 – 6,93 (m, 3H); 6,24 (s, 1H); 5,31 (s, 2H); 3,80 (s, 3H); 2,40 (s, 3H). RMN de ¹³C (50 MHz, DMSO) δ 161,9; 160,5; 160,4; 154,9; 153,6; 140,8; 136,9; 133,5; 126,9; 124,4; 115,4; 114,4; 112,9; 112,1; 102,3; 66,1; 55,9; 18,5. RMN de ¹²⁵Te (63 MHz, DMSO) δ 977,95. IR(ATR) ν_{max}/cm⁻¹ 3075; 2980; 2838; 1700; 1585; 1266; 1143; 1020; 823; 808; 747.

5.2.18 Procedimento Geral para Redução dos Dicloretos de Organil Telúrio com Bissulfito de Sódio.

Em uma solução contendo dicloreto de diorganil telúrio em acetato de etila foi adicionado solução saturada de bissulfito de sódio e mantido sob agitação por 10 minutos. Em seguida, foi adicionada solução saturada de cloreto de sódio ao meio reacional, a fase orgânica foi separada e seca com MgSO_4 e o solvente foi evaporado. O produto foi purificado em cromatografia em coluna de sílica flash utilizando uma mistura de hexano:acetato de etila (9:1) como eluente.

5.2.19 Dados espectrais dos organoteluretos 75-80

5.2.19.1 7-(cloro-2-(4-metoxifeniltelanil)aliloxi)-4-metil-2H-cromen-2-one (75)

Rendimento: 82% sólido branco

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ 7,73 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H); 7,49 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H); 6,94 – 6,72 (m, $J = 25,2$ Hz, 5H); 6,16 (d, $J = 1,0$ Hz, 1H); 6,05 (t, $J = 1,7$ Hz, 1H); 4,94 (d, $J = 1,7$ Hz, 2H); 3,81 (s, 3H); 2,41 (d, $J = 1,0$ Hz, 3H). RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) δ 161,1; 160,6; 155,0; 152,4; 142,4; 125,5; 119,4; 118,6; 117,8; 115,6; 114,1; 112,3; 102,1; 100,5; 68,6; 55,1; 18,6. RMN de ^{125}Te (63 MHz, CDCl_3) δ 680,15. HRMS (ESI) + $[\text{M}+\text{Na}^+]$: 508,9770 valor encontrado $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{ClO}_4\text{TeNa}$: 508,9767.

5.2.19.2 (*E*)-1-[2-cloro-1-(4-metoxifeniltelanil)]etenilciclohexanol (76)

Rendimento: 87 % sólido cristalino

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ 7,75 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H); 6,83 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H); 5,16 (s, 1H); 3,82 (s, 3H); 2,49-2,30 (m, 2H); 1,84 – 1,18 (m, 8H). RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) δ

160,3; 143,1; 137,0; 115,8; 106,7; 103,8; 76,9; 55,1; 33,1; 24,5; 21,6. RMN e ^{125}Te (63 MHz, CDCl_3) δ 653,61. IR (ATR) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ 3472; 3002; 2928; 2856; 1490; 1248. PF: 78-79 °C

5.2.19.3 (*E*)-1-(1-cloro-2-(4-metoxifeniltelanil)vinil)ciclopentanol (77)

Rendimento: 82 % sólido amarelo

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ 7,74 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H); 6,81 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H); 5,29 (s, 1H); 3,81 (s, 3H); 2,49 – 2,30 (m, 2H), 1,84 – 1,18 (m, 8H). RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) δ 160,2; 142,7; 133,5; 115,7; 108,6; 103,5; 85,5; 55,0; 39,3; 24,2. RMN de ^{125}Te (63 MHz, CDCl_3) δ 674,32. IR (ATR) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ 3439; 2995; 2954; 1582; 1243. anal. calcd. para $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{ClO}_2\text{Te}$ (380,3366): C, 44,21; H, 4,51; encontrado: C, 43,55; H, 4,41.

5.2.19.4 (*Z*)-(2-cloro-2-p-toluilvinil)(4-metoxifenil)telanil (78)

Rendimento: 84% sólido amarelo

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ 7,84 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H); 7,45 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H); 7,30 (s, 1H); 7,15 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H); 6,87 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H); 3,86 (s, 3H); 2,37 (s, 3H). RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) δ 160,2; 141,1; 138,2; 136,5; 134,8; 128,9; 127,6; 125,8; 115,5; 107,7; 55,2; 21,1. RMN de ^{125}Te (63 MHz, CDCl_3) δ 604,57. IR (ATR) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ 3032; 2950; 2927; 2833; 1584; 1487; 1246; 825.

5.2.19.5 (*E*)-3-Cloro-4-(4-metoxifeniltellanil)-2 metilbut-3-en-2-ol (79)

Rendimento: (85%) sólido amarelo

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ 7,76 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H); 6,83 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H); 5,17 (s, 1H); 3,82 (s, 3H); 1,64 (s, 6H). RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) δ 160,4; 143,1; 136,0; 115,8; 107,4; 103,3; 75,4; 55,1; 27,2. RMN de ^{125}Te (63 MHz, CDCl_3) δ 650,53. IR (ATR) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$

3384; 2529; 2369; 1587; 1491; 1249; 820. anal. calcd. para $C_{12}H_{15}ClO_2Te$ (354,2993): C, 40,68; H, 4,27. encontrado: C, 40,82; H, 4,31. PF: 84-85 °C

5.2.10.6 (E)-3-Cloro-4-(4-metoxifeniltelanil) but-3-en-2-ol (80)

Rendimento: (79%) óleo amarelo

RMN de 1H (200 MHz, $CDCl_3$) δ 7,74 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H); 6,81 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H); 5,64 (s, 1H); 4,79 (d, $J = 6,3$ Hz, 1H); 3,81 (s, 3H), 2,40 (s, 1H); 1,34 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H). RMN de ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$) δ 160,3; 142,4; 131,8; 115,7; 114,4; 101,2; 69,6; 68,1; 55,1; 21,9. RMN de ^{125}Te (63 MHz, $CDCl_3$) δ 580,47. IR (ATR) ν_{max}/cm^{-1} 3378; 2975; 2934; 1585; 1488; 1245; 823; anal. calcd. para $C_{11}H_{13}ClO_2Te$ (340,2727): C, 38,83; H, 3,85. encontrado: C, 38,74; H, 3,85.

6. Referências Bibliográficas

- 1) Comasseto, J. V. *J Braz. Chem. Soc.* **2010**, 21, 2027-2031
- 2) Comasseto, J. V.; Barrientos-Astigarraga, R. *Aldrichimica Acta.* **2000**, 33, 66-78
- 3) Bermejo, M. R; Gonzalez-Noya, A. M e Vazquez, M. *O nome e o símbolo dos elementos químicos*. Rella, Sl. Santiago de Compostela. **2006**
- 4) Morrison, B.H.; Lenz, J.G.; Pageau, J.; Bard, J.G. U.S. *patent* 4,581,064 April 8, **1986**
- 5) Wöhler, F.; *Liebigs Ann. Chem.* **1852**, 84, 69
- 6) J. V. Comasseto, G. C. Clososki, R. L. O. R. Cunha, *Tellurium in Comprehensive Organometallic Chemistry III*, Mingos, Crabtree (eds), Elsevier, Amsterdam. **2007**
- 7) N. Petraghani e H. A. Stefani, *Tellurium in Organic Synthesis*, 2^a Ed., Elsevier, Amsterdam, **2007**
- 8) Heeren, M.; *Chem. Zentralbl.* **1861**, 916
- 9) Heinrich Rheinboldt, *Selenium and Tellurium Chemistry*, in Houben-Weill, Methoden der Organischen Chemie, Vol. IX, Thieme Verlag, Stuttgart, Germany. **1955**
- 10) Schwarz, K.; Foltz, C. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, 79, 3292
- 11) Hatfield, D. L.; Gladyshev, V. N. *Mol. Cell. Biol.* **2002**, 22, 3565
- 12) Cristina W. Nogueira.; Gilson Zeni.; João B. T. Rocha. *Chem. Rev.* **2004**, 104, 6255-6286
- 13) Fernández-Lodeiro, J.; Pinatto-Botelho.; M. F.; Soares-Paulino.; A. A.; Gonçalves.; A. C.; Sousa, B. A.; Princival, C. R.; Dos Santos, A. A.; *Dyes and Pigments.* **2014**, 110, 28-48
- 14) Resultados obtidos na *web of Science* utilizando palavras-chave “Organoselenium” and “Oragnotellurium”, acessado em **12/01/2018**.
- 15) (a) Knockaert, G. *Tellurium and Tellurium Compounds*. In Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry, (Ed.) 2011. (b) Bawedni, M.; Mikulec, F. V.; Kim, S. U.S. Patent. 7,374,824, May 20, **2008** (c) Poupinet, L.; Hyot, B.; Desre, P.; U.S. Patent. 7,776,419, August 17, **2010**
- 16) Princival, C. R.; Amaral, M. F. Z. J.; Dos Santos, A.A.; Comasseto, J.V. *Current Org. Synth.* **2015**, 12, 530-546

- 17) Petraghani, N.; Stefani, H. A. *Tellurium in Organic Synthesis*, 2^a Ed., Elsevier, Amsterdam. **2007**
- 18) Zvi Rappoport. *The chemistry of organic selenium and tellurium compounds*. Wiley, Germany Vol 4, Part 1 **2014**
- 19) Bube, R. H. *An. Rev. Mat Science*. **1990**, 20, 19-50
- 20) Musher, J. I. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 1370-1371
- 21) (a) Ramsdem, C. A. *Chem. Soc. Rev.* **1994**, 23, 111 (b) Akiba, K. *Chemistry of hypervalent compounds*. New York: Wiley-VCH, **1999**
- 22) Albeck, A.; Weitman, H.; Sredni, B.; Albeck, M. *Inorg. Chem.* **1998**, 37, 1704–1712
- 23) Cunha, R. L. O. R.; Gouvêa, I. E.; Feitosa, G. P. V.; Alves M. F. M.; Bromme, D.; Comasseto, J. V.; Tersariol, I. L. S.; Juliano, L. *Biol. Chem.* **2009**, 390, 1205-1212
- 24) Piovan, L.; Alves, M. F. M.; Juliano, L.; Brömme, D.; Cunha, R. L. O. R.; Andrade, L. H. *J. Braz. Chem. Soc.* **2010**, 21, 2108-2118
- 25) 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, 755-760
- 26) Cardoso, B. R; Roberts, B. R; Bush, A. I.; Hare, D. J. *Metallomics*. **2015**, **7**, 1213-1228
- 27) Schweizer, U.; Schomburg, L.; Savaskan, N.E. *J Nutr.* **2004**, 4, 707-710
- 28) Zhang, Y.; Zhou, Y.; Schweizer, U.; Savaskan, N. E.; Hua, D.; Kipnis, J.; Hatfield, D. L.; Gladyshev, V. N. *J Biol Chem.* **2008**, 4, 2427-2438
- 29) Moreno-Reyes R, Mathieu F, Boelaert M, Begaux F, Suetens C, Rivera MT, Nève J, Perlmutter N, Vanderpas J. A. *J. Clin. Nutr.* **2003**, 78, 137-144
- 30) (a) Ursini, F.; Heim, S.; Kiess, M.; Maiorino, M.; Roveri, A.; Wissing, J.; Flohé, L. *Science*. **1999**, 285, 1393-1396. (b) Imai, H.; Hakkaku, N.; Iwamoto, R.; Suzuki, J.; Suzuki, T.; Tajima, Y.; Konishi, K.; Minami, S.; Ichinose, S.; Ishizaka, K.; Shioda, S.; Arata, S.; Nishimura, M.; Naito, S.; Nakagawa, Y. *J. Biol. Chem.* **2009**, 284, 32522-32532
- 31) Agamy, O.; Ben Zeev, B.; Lev, D.; Marcus, B.; Fine, D.; Su, D.; Narkis, G.; Ofir, R.; Hoffmann, C.; Leshinsky-Silver, E. Flusser, H.; Sivan, S.; Söll, D.; Lerman-Sagie, T.; Birk, O. *S. J. Hum. Genet.* **2010**, 87, 538-454
- 32) Nogueira, C. W.; Zeni, G.; Rocha, J. B. *Chem. Rev.* **2004**, 104, 6255-6285.
- 33) Taylor, A. *Biological Trace Element Research*. **1996** (55) issue 3, 231-239
- 34) Roy, S.; Hardej, D. *Food Chem Toxicol.* **2011**, 49, 2564-2574
- 35) Heimfarth, L.; Loureiro, S. O.; Zamonier, A.; Pelaez, P. L.; Nogueira, C. W.; Rocha, J. B. T. Pessoa-Pureur, R. *NeuroToxicology*, **2008**, 29, 40-47

- 36) Gunnar, F.; Nordberg, B. A.; Nordberg, M. *Handbook on the Toxicology of Metals*. 4^a Ed., Elsevier, Amsterdam. **2014**, 1217-1226
- 37) Roman, S. S.; Nava, A.; Favero, A. M.; Weis, N. S.; Zeni, G.; Rocha, J. B. T.; Nogueira, C. W.; *Toxicology*, **2007**, 231, 243-249
- 38) Meotti, F. C.; V.C.Borges, V. C.; Rocha, J. B. T.; Nogueira, C. W. *Toxicology letters*, **2003**, 143, 9-16
- 39) Cunha, R. L. O.; Gouvea, I. E.; Luiz Juliano, L. *Anais da Academia Brasileira*. **2009**, 81, 393-407
- 40) Gay, B. M.; Luchese, C.; Nogueira, C. W.; Wendler, P.; Macedo, A.; Dos Santos, A. A. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, **2010**, 25, 467-475
- 41) Rosa, R. M.; Moura, D. J.; Silva, A. C. R.; Saffi, J.; Henriques, J. A. P. *Mutation Res.* **2007**, 631, 44-54
- 42) Brabak, K. P.; Mugesh, G. *Acc. Chem. Res.* **2010**, 43, 1408-1419
- 43) Alberto, E. E.; Nascimento, V.; Braga, A. L. *J. Braz. Chem. Soc.* **2010**, 21, 2032-2040
- 44) Rima Dardik, R.; Livnat, T.; Halpert, Gilad.; Jawad, S.; Nisgav, Y.; Azar-Avivi, S.; Liu, B.; Nussenblatt, R. B.; Weinberger, D.; Sredni, B. *Molecular Vision*. **2016**, 22, 548-562
- 45) Brodsky, M.; Halpert, G.; Albeck, A.; Sredni, B. *J. Inflamm.* **2010**, 7, 3
- 46) Frei, G. M.; Kremer, M.; Hanschmann, K. M.; Krause, S.; Albeck, M.; Sredni, B.; Schnierle, B. S. *J. Derm.* **2008**, 158, 578-586
- 47) Hayun, M.; Saida, H.; Albeck, M.; Peled, A.; Haran-Ghera, N.; Sredni, B. *Exp. Hematol.* **2009**, 37, 593-603
- 48) Daniel-Hoffmann, M.; Albeck, M.; Sredni, B.; Nitzan, Y. *Arch. Microbiol.* **2009**, 191, 631-638
- 49) Hayun, M.; Saida, H.; Albeck, M.; Peled, A.; Haran-Ghera, N.; Sredni, B. *Biochem. Pharmacol.* **2006**, 72, 1423-1431
- 50) Friedman, M.; Bayer, I.; Letko, I.; Duvdevani, R.; Zavarov-Levy, O. Ron, B.; Albeck, M.; Sredni, B. *J. Dermatology*, **2009**, 160, 403-408
- 51) (a) Tiekink, E. R. T. *Dalton Trans.* **2012**, 41, 6390-6395. (b) Ba, L. A.; Doring, M.; Jamier, V.; Jacob, C. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, 8, 4203-4216
- 52) Albeck, A.; Weitman, H.; Sredni, B.; Albeck, M. *Inorg. Chem.* **1998**, 37, 1704-1712
- 53) Sredni, A.; Geffen-Aricha, R.; Duan, W.; Albeck, M.; Shalit, F.; Lander, H. M.; Kinor, N.; Sagi, O.; Albeck, A.; Yosef, S.; Brodsky, M.; Sredni-Kenigsbuch, D.; Sonino, T.; Longo, D. L.; Mattson, M. P.; Yadid, G. *J. FASEB.* **2007**, 21, 1870-1883

- 54) Sredni, B.; Gal, R.; Cohen, I. J.; Dazard, J. E.; Givol, D.; Gafter, U.; Motro, B.; Eiyahu, S.; Albeck, M.; Lander, H. M.; Kalechman, Y. *J. FASEB*. **2004**, 18
- 55) Okun, E.; Arumugam, T. V.; Tang, S. C.; Gleichmann, M.; Albeck, M.; Sredni, B.; Mattson, M. P. *J. Neurochem*. **2007**, 102, 1232-1241
- 56) Carmely, A.; Meirow, D.; Peretz, A.; Albeck, M.; Bartoov, B. *Hum. Reprod*. **2009**, 24, 1322-1329
- 57) Shemesh, I. I.; Rozen-Zvi, B.; Kalechman, Y.; Gafter, U.; Sredni, B. *Plos. One*. **2014**, 12, 1-19
- 58) Kalechman, Y.; Longo, D. L.; Catane, R.; Shani, A.; Albeck, M.; Sredni, B. *Inter. J. Cancer*. **2000**, 86, 281-288.
- 59) Sredni, B. *Seminars in Cancer Biology*. **2012**, 22, 60-69
- 60) Halpert, G.; Sredni, B. *Autoimmun. Rev*. **2014**, 13, 1230-1235
- 61) Princival, C. R.; Archilha, M. V. L. R.; Dos Santos, A. A. ; Franco, M. P. ; Braga, A. A. C.; Rodrigues-Oliveira, A. F.; Correra, T. C.; Cunha, R. L. O. R.; Comasseto, J. V. *ACS Omega*. **2017**, 4431-4439.
- 62) Silberman, A.; Albeck, M.; Sredni, B.; Albeck, A. *Inorg. Chem*. **2016**, 55, 10847-10850
- 63) Comasseto, J. V.; Stafani, H. A.; Zurkerman-Schpector, J. *Organometallics*. **1991**, 10, 845-846
- 64) Zeni, G.; Ludtke, D. S.; Panatieri, R. B.; Braga, A. L. *Chem. Rev*. **2006**, 106, 1032-1076
- 65) Backvall, J.E.; Bergman, J.; Engman, L. *J. Org. Chem*. **1983**, 48, 3918-3923
- 66) Zvi Rappoport. *The chemistry of organic selenium and tellurium compounds*. Wiley, Germany Vol 4, Part 1 **2014**, 642-643
- 67) Morais, D. N.; Santos, R. A.; Comasseto, J. V. *J. Braz. Chem. Soc.* **1998**, 9, 397-403
- 68) Migalina, Y. V.; Balog, I. M.; Lendel, V. G. *Chem. Het. Comp*. **1978**, 14, 976-979
- 69) Cunha, R. L. O. R.; Omori, A. T.; Castelani, P.; Toledo, F. T.; Comasseto, J. V. *J. Organomet. Chem*. **2004**, 22, 3631-3636
- 70) Princival, C. R.; Dos Santos, A. A.; Comasseto, J. V. *J. Braz. Chem. Soc.*, **2015**, 26, 832-836
- 71) Zvi Rappoport. *The chemistry of organic selenium and tellurium compounds*. Wiley, Germany Vol 4, Part 1 **2014**, 631-632
- 72) Chauhan, A. K. S.; Singh, P.; Srivastava, R. C.; Butcher, R. J. Duthie, A. *J. Organomet. Chem*. **2010**, 695, 2532-2539
- 73) Campos, M. M.; Petragnani, N.; *Chem. Ber*. **1960**, 93, 317-320

- 74) Comasseto, J. V.; Petragnani, N. *Synth. Commun.* **1983**, *13*, 889-899
- 75) Comasseto, J. V.; Ferraz, H. M. C.; Petragnani, N.; Brandt, C. A. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 5611-5614
- 76) Comasseto, J. V.; Grazini, M. V. A. *Synth. Commun.* **1992**, *22*, 949-954
- 77) Comasseto, J. V.; Ferraz, H. M. C.; Brandt, C. A.; Gaeta, K. K. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 1209-1212
- 78) Comasseto, J. V.; Stefani, H. A.; Chieffi, A.; Zukerman-Schpector, J. *Organometallics.* **1991**, *10*, 845-846
- 79) Zeni, G.; Chieffi, A.; Cunha, R. L. O.; Zukerman, Schepector.; Comasseto, J. V. *J. Organometallics.* **1999**, *18*, 803
- 80) (a) Kitchen, H. J.; Simon R. Vallance, S. R.; Jennifer L. Kennedy, J. L.; Nuria Tapia-Ruiz N.; Carassiti, L.; Andrew Harrison, A.; Whittaker, A. G.; Timothy D. Drysdale, T. D.; Samuel W. Kingman, S. W.; Gregory, D. H. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 1170–1206. (b) C. Oliver Kappe, Doris Dallinger, S. Shaun Murphree, “*Practical Microwave Synthesis for Organic Chemists*, WILEY-VCH Verlag GmbH, **2009**. (c) Camelia Gabriel, C.; Sami Gabriel, S.; Edward H. Grant, E. H.; Halstead, B. S. J.; D. Michael, D. P. M. *Chem. Soc. Rev.* **1998**, *27*, 213-224 (d) Adam, D. *Nature.* **2003**, *421*, 571. (e) Mingos, D. M. P.; Baghurst, D. R. *Chem. Soc. Rev.* **1991**, *20*, 1. (f) Majetich, G.; Hicks, R. J. *Microwave Power Electromag. Energy.* **1995**, *30*, 27. (g) Galema, S. A. *Chem. Soc. Rev.* **1997**, *26*, 233. (h) de la Hoz, A.; Diaz-Ortiz, A.; Moreno, A. *Chem. Soc. Rev.* **2005**, *34*, 164.
- 81) (a) Dallinger, D.; Kappe, C. O. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 2563-2591 (b) Hulme, C.; Dietrich, J. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 4054-4057 (c) Sakal, S. B.; Shelke, K. F.; Shingate, B. B.; Shingate, M. S.; *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 1754-1756 (d) Adid, M.; Sheikhi, E.; Bijanzadeh, H. R.; Zhu, L. G. *Tetrahedron*, **2012**, *68*, 3377-3383 (e) Varma, R. S. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 1546-1557 (f) De La Hoz, A.; Diaz-Ortiz, A.; Moreno, A. *Chem. Soc. Rev.* **2005**, *34*, 164 (g) Saraev, V. E.; Desenko, S. M.; Chernenko, V. N.; Shishkina, S. V.; Shishkin O. V.; Kobzar, K. M.; Kappe C. O. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1691-1694
- 82) Pesquisa na *web of Science* com as palavras-chave “Microwave and Organic synthesis” acessado em **12/10/2017**
- 83) Lidstrom, P.; Tierney, J.; Bernard Wathey, B.; Westman, J. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *57*, 9225-9283

- 84) (a) Kappe, C. O. *Angew. Chem.* **2004**, 116, 6408 (b) Kappe, C. O.; Stadler, A.; Dallinger, A. *Microwaves in Organic and Medicinal Chemistry*, 2nd ed. Wiley-VCH, Weinheim, **2012**, 2, 9-39
- 85) (a) Kappe, C. O. *Angew. Chem.* **2013**, 52, 2-7 (b) Perreux, L.; Loupy, A. *Microwaves in Organic Synthesis*, 2nd ed. Wiley-VCH, Weinheim. **2006**, Chap. 4, 134-218 (c) Petit, A. *Microwaves in Organic Synthesis*, 3rd ed. Wiley-VCH, Weinheim, **2013**, Chap. 4, 127-208 (d) Kappe, C. O. *Angew. Chem.* **2004**, 116, 6408. (e) Strauss, C. R.; Rooney, W. D.; *Green Chem.* **2010**, 12, 1340-1344 (f) Glasnov, T. N.; Kappe, C. O. *Eur. J. Chem.* **2011**, 17, 11956-11968 (g) Gutmann, B.; Schwan, M. A.; Reichart, B.; Gspan, C.; Hofer, F.; Kappe, C. O. *Angew. Chem.* **2011**, 123, 7778-7782
- 86) Kappe, C. O.; Pieber, B.; Dallinger, D. *Angew. Chem.* **2013**, 52, 1088-1094
- 87) Spinella, A.; Fortunati, T.; Soriente, A.; *Synlett.* **1997**, 93-94
- 88) Brien, O.; Denton, M. R.; Ley, V. S. *Synthesis.* **2011**, 1157
- 89) Pesquisa na *web of Science* com as palavras chave “Tellurium and Microwave” acessado em **19/01/2018**
- 90) (a) Comasseto, J. V.; Stefani, H.; Chieffi, A.; Zukerman-schpector, J. *Organometallics.* **1991**, 10, 845 (b) Stefani, H. A.; Petragnani, N.; Zukerman-Schpector, J.; Dornelles, L.; Silva, D. O.; Braga, A. L. *Organomet. Chem.* **1998**, 56, 127 (c) Zeni, G.; Chieffi, A.; Cunha, R. L. O. R.; Comasseto, J. V. *Organometallics.* **1999**, 18, 803
- 91) Experimento realizado no laboratório de difratometria de raios X de monocristal (LabDRXM) do departamento de química da Universidade Federal do Paraná.
- 92) Kappe, C. O.; Doris Dallinger, D.; Murphree, S. “*Practical Microwave Synthesis for Organic Chemists*, WILEY-VCH Verlag GmbH, **2009**
- 93) Herrero, M. A.; Kremsner, J. M.; Kappe, C. O. *J.org. Chem.* **2008**, 73, 36
- 94) (a) Sugamura, K.; Keaney, J. F. *Free Rad. Biol. Med.* **2011**, 51, 978 (b) Houstis, N.; Rosen, E. D.; Lander, E. S. *Nature.* **2006**, 440, 944
- 95) Stokes, G. G. *Phil. Trans.* **1852**, 142, 463-562
- 96) Valeur, B.; Berberan-Santos, M. Nuno. *Molecular Fluorescence principles and applications*. WILEY-VCH Weinheim, Germany, **2012**
- 97) Ingle, J. D.; Crouch, S. R. *Spectrochemical Analysis*, 6th ed, United States, **1988**.
- 98) (a) Sugamura, K.; Keaney, J. F. *Free Rad. Biol. Med.* **2011**, 51, 978; (b) Houstis, N.; Rosen, E. D.; Lander, E. S. *Nature.* **2006**, 440, 944

- 99) (a) Kavarnos, G., *Fundamentals of Photoinduced Electron Transfer*, VCH Publisher, New York, NY, EUA, **1993**; (b) Freemantle, M. *Chem. Eng. News Archive*. **1998**, 76, 35
- 100) Leaver, I., *Dyes and Pigments*. **1984**, 5, 109-144
- 101) Vogel, A., *Annalen der Physik*. **1820**, 64, 161-66
- 102) Sethna, S., *Chem. Rev.* **1945**, 36, 1-62
- 103) Johnson, J. R., *Organic Reactions*, John Wiley & Sons: New York, EUA. **1942**, 1, 210-285
- 104) Jones, G., *Organic Reactions*, John Wiley & Sons: New York, EUA. **1967**, 15, 204-599
- 105) Shriner, R. L., *Organic Reactions*, John Wiley & Sons: New York, EUA. **1942**, 1, 1-37
- 106) Yavari, I.; Hekmat-Shoar, R.; Zonousi, A., *Tet. Lett.* **1998**, 39, 2391-2392
- 107) Pechmann, H. V., Duisberg, C., *Ber. Deutsch Chem. Ges.* **1883**, 16, 2119-2128
- 108) Ranjith, C.; Vijaya, K. K.; Praveen, V. K.; Kumar, N. S. *Spectrochimica Acta Part A*. **2010**, 75, 1610-1616
- 109) Li, G.; Zhu, D.; Liu, Q.; Xue, L.; Jiang, H. *Org. Lett.* **2013**, 15, 2002-2005
- 110) (a) Kavarnos, G., *Fundamentals of Photoinduced Electron Transfer*, VCH Publisher, New York, NY, EUA, **1993** (b) Freemantle, M. *Chem. Eng. News Archive*. **1998**, 76, 35
- 111) Brosnan, J. T.; da Silva, R.; Brosnan, M. E. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care*. **2007**, 10, 52, 5
- 112) (a) Jhee, K. H.; Kruger, W. D. *Antioxid. Redox Signal.* **2005**, 7, 813. (b) Richman, P. G.; Meister, A.J.; *Biol. Chem.* **1975**, 250, 1422. (c) Leberman, M. W.; Wiseman, A. L.; Shi, Z. Z.; Carter, B. Z.;
- 113) Barrios, Ou, C. N.; Chévez-Barrios, P.; Wang, Y.; Habib, G. M.; Goodman, J. C.; Huang, S. L.;
- Lebovitz, R. M.; Matzuk, M. M. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **1996**, 93, 7923
- 114) Mohammad, N. S.; Yedluri, R.; Addepalli, P.; Gottomukkala, S. R. Digumarti, R. R.; Kutala, V. K. *Mol. Cell. Biochem.* **2011**, 349, 159
- 115) Kędzierska, M.; Głowacki, R.; Czernek, U.; Szydłowska-Pazera, K.; Potemski, P.; Piekarski, J.; Jeziorski, A. Olas, B. *Mol. Cell. Biochem.* **2013**, 372, 159
- 116) Pathak, S.; Bhatla, N.; Singh, N. *Mol. Cell. Biochem.* **2012**, 369, 1
- 117) Bach, P.; Nilsson, K.; Wallberg, A.; Bauer, U.; Hammerland, L. G.; Peterson, A.; Svensson, T.; Oesterlund, K.; Karis, D.; Boije, M.; Wensbo, D., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, 16, 4792

- 118) Princival, J. L.; Oliveira, M. S. C.; Dos Santos, A. A.; Comasseto, J. V.; *Tet. Asymmetry*. **2009**, 20, 2699-2703
- 119) Liu, X., Cole, J. M., Waddell, P., Lin, T., Radia, J., Zeidler, A.; *J. Phy. Che. A*. **2012**, 116, 727
- 120) (a) Kavarnos, G., *Fundamentals of Photoinduced Electron Transfer*, VCH Publisher, New York, NY, EUA, **1993** (b) Freemantle, M. *Chem. Eng. News Archive*. **1998**, 76, 35
- 121) (a) Manuscrito em preparação para publicação. (b) Cavalcante, V. F. *Síntese de Selenoe Teluro-Cumarinas para estudos de emissão e supressão de fluorescência e aplicações analíticas e/ou biológicas*. Tese de doutorado, Universidade de São Paulo (USP) **2017**
- 122) Rima Dardik, R.; Livnat, T.; Halpert, Gilad.; Jawad, S.; Nisgav, Y.; Azar-Avivi, S.; Liu, B.; Nussenblatt, R. B.; Weinberger, D.; Sredni, B. *Molecular Vision*. **2016**, 22, 548-562
- 123) Brodsky, M.; Halpert, G.; Albeck, A.; Sredni, B. *J. Inflamm*. **2010**, 7, 3
- 124) Frei, G. M.; Kremer, M.; Hanschmann, K. M.; Krause, S.; Albeck, M.; Sredni, B.; Schnierle, B. S. *J. Dermatology*. **2008**, 158, pp578–586
- 125) Hayun, M.; Saida, H.; Albeck, M.; Peled, A.; Haran-Ghera, N.; Sredni, B. *Exp. Hematol*. **2009**, 37, 593-603.
- 126) Daniel-Hoffmann, M.; Albeck, M.; Sredni, B.; Nitzan, Y. *Arch. Microbiol*. **2009**, 191, 631-638.
- 127) Hayun, M.; Saida, H.; Albeck, M.; Peled, A.; Haran-Ghera, N.; Sredni, B. *Biochem. Pharmacol*. **2006**, 72, 1423-1431
- 128) Friedman, M.; Bayer, I.; Letko, I.; Duvdevani, R.; Zavarov-Levy, O. Ron, B.; Albeck, M.; Sredni, B. *J. Dermatology*, **2009**, 160, 403–408
- 129) (a)Tiekink, E. R. T. *Dalton Trans*. **2012**, 41, 6390–6395. (b) Ba, L. A.; Doring, M.; Jamier, V.; Jacob, C. *Org. Biomol. Chem*. **2010**, 8, 4203-4216
- 130) (a) Uemura, S.; Fukuzawa, S. I. *J. Am. Chem. Soc*. **1983**, 105, 2748-2752; (b) Uemura, S.; Fukuzawa, S. I. *J. Chem. Soc. Perkin*. **1985**, 471
- 131) (a) Lederer, K. **1916**, 49, 1076-1082; (b) Morgan, G. T.; Kellett, R. E. CXL. *J. Chem. Soc*. **1926**, 1080; (c) Bergman, J. *Tetrahedron*. **1972**, 28, 3323; (d) Ley, S. V.; Meerholz, C. A.; Barton, D. H. R. *Tetrahedro*. **1981**, 37, 213-223
- 132) Reed, A. E.; Weinstock, R. B.; Weinhold, F. *J. Chem. Phys*. **1985**, 83, 735-746
- 133) Cunha, R. L. O. R.; Gouveia, I. E.; Madureira, M. F. A.; Madureira, F. A.; Feitosa, G. V. P.; Lima, A. R.; Comasseto, J.V.; Tersariol, I. L. S.; Juliano, L. *Biol. Chem*. **2009**, 390, 1205-1212

- 134) Ballabh, P.; Braun, A.; Nedergaard.; M. *Neurobiology of disease*, **2004**, 16, 1-13
- 135) Cunha R. L. O.; Gouvea, I. E.; Luiz Juliano, L. *Anais da Academia Brasileira*, **2009**, 81, 393-407
- 136) (a) Grau, C. M.; Greene L.A. *Methods Mol Biol.* **2012**, 46, 201-211.(b) Teng, K. K.; Angelastro, J. A.; Matthew E. Cunningham, M. E.; Greene, L. A.; *A cell and Tissue Culture: Assorted Techniques.* **1998**, 161–188
- 137) Turski, W. A.; Cavalheiro, E. A.; Schwarz, M.; Czuczwar S. J.; Kleinrok, Z.; Turski, L.*Behav Brain Res*, **1983**, 9, 315-335
- 138) Fang Zheng, F.; Wess, J.; Alzheimer, C. J. *Neurophysiol.* **2012**, 108, 91-100
- 139) Cavalheiro, E. A.; Leite, J. P.; Bortolotto, Z. A.; Turski, W. A.; Ikonomidou, C.; Turski, L. *Epilepsia*, **1991**, 6, 778-782
- 140) Cavalheiro, E. A.; Leite, J. P.; Bortolotto, Z. A.; Turski, W. A.; Ikonomidou, C.; Turski, L. *Epilepsia*. **1991**, 6, 778-782
- 141) (a) Manuscrito em preparação para publicação. (b) Predebon, G. Melo. *Investigação do papel de compostos de telúrio (IV) e de nitroalcenos na epilepsia induzida por pilocarpina.* Tese de doutorado, Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP) **2016**
- 142) Gottlieb, H. E.; Kotlyar, V.; Nudelman, J. *Org. Chem.***1997**,62,7512-7515
- 143) Garrido, R. *Termos traduzidos*; Comissão de nomenclatura e termos em RMN - AUREMN, Abril, 2010. (<http://www.auremn.org.br/>) acessado em 02/03/2018
- 144) Armarego, W. L. F.; Chai, C. L. L. *Purification of laboratory chemicals*; 5st Ed.; Butterworth-Heinemann: Amsterdam, **2003**
- 145) Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Scalmani, G.; Barone, V.; Mennucci, B.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Caricato, M.; Li, X.; Hratchian, H. P.; Izmaylov, A. F.; Bloino, J.; Zheng, G.; Sonnenberg, J. L.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Vreven, T.; Montgomery, J. A., Jr.; Peralta, J. E.; Ogliaro, F.; Bearpark, M.; Heyd, J. J.; Brothers, E.; Kudin, K. N.; Staroverov, V. N.; Kobayashi, R.; Normand, J.; Raghavachari, K.; Rendell, A.; Burant, J. C.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Cossi, M.; Rega, N.; Millam, J. M.; Klene, M.; Knox, J. E.; Cross, J. B.; Bakken, V.; Adamo, C.; Jaramillo, J.; Gomperts, R.; Stratmann, R. E.; Yazyev, O.; Austin, A. J.; Cammi, R.; Pomelli, C.; Ochterski, J. W.; Martin, R. L.; Morokuma, K.; Zakrzewski, V. G.; Voth, G. A.; Salvador, P.; Dannenberg, J. J.; Dapprich, S.; Daniels, A. D.; Farkas, O.; Foresman, J. B.; Ortiz, J. V.; Cioslowski, J.; Fox, D. J. *Gaussian 09*, revision E.01; Gaussian, Inc.: Wallingford, CT, **2009**

- 146) Zhao, Y.; Truhlar, D. G. *Theor. Chem. Acc.* **2008**, 120, 215–241
- 147) Marenich, A. V, Cramer, C. J. & Truhlar, D. G. *Phys. Chem. J.* **2009**, 6378–6396
- 148) Guest, D.; Menezes da Silva, V. H.; de Lima Batista, A. P.; Roe, S. M.; Braga, A. A. C.; Navarro, O. *Organometallics*. **2015**, 34 (11), 2463–2470
- 149) Batista, A. P.; de Oliveira-Filho, A. G. S.; Galembeck, S. E. *ACS Omega*. **2017**, 2 (1), 299–307
- 150) Harvey, J. N. *Faraday Discuss.* **2010**, 145, 487–505
- 151) Klein, J. E. M. N.; Knizia, G.; Miehl, B.; Kästner, J.; Plietker, B. *Chem. Eur. J.* **2014**, 20 (24), 7254–7257
- 152) *Stability testing of new drug substances and products*. In: International conference on harmonization, IFPMA, Geneva **2003**, 1-20
- 153) Petragani, N.; Mendes, S. R.; Silveira, C.; Tetrahedron Lett. 2008, 49, 2371
- 154) Cunha, R. L. R. O.; Omori, A. T.; Castalani, P F.; Toledo, F. T.; Comasseto, J. V. *J. Organomet. Chem.* **689**, 2004, 3631

7. Anexos

7.1 Espectros Seleccionados

Figura 79: Espectro de RMN de ¹H do dichloro (*E*)-1-(1-cloro-2-(4-metoxifeniltelanil)vinil) ciclohexanol composto 32 (200 MHz, CDCl₃).

Figura 80: Espectro de RMN de ¹³C do dichloro (*E*)-1-(1-cloro-2-(4-metoxifeniltelanil)vinil) ciclohexanol composto 32 (50 MHz, CDCl₃).

Figura 81: Espectro de RMN de ^{125}Te do dichloro (*E*)-1-(1-cloro-2-(4-metoxifeniltelanil)vinil) ciclohexanol composto 32 (63 MHz, CDCl_3).

Figura 82: Espectro de RMN de ^1H do dichloro (*E*)-1-(1-cloro-2-(4-metoxifeniltelanil)vinil) ciclopentanol composto 33 (200 MHz, CDCl_3).

Figura 83: Espectro de RMN de ^{13}C do dichloro (*E*)-1-(1-cloro-2-(4-metoxifeniltelanil)vinil) ciclopentanol composto 33 (50 MHz, CDCl_3).

Figura 84: Espectro de RMN de ^{125}Te do dichloro (*E*)-1-(1-cloro-2-(4-metoxifeniltelanil)vinil) ciclopentanol composto 33 (63 MHz, CDCl_3).

Figura 85: Espectro de RMN de ¹H do dichloro (*E*)-4-cloro-3-((4-metoxifeniltelanil)vinil)bu-3-en-2-ol composto 35 (200 MHz, CDCl₃).

Figura 86: Espectro de RMN de ¹³C do dichloro (*E*)-4-cloro-3-((4-metoxifeniltelanil)vinil)bu-3-en-2-ol composto 35 (50 MHz, CDCl₃).

Figura87: Espectro de RMN de ^{125}Te do dichloro (*E*)-4-cloro-3-((4-metoxifeniltelanil)vinil)bu-3-en-2-ol composto 35 (63 MHz, CDCl_3).

Figura 88: Espectro de RMN de ^1H do dichloro (*Z*)-(2-cloro-2-fenilvinil) (4-metoxifenil)telanil composto 28 (200 MHz, DMSO-d_6).

Figura 89: Espectro de RMN de ^{125}C do dichloro (Z)-(2-cloro-2-fenilvinil) (4-metoxifenil)telanil composto 28 (50 MHz, DMSO- d_6).

Figura 90: Espectro de RMN de ^{125}C do dichloro (Z)-(2-cloro-2-fenilvinil) (4-metoxifenil)telanil composto 28 (50 MHz, DMSO- d_6).

Figura 91: Espectro de RMN de ¹H do 7-(2-(butiltio)etoxi)-4-metil-2H-cromen-2-one composto 71 (200 MHz, CDCl₃).

Figura 92: Espectro de RMN de ¹³C do 7-(2-(butiltio)etoxi)-4-metil-2H-cromen-2-one composto 71 (50 MHz, CDCl₃).

Figura 93: Espectro de RMN de ¹H do 7-(2-(butilselanyl)etoxi)-4-metil-2*H*-cromen-2-one composto 72 (200 MHz, CDCl₃).

Figura 94: Espectro de RMN de ¹³C do 7-(2-(butilselanyl)etoxi)-4-metil-2*H*-cromen-2-one composto 72 (50 MHz, DMSO-d₆).

Figura 95: Espectro de RMN de ^{125}Te do 7-(2-(butilselanyl)etoxi)-4-metil-2*H*-cromen-2-one composto 72 (38 MHz, DMSO- d_6).

Figura 96: Espectro de RMN de ^1H do 7-(2-(butiltelanyl)etoxi)-4-metil-2*H*-cromen-2-one composto 72 (200 MHz, CDCl_3).

Figura 97: Espectro de RMN de ¹³C do 7-(2-(butiltelânil)etoxi)-4-metil-2*H*-cromen-2-one composto 72 (50 MHz, CDCl₃).

Figura 98: Espectro de RMN de ¹²⁵Te do 7-(2-(butiltelânil)etoxi)-4-metil-2*H*-cromen-2-one composto 72 (63 MHz, CDCl₃).

Figura 99: Espectro de RMN de ¹H do amônio tetracloro(4-metoxibenzeno)telureto composto 63 (200 MHz, DMSO-d₆).

Figura 100: Espectro de RMN de ¹³C do amônio tetracloro(4-metoxibenzeno)telureto composto 63 (50 MHz, DMSO-d₆).

Figura 101: Espectro de RMN de ^{125}Te do amônio tetracloro(4-metoxibenzeno)telureto composto 63 (63 MHz, DMSO-d6).

Figura 102: Espectro de RMN de ^1H do AS101 (200 MHz, DMSO-d6).

Figura 103: Espectro de RMN de ^{13}C do AS101 (50 MHz, DMSO-d6).

Figura 104: Espectro de RMN de ^{125}Te do AS101 (63 MHz, DMSO-d6).

Figura 105: Espectro de RMN de ¹H do 7-hidroxi-4-metil-2H-cromen-2-one composto 60 (200 MHz, DMSO-d₆).

Figura 106: Espectro de RMN de ¹³C do 7-hidroxi-4-metil-2H-cromen-2-one composto 60 (50 MHz, DMSO-d₆).

Figura 107: Espectro de RMN de ^1H do 4-metil-7-(prop-2-in-1-iloxi)-2*H*-cromen-2-one composto 61 (200 MHz, CDCl_3).

Figura 108: Espectro de RMN de ^{13}C do 4-metil-7-(prop-2-in-1-iloxi)-2*H*-cromen-2-one composto 61 (50 MHz, CDCl_3).

Figura 109: Espectro de RMN de ¹H do dicloro (*E*)-7-((2-cloro-3-((4-metoxifenil)telanil)alil)oxi-4-metil-2H-cromen-2-one composto 62 (200 MHz, DMSO-d₆).

Figura 110: Espectro de RMN de ¹³C do dicloro (*E*)-7-((2-cloro-3-((4-metoxifenil)telanil)alil)oxi-4-metil-2H-cromen-2-one composto 62 (50 MHz, DMSO-d₆).

Figura 111: Espectro de RMN de ^{125}Te do dicloro (*E*)-7-((2-cloro-3-((4-metoxifenil)telanyl)alil)oxi-4-metil-2*H*-cromen-2-one composto 62 (63 MHz, DMSO- d_6).

7.1.2 Espectros de RMN após titulação com cisteína.

Figura 112: Espectro de RMN de ^{125}Te do dicloro (*E*)-1-(1-cloro-2-(4-metoxifeniltelanil)vinil) ciclopentanol após adição de cisteína (1.equiv) (63 MHz, DMSO- d_6).

Figura 113: Espectro de RMN de ^{125}Te do dicloro (*E*)-1-(1-cloro-2-(4-metoxifeniltelanil)vinil) ciclopentanol após adição de cisteína (2.equiv) (63 MHz, DMSO- d_6).

Figura 114: Espectro de RMN de ^{125}Te do dicloro (*E*)-1-(1-cloro-2-(4-metoxifeniltelanil)vinil) ciclohexanol após adição de cisteína (1.equiv) (63 MHz, DMSO- d_6).

Figura 115: Espectro de RMN de ^{125}Te do dicloro (*E*)-1-(1-cloro-2-(4-metoxifeniltelanil)vinil) ciclohexanol após adição de cisteína (2.equiv) (63 MHz, DMSO- d_6).

Figura 116: Espectro de RMN de ^{125}Te do dicloro (*E*)-7-((2-cloro-3-((4-metoxifenil)telanil)alil)oxi-4-metil-2*H*-cromen-2-one após adição de cisteína (1.equiv) (63 MHz, DMSO- d_6).

Figura 117: Espectro de RMN de ^{125}Te do dicloro (*E*)-7-((2-cloro-3-((4-metoxifenil)telanil)alil)oxi-4-metil-2*H*-cromen-2-one após adição de cisteína (2.equiv) (63 MHz, DMSO- d_6).

Figura 118: Espectro de RMN de ^{125}Te do dicloro (*E*)-4-cloro-3-((4-metoxifenil)telanil)-2-metilbut-3-em-2-ol após adição de cisteína (1.equiv) (63 MHz, DMSO- d_6).

Figura 119: Espectro de RMN de ^{125}Te do dicloro (*E*)-4-cloro-3-((4-metoxifenil)telanil)-2-metilbut-3-em-2-ol após adição de cisteína (2.equiv) (63 MHz, DMSO- d_6).

7.1.3 Espectros do Estudo de Estabilidade em sistemas aquosos de organoteluranas

Figura 120: Espectro de RMN de ^1H do dicloro (*E*)-1-(1-cloro-2-(4-metoxifeniltelânil)vinil) ciclohexanol (200 MHz, DMSO- d_6 e D_2O) após 30 dias de exposição nessa mistura de solventes.

Figura 121: Espectro de RMN de ^{13}C do dicloro (*E*)-1-(1-cloro-2-(4-metoxifeniltelânil)vinil) ciclohexanol (50 MHz, DMSO- d_6 e D_2O) após 30 dias de exposição nessa mistura de solventes.

Figura 122: Espectro de RMN de ^{125}Te do dicloro (*E*)-1-(1-cloro-2-(4-metoxifeniltelanil)vinil) ciclohexanol (63 MHz, DMSO- d_6 e D_2O) após 30 dias de exposição nessa mistura de solventes.

Figura 123: Espectro de RMN de ^1H do dicloro (*Z*)-(2-cloro-2-fenilvinil) (4-metoxifenil)telanil (50 MHz, DMSO- d_6 e D_2O) após 30 dias de exposição nessa mistura de solventes.

Figura 124: Espectro de RMN de ^{13}C do dicloro (Z)-(2-cloro-2-fenilvinil) (4-metoxifenil)telanil (50 MHz, DMSO-d₆ e D₂O) após 30 dias de exposição nessa mistura de solventes.

Figura 125: Espectro de RMN de ^{125}Te do dicloro (Z)-(2-cloro-2-fenilvinil) (4-metoxifenil)telanil (63 MHz, DMSO-d₆ e D₂O) após 30 dias de exposição nessa mistura de solventes.

Figura 126: Espectro de RMN de ^1H do dicloro (*E*)-3-chloro-4-(4-metoxifeniltelanil)-2-metilbut-3-en-2-ol (200 MHz, DMSO- d_6 e D_2O) após 30 dias de exposição nessa mistura de solventes.

Figura 127: Espectro de RMN de ^{13}C do dicloro (*E*)-3-chloro-4-(4-metoxifeniltelanil)-2-metilbut-3-en-2-ol (50 MHz, DMSO- d_6 e D_2O) após 30 dias de exposição nessa mistura de solventes.

Figura 128: Espectro de RMN de ^{125}Te do dicloro (*E*)-3-cloro-4-(4-metoxifeniltelanil)-2 metilbut-3-en-2-ol (63 MHz, DMSO- d_6 e D_2O) após 30 dias de exposição nessa mistura de solventes.

Figura 129: Espectro de RMN de ^{125}Te do AS101 (63 MHz, DMSO- d_6 e 2 equival. de H_2O).

Figura 130: Espectro de RMN de ^{13}C do AS101 (50 MHz, DMSO- d_6 e 2 equival de H_2O).

Figura 131: Espectro de RMN de ^{13}C do AS101 (50 MHz, DMSO- d_6 e 10 equival de H_2O).

Figura 132: Espectro de RMN de ^{125}Te do TeCl_4 (63 MHz, DMSO-d_6 e 1 equival de H_2O).

Figura 133: Espectro de RMN de ^{13}C do dicloro (*E*)-1-(1-cloro-2-(4-metoxifeniltelânil)vinil) ciclohexanol (50 MHz, DMSO-d_6 e PBS após 96 horas em 40 °C).

Figura 134: Espectro de RMN de ^{125}Te do dicloro (*E*)-1-(1-cloro-2-(4-metoxifeniltelanil)vinil) ciclohexanol (63 MHz, DMSO- d_6 e PBS após 96 horas em 40 °C).

Figura 135: Espectro de RMN de ^1H do dicloro (*E*)-1-(1-cloro-2-(4-metoxifeniltelanil)vinil) ciclohexanol (200 MHz, DMSO- d_6 e PBS após 96 horas à 40 °C).

Figura 136: Espectro de RMN de ^1H do amônio tetracloro-(4-metoxifenil)telurato (200 MHz, DMSO-d₆ e PBS após 30 dias à 25 °C)

Figura 137: Espectro de RMN de ^{13}C do amônio tetracloro-(4-metoxifenil)telurato (50 MHz, DMSO-d₆ e PBS após 30 dias à 25 °C).

Figura 138: Espectro de RMN de ^{125}Te do amônio tetraclore-(4-metoxifenil)telurato (63 MHz, DMSO-d6 e PBS após 30 dias à 25 °C).

Figura 139: Espectro de RMN de ^1H do dicloro (*E*)-1-(1-cloro-2-(4-metoxifeniltelânil)vinil) ciclohexanol (200 MHz, DMSO-d6 e HCl 6M após 24 hours).

Figura 140: Espectro de RMN de ¹³C do dicloro (*E*)-1-(1-cloro-2-(4-metoxifeniltelanil)vinil) ciclohexanol (50 MHz, DMSO-d₆ e HCl 6M após 24 horas).

Figura 141: Espectro de RMN de ¹²⁵Te do dicloro (*E*)-1-(1-cloro-2-(4-metoxifeniltelanil)vinil) ciclohexanol (63 MHz, DMSO-d₆ e HCl 6M após 24 horas).

Figura 142: Espectro de RMN de ^{125}Te do dicloro (*E*)-1-(1-cloro-2-(4-metoxifeniltelanil)vinil) ciclohexanol (63 MHz, DMSO- d_6 e tampão básico pH = 8 após 6 dias à temperatura ambiente).

Figura 143: Espectro de RMN de ^{125}Te do dicloro (*E*)-1-(1-cloro-2-(4-metoxifeniltelanil)vinil) ciclohexanol (63 MHz, DMSO- d_6 e tampão ácido pH = 5.5 após 48 horas à temperatura ambiente).

7.1.4 Espectros de HRMS-ESI(-)

Figura 144: Espectro de HRMS-ESI(-) do composto AS101 após tratamento com 2 equivalentes de água.

Figura 145: Espectro de HRMS-ESI(-) do composto AS101 após tratamento com 100 equivalentes de água.

Figura 146: Espectro de HRMS-ESI(-) do composto AS101 após tratamento com 5 equivalentes de etanol seguido da adição de 10 equivalentes de água.

Figura 147: Espectro de HRMS-ESI(-) do composto AS101 após tratamento com 5 equivalentes de etanol seguido da adição de 100 equivalentes de água.

Figura 148: Espectro de HRMS-ESI(-) do composto AS101 após tratamento com 2 equivalentes de propileno glicol.

Figura 149: Espectro de HRMS-ESI(-) do compost amônio tetracoloro-(4-metoxifenil)telurato após tratamento com PBS após 30 dias à 25 °C.

Figura 150: Espectro de massas HRMS-ESI-(+) do composto 72.

Figura 151: Espectro de massas HRMS-ESI-(+) do composto 66.

Figura 152: Espectro de massas HRMS-ESI-(+) do composto 66.

Figura 153: Espectro de absorção (linha cheia) a temperatura ambiente ($\lambda_{\text{abs}} = 319$ nm), emissão normalizada (linha pontilhada, $\lambda_{\text{em}} = 377$ nm) e espectro de excitação (linha tracejada, $\lambda_{\text{exc}} = 319$ nm) do composto 68 em acetonitrila (1×10^{-5} M).

Figura 154: Espectro de absorção (linha cheia) a temperatura ambiente ($\lambda_{\text{abs}} = 319$ nm), emissão normalizada (linha pontilhada, $\lambda_{\text{em}} = 378$ nm) e espectro de excitação (linha tracejada, $\lambda_{\text{exc}} = 319$ nm) do composto 69 em acetonitrila (1×10^{-5} M).

Figura 155: Espectro de absorção (linha cheia) a temperatura ambiente ($\lambda_{\text{abs}} = 319$ nm), emissão normalizada (linha pontilhada, $\lambda_{\text{em}} = 380$ nm) e espectro de excitação (linha tracejada, $\lambda_{\text{exc}} = 319$ nm) do composto 70 em acetonitrila (1×10^{-5} M).

SÚMULA CURRICULAR

DADOS PESSOAIS

Nome: Cleverson R. Princival

Local e data de nascimento: Curitiba, Paraná. 19/08/1985

Endereço Residencial: Rua Adolpho Massaglia, 600. Sorocaba, São Paulo. Brasil.

Email: princivalc@gmail.com

Telefone: +55 41 999490540/+55 152102 2075

EDUCAÇÃO

- Colégio Dom Bosco. Curitiba, Paraná. 2002. Ensino Médio.
- Universidade Federal do Paraná, Curitiba, Paraná. 2012. Bacharelado em química.
- Iniciação científica 2010-2012 Bolsita CNPq

OCUPAÇÃO

Coordenador da área de síntese orgânica (PD&I). Chemyunion, Sorocaba, São Paulo.

8. PUBLICAÇÕES

8.1 Resumos Publicados em Anais de Congressos Durante o Doutorado

- 1) PRINCIVAL, C. R.; COMASSETO, J. V.; DOS SANTOS, A. A.; PRINCIVAL, J. L. Te/Li/Ce Transmetallation Reactions in the Synthesis of Silylated Enediols.. In: 16th Brazilian Meeting on Organic Synthesis, **2015**, Búzios.
- 2) PRINCIVAL, C. R.; PRINCIVAL, J. L.; OLIVEIRA, D. M. A. New Approach to prepare (S)-Pent-2-yn-1,4-diol, a Natural Product from *Clitocybe catinus* and its evaluation Against Tumor Cell Lines. In: 16th Brazilian Meeting on Organic Synthesis, **2015**, Búzios.
- 3) PRINCIVAL, C. R.; COMASSETO, J. V.; DOS SANTOS, A. A.; CAVALCANTE, V. F. Synthesis of Chalcogen-Coumarin as Fluorescent Probes for Reactive Oxygen Species (ROS). In: 16th Brazilian Meeting on Organic Synthesis, **2015**, Búzios.
- 4) PRINCIVAL, C. R.; COMASSETO, J. V.; DOS SANTOS, A. A. Aplicação de Compostos de Telúrio IV em Síntese Orgânica. In: 2nd NANODay NanoAtlantic, Costa da Caparica. Aplicação de Compostos de Telúrio IV em Síntese Orgânica, **2014**, Caparica.
- 5) DOS SANTOS, A. A.; PINATTO-BOTELHO, M. F.; SOARES-PAULINO, A. A.; GONÇALVES, A. C.; FERNANDEZ-LODEIRO, J.; DE SOUSA, B. A.; PRINCIVAL, C. R. Selenium and Tellurium Fluorescent Probes for Reactive Oxygen Species Determination and Cell Labeling. In: IC3EM, 1st International Caparica Conference on Chromogenic and Emissive Materials, **2014**, Caparica.
- 6) PRINCIVAL, C. R.; COMASSETO, J. V.; SAKAE, G. H.; TAKATA, L. M.; PAULINO, A. S. A high enantioselective Proline-based helical polymer catalyst for aldol type reaction. In: 15th Brazilian Meeting on Organic Synthesis, **2013**, Campos dos Jordão.

8.2 Artigos Publicados da Tese

- 1) Princival, C. R. ; Archilha, M. V. L. R. ; Dos Santos, A. A. ; Franco, M. P. ; Braga, A. A. C. ; Rodrigues-Oliveira, A. F. ; Correra, T. C. ; Cunha, R. L. O. R. ; Comasseto, J. V. Stability Study of Hypervalent Tellurium Compounds in Aqueous Solutions. *ACS Omega*. **2017**, 4431-4439
- 2) Princival, C. R.; Amaral, M.F.Z.J.; Dos santos, A.A.; Comasseto, J.V. Tellurium Chemistry in Brazil: Origin and Development *Current Org. Synth.* **2015**, 12, 530-546.
- 3) Princival, C.; Dos Santos, A.A.; Comasseto, J.V. Solventless and Mild Procedure to Prepare Organotellurium (IV) Compounds under Microwave Irradiation *J. Braz. Chem. Soc.*, **2015**, 26, 832-836.
- 4) Fernández-Lodeiro, J.; Pinatto-Botelho, M. F.; Soares-Paulino, A. A.; Gonçalves, A. C.; Sousa, B. A.; Princival, C.; Dos Santos, A. A. Synthesis and Biological Properties of Selenium- and Tellurium-Containing Dyes. *Dye. Pigment.* **2014**, 110, 28–48.

8.3 Cursos e Palestras

- 1) Propriedades e aplicações de sensores fluorescentes, Universidade Federal do Paraná **2015**.
- 2) Aplicação de organocalcogênios e de reagentes organometálicos na síntese de moléculas bioativas, Universidade Presbeteriana Mackenzie, **2015**.