



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS**

**CENTRO DE CIÊNCIAS QUÍMICAS, FARMACÊUTICAS E DE ALIMENTOS**

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA**

**DISSERTAÇÃO DE MESTRADO**

**Calcogenação eletrofílica de oximas  $\beta,\gamma$ -insaturadas para síntese de 4,5-  
isoxazolininas**

**Eric Francis Lopes**

**Pelotas, 27 Fevereiro de 2018.**

**Calcogenação eletrofílica de oximas  $\beta,\gamma$ -insaturadas para síntese de 4,5-  
isoxazolininas**

por

**Eric Francis Lopes**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química da  
Universidade Federal de Pelotas, como requisito parcial para a obtenção do título de  
**Mestre em Química**

**Orientador: Prof. Dr. Eder João Lenardão**

**Pelotas, 27 Fevereiro de 2018**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS**  
**CENTRO DE CIÊNCIAS QUÍMICAS, FARMACÊUTICAS E DE ALIMENTOS**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA**

A comissão examinadora, abaixo assinada, aprova a Defesa de Mestrado intitulada:

**Calcogenação eletrofílica de oximas  $\beta,\gamma$ -insaturadas para síntese de 4,5-  
isoxazolininas**

Elaborada por

**Eric Francis Lopes**

Como requisito parcial para obtenção do grau de

**Mestre em Química**

**Comissão Examinadora:**

---

**Prof. Dr. Eder João Lenardão – UFPel**  
**(Presidente/Orientador)**

---

**Prof. Dr. Marcio Santos da Silva - UFABC**

---

**Prof. Dr. Gelson Perin - UFPel**

*A meus pais pelo apoio e suporte  
durante todos esses anos. Obrigado por todos os motivos de ter um  
objetivo e sonho. Não teria chegado a lugar nenhum sem vocês.  
Obrigado por tudo amo vocês!*

*Á minha namorada e companheira Camila por ter estado ao meu lado tanto em bons quanto maus momentos nesses anos todos. Não teria chegado aqui sem você. A distância só existe em pensamento. Te amo!*

*“Sou brasileiro e não desisto nunca.”*

## AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer especialmente ao Prof. Eder João Lenardão, por todos os ensinamentos durante esses 6 anos em que me orientou. Obrigado por sempre estar disponível, pelas inspirações e ensinamentos, tanto na química quanto na vida. Acho que palavras não podem descrever a admiração que tenho por ti.

Aos professores Perin, Raquel, Diego e Ricardo por todo apoio, conhecimento e conversas.

Um agradecimento especial a Bianca Dalberto, Francesca Begini e ao Marcelo Marques Vieira por terem trabalhado juntamente comigo em diferentes etapas desses 6 anos.

Ao Samuel Thurow, por este breve período de ajuda, conversas e discussões.

Ao Filipe Penteado pela ajuda e discussões nesses últimos meses.

Aos amigos, Eduardo Quadros, David, Massato, José, Patrick (Ney) e Stach por todas cervejas, confraternizações e discussões.

Ao Gilberto e Filipe pelas inúmeras conversas e cobranças de corredor.

Aos companheiros e ex-companheiros do laboratório LASOL 208 Laura, Beatriz, Nathalia, João, Dapper, Maria Salomão, Monaliza, Juliana, Everton, Sergio, João Proerd, Júlio, Loren, Angelita e Juliano, obrigado pelo convívio, ajuda, risadas, tensões, e momentos LASOL dentro daquelas 4 paredes.

Aos demais integrantes do LASOL, por todos churrascos, confraternizações, convívio e conversas.

Ao Professor Thiago Barcellos da Universidade de Caxias do Sul por toda a ajuda, e conversas.

Ao Centro Integrado de Análises da FURG pelas análises de RMN.

Ao Professor Nuno Maulide da Universidade de Viena e seu grupo pelo breve período que me receberam e me fizeram me sentir em casa. Principalmente ao Christian, Martin, Schatz, Tona, Martina, Patricia, Yong, Immo, Sebastian e aos não menos importantes “tugas” Dr. Pinto e Rafael Carlos “Hallo”.

À Djanira, Secretária do PPGQ-UFPel pelo acompanhamento e suporte ao longo de todo o Mestrado.

À CAPES, FAPERGS, FINEP e ao CNPq pelo auxílio financeiro.

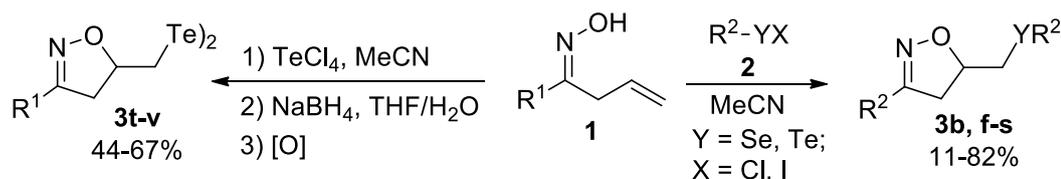
## Resumo

Título: **Calcogenação eletrofílica de oximas  $\beta,\gamma$ -insaturadas para síntese de 4,5-isoxazolininas**

Autor: Eric Francis Lopes

Orientador: Eder João Lenardão

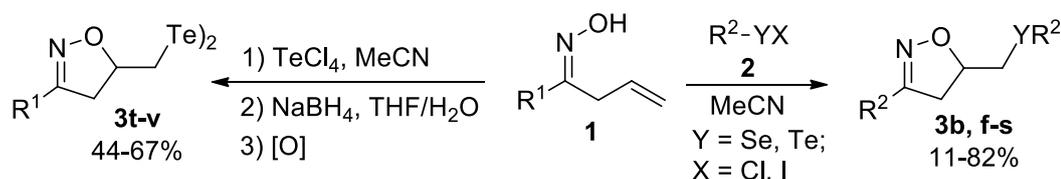
O trabalho descreve a ciclização de oximas  $\beta,\gamma$ -insaturadas utilizando espécies eletrofílicas de calcogênio, focando principalmente em espécies orgânicas contendo selênio e telúrio. A síntese das isoxazolininas **3f-s** foi realizada utilizando como solvente acetonitrila e partindo de halogenetos de aril calcogenila **2** e oximas  $\beta,\gamma$ -insaturadas **1**, utilizando esta metodologia 6 isoxazolininas contendo selênio foram sintetizadas com rendimentos que variaram de 11-82%. Isoxazolininas contendo telúrio também foram sintetizadas a partir do iodeto de aril telurenila, onde 7 isoxazolininas foram sintetizadas com rendimentos entre 36-77%.



De maneira alternativa diteluretos **3u-v** foram sintetizados a partir da reação entre tetracloreto de telúrio e oximas  $\beta,\gamma$ -insaturadas **1**, seguida da adição de tetra-hidreto de boro e sódio em uma mistura água/THF e oxidação ao ar. 2 diteluretos foram sintetizados com rendimentos de 44 a 67%. No total foram sintetizados 17 compostos, sendo que todos os derivados de telúrio, incluindo os diteluretos, são inéditos. Visando eliminar etapas de purificação e observando a baixa solubilidade do produto em hexano todos os compostos foram tratados com hexano, onde o mesmo foi adicionado e em seguida removido, para realizar a obtenção do produto puro. Sendo desenvolvido um método alternativo à cromatografia em coluna para a purificação dos produtos.

## Abstract

The present report describe the cyclization of  $\beta,\gamma$ -unsaturated oximes using electrophilic chalcogenide species, aiming specially in organic molecules containing selenium and tellurium. The synthesis of isoxazolines **3f-s** was performed using acetonitrile as the solvent, aril calcogenil halides **2** and  $\beta,\gamma$ -unsaturated oximes **1**. Using this protocol 6 isoxazolines containing selenium were prepared with yields ranging from 11-82%. Isoxazolines containing tellurium were also synthetized from the respective iodide, which 7 isoxazolines were synthetized with yields from 36 to 77%.



In an alternative fashion ditellurides **3u-v** also were synthetized starting from the tellurium tetrachloride and  $\beta,\gamma$ -unsaturated oximes **1**, followed by the addition of sodium borohydride in a mixture of water/THF and a ir oxidation. Ditellurides were obtained in yields that ranged from 44-67%. In total 17 compounds were obtained, regarding that all the tellurium derivatives are unprecedented. Aiming to eliminate exhausting purification steps and due to the low solubility of the product in hexanes all the compounds were treated, by adding and removing hexanes from the crude, to obtain the pure product. Being an alternative method for column purification.

## Sumário

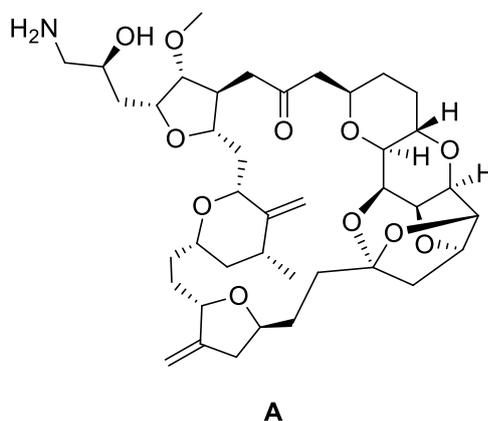
1. Introdução e objetivos.....	12
2. Revisão bibliográfica.....	16
2. 1. Síntese de isoxazolinás.....	16
2. 1. 1. Reações de cicloadição [3+2].....	16
2. 1. 2. Reações de ciclização eletrofílica ou radicalar.....	26
2. 1. 3. Síntese de isoxazolína contendo selênio.....	41
2. 2 Calcogenação eletrofílica.....	43
2. 2. 1. Halogenetos de aril selenenila em síntese orgânica.....	43
3. Apresentação e discussão dos resultados.....	52
3. 1. Otimização das condições reacionais.....	52
3. 2. Variação do escopo reacional.....	54
3. 3. Proposta mecanística.....	58
3. 4. Apresentação e discussão dos dados espectrais.....	59
3. 4. 1. Análise dos espectros de RMN <sup>1</sup> H, <sup>13</sup> C e HMBC da 3-(4-bromofenil)-5- ((fenilselânil)metil)-4,5-dihidroisoxazolína 3b.....	60
3. 4. 2. Análise dos espectros de RMN <sup>1</sup> H, <sup>13</sup> C e HMBC da 3-fenil-5- ((feniltellânil)metil)-4,5-dihidroisoxazolína 3l.....	65
3. 4. 3. Análise dos espectros de RMN <sup>1</sup> H e <sup>13</sup> C da 1,2-bis((3-fenil-4,5- dihidroisoxazol-5-ilina)metil)ditelureto 3t.....	71
4. Considerações Finais.....	75
5. Procedimentos experimentais.....	77
5. 1. Materiais e Métodos.....	77
5. 1. 1. Cromatografia em camada delgada (CCD).....	77
5. 1. 2. Coluna cromatográfica.....	77
5. 1. 3. Cromatografia Gasosa.....	77
5. 1. 4. Ponto de fusão.....	77
5. 1. 5. Ressonância magnética nuclear (RMN).....	77
5. 2. Procedimentos Gerais.....	78
5. 2. 1. Procedimento geral para a síntese de oximas β,γ insaturadas 1.....	78
5. 2. 2. Procedimento geral para a síntese de cloreto de aril selenenila 2e.....	79
5. 2. 3. Procedimento geral para a síntese de isoxazolinás contendo selênio 3f-l.....	79
5. 2. 4. Procedimento geral para a síntese de isoxazolinás contendo telúrio 3m-t.....	80
5. 2. 5. Procedimento geral para a síntese de diteluretos isoxazolinás 3u-v.....	80
6. Espectros Seleccionados.....	84
7. Ref. Bibliográficas.....	96

# **1. Introdução e Objetivos**

## 1. Introdução e objetivos

Compostos heterocíclicos desempenham um importante papel em diversas áreas da indústria, uma vez que esses estão presentes na composição de corantes e agroquímicos.<sup>1</sup> Além disso, 70% dos fármacos comercializados e 8 entre os 10 fármacos mais consumidos mundialmente, apresentam em sua estrutura básica uma unidade heterocíclica, mostrando que esses compostos realmente desempenham um papel importante no que diz respeito à saúde pública.<sup>2</sup>

Um exemplo da importância desses compostos é a eribulina **A**, um fármaco comercializado mundialmente para o tratamento do câncer de mama. Esse derivado dos compostos heterocíclicos apresenta 19 estereocentros definidos e é obtido através de uma rota sintética que envolve 60 etapas reacionais (Figura 1).<sup>3</sup>



**Figura 1.** Estrutura da eribulina.

Dentre os compostos heterocíclicos, os isoxazóis compõem uma classe de compostos que se destaca, uma vez que eles se encontram entre os 25 núcleos nitrogenados mais presentes em fármacos aprovados pela agência americana *Food and Drug Administration* (FDA).<sup>4</sup>

Um dos derivados mais conhecidos entre os compostos isoxazólicos é o valdecoxibe **B**, o qual é o princípio ativo de um fármaco capaz de bloquear

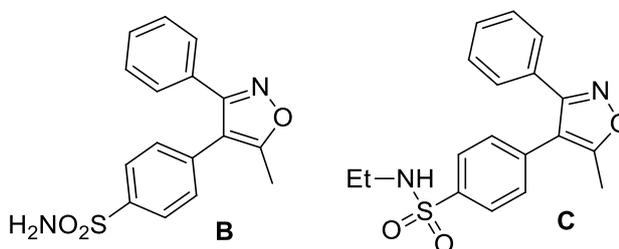
<sup>1</sup> (a) Pozharskii, A. F.; Katritzky, A. R.; Soldatenkov, A. *Heterocycles in Life and Society: An Introduction to Heterocyclic Chemistry, Biochemistry and Applications*, 2nd ed., John Wiley & Sons, Ltd: Chichester, 2011. (b) Majumdar, K. C.; Chattopadhyay, S. K. *Heterocycles in Natural Product Synthesis*, Wiley-VCH: Weinheim, 2011.

<sup>2</sup> (a) Alvarez-Builla, J.; Vaquero, J. J.; Barluenga, J. *Modern Heterocyclic Chemistry*, Wiley-VCH: 2011. (b) Vardanyan, R.; Hruby, V. *Synthesis of Best-Seller Drugs*, Academic Press, 2016. (c) Li, J. J. *Heterocyclic Chemistry in Drug Discovery*, John Wiley & Sons, Inc: Hoboken, 2013. (d) Quin, L. D.; Tyrell, J. A. *Fundamentals of Heterocyclic Chemistry*, Wiley/VCH:Weinheim, 2010.

<sup>3</sup> Časar, Z. *Synthesis of Heterocycles in Contemporary Medicinal Chemistry in Topics in Heterocyclic Chemistry*, Springer: Cham, 2016, pp. 209–270.

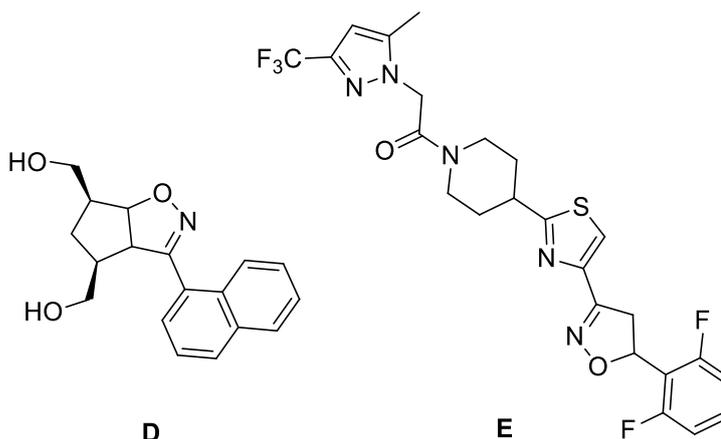
<sup>4</sup> Vitaku, E.; Smith, D. T.; Njardarson, J. T. *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 10257.

seletivamente a enzima ciclo-oxigenase-2 (COX-2), inibindo o desenvolvimento de processos inflamatórios. Todavia, esse fármaco foi retirado do mercado mundial por promover problemas cardiovasculares como efeito colateral.<sup>5</sup> Seu análogo paracoxibe **C** é comercializado como um pró-fármaco, o qual não apresenta os efeitos adversos.<sup>6</sup>



**Figura 2.** Estrutura do valdecoxibe e paracoxibe.

As isoxazolininas, também são compostos biologicamente ativos e seletivos para a COX-2.<sup>7</sup> Além de apresentar propriedades farmacológicas, como anticâncer, o composto **D**,<sup>8</sup> e parasiticida.<sup>9</sup> A unidade estrutural isoxazolina também está presente no potente fungicida Zorvec<sup>®</sup> **E** (Figura 3).<sup>10</sup>



**Figura 3.** Isoxazolinina com atividade anticâncer **D** e o fungicida Zorvec<sup>®</sup> **E**.

<sup>5</sup> Zhang, J.; Ding, E. L.; Song, Y. *JAMA* **2006**, 296, 1619.

<sup>6</sup> Schug, S. A.; Parsons, B.; Li, C.; Xia, F. *J. Pain Res.* **2017**, 10, 2451.

<sup>7</sup> Lubetsky, J. B.; Dios, A.; Han, J.; Aljabari, B.; Ruzsicska, B.; Mitchell, R.; Lolis, E.; Al-Abed, Y. *J. Biol. Chem.* **2002**, 277, 24976.

<sup>8</sup> (a) Prajapati, S. K.; Shrivastava, S.; Bihade, U.; Gupta, A. K.; Naidu, V. G. M.; Banerjee, U. C.; Babu, B. N. *Med. Chem. Comm.* **2015**, 6, 839. (b) Kaur, K.; Kumar, V.; Sharma, A. K.; Gupta, G. K. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, 77, 121.

<sup>9</sup> (a) McTier, T. L.; Chubb, N.; Curtis, M. P.; Hedges, L.; Inskeep, G. A.; Knauer, C. S.; Menon, S.; Mills, B.; Pullins, A.; Zinser, E.; Woods, D. J.; Meeus, P. *Vet. Parasitol.* **2016**, 222, 3. (b) Rufener, L.; Danelli, V.; Bertrand, D.; Sager, H. *Parasit. Vectors* **2017**, 10, 530.

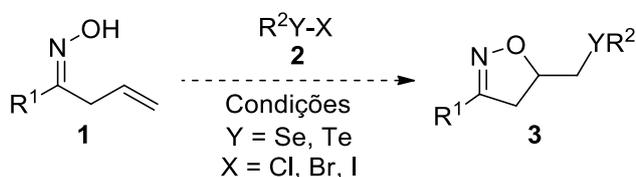
<sup>10</sup> Pasteris, R. J.; Hanagan, M. A.; Bisaha, J. J.; Finkelstein, B. L.; Hoffman, L. E.; Gregory, V.; Andreassi, J. L.; Sweigard, J. A.; Klyashchitsky, B. A.; Henry, Y. T.; Berger, R. A. *Bioorg. Med. Chem.* **2016**, 24, 354.

Outra classe de compostos que vêm se destacando devido a sua ampla aplicabilidade sintética e propriedades farmacológicas, são os compostos organocalcogênicos.<sup>11</sup>

Dessa forma, um dos principais objetivos do nosso grupo de pesquisa é estudar o sinergismo entre diferentes unidades heterocíclicas, as quais já são estabelecidas como *core motif* em diferentes fármacos e produtos naturais, e compostos organocalcogênicos, a fim de verificar a potencial ação farmacológica de novas estruturas.<sup>12</sup>

Considerando a síntese de isoxazóis contendo selênio, é possível observar uma certa limitação, uma vez que existem poucos exemplos reportados na literatura.<sup>2a</sup> Em contrapartida, a síntese desses heterociclos contendo átomos de telúrio ainda não foi descrita.

Desta forma, tendo em vista a importância de heterocíclicos contendo átomos de calcogênio e as limitações dos métodos sintéticos para sua preparação, este trabalho tem como objetivo a síntese de isoxazolininas a partir de oximas  $\beta,\gamma$ -insaturadas e fontes de calcogênio eletrofílico (Esquema 1).



**Esquema 1.** Esquema para metodologia proposta.

<sup>11</sup> (a) Sena-Lopes, A.; das Neves, R. N.; Bezerra, F. S. B.; de Oliveira Silva, M. T.; Nobre, P. C.; Perin, G.; Alves, D.; Savegnago, L.; Begnini, K. R.; Seixas, F. K.; Collares, T.; Borsuk, S. *Biomed. Pharmacother.* **2017**, *89*, 284. (c) Reis, A. S.; Pinz, M.; Duarte, L. F. B.; Roehrs, J. A.; Alves, D.; Luchese, C.; Wilhelm, E. A. *J. Psychiatr. Res.* **2017**, *84*, 191. (e) Fonseca, S. F.; Padilha, N. B.; Thurow, S.; Roehrs, J. A.; Savegnago, L.; de Souza, M. N.; Fronza, M. G.; Collares, T.; Buss, J.; Seixas, F. K.; Alves, D.; Lenardão, E. J. *Ultrason. Sonochem.* **2017**, *39*, 827.

<sup>12</sup> (a) Vieira, B. M.; Thurow, S.; Brito, J. S.; Perin, G.; Alves, D.; Jacob, R. G.; Santi, C.; Lenardão, E. J. *Ultrason. Sonochem.* **2015**, *27*, 192. (b) Vieira, B. M.; Thurow, S.; da Costa, M.; Casaril, A. M.; Domingues, M.; Schumacher, R. F.; Perin, G.; Alves, D.; Savegnago, L.; Lenardão, E. J. *Asian J. Org. Chem.* **2017**, *6*, 1635. (c) Costa, G. P.; Seus, N.; Roehrs, J. A.; Jacob, R. G.; Schumacher, R. F.; Barcellos, T.; Luque, R.; Alves, D. *Beilstein J. Org. Chem.* **2017**, *13*, 694. (d) Alves, D.; Goldani, B.; Lenardão, E. J.; Perin, G.; Schumacher, R. F.; Paixão, M. W. *Chem. Rec.* **2017**, *17*, 1.

## **2. Revisão Bibliográfica**

## 2. Revisão bibliográfica

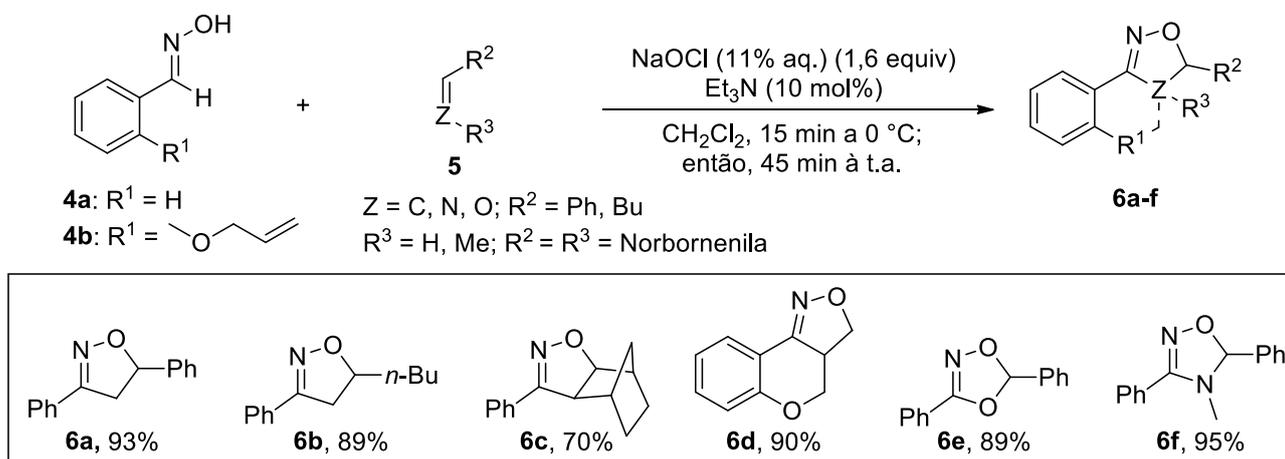
Neste capítulo serão apresentadas e discutidas as metodologias para obtenção de isoxazolininas **3**. Os trabalhos apresentados serão divididos em duas classes de reações, as reações de cicloadição [3+2] e reações de ciclização eletrofílica ou radicalar.

### 2. 1. Síntese de isoxazolininas

#### 2. 1. 1. Reações de cicloadição [3+2]

Uma das maneiras de realizar a síntese de isoxazolininas é através da cicloadição [3+2]. Essa reação acontece entre alquenos e óxidos nitrílicos provenientes de oximas. É difícil rastrear o primeiro protocolo para a síntese de isoxazolininas utilizando esse método.

Grundmann e colaboradores realizaram vários ensaios para a formação de óxidos nitrílicos a partir de oximas,<sup>13</sup> dentre seus estudos utilizaram hipohalogenitos para essa transformação.<sup>14</sup> Apesar de que o objetivo de Grundmann não tenha sido reações de cicloadição com alquenos, George A. Lee realizou em 1982, a cicloadição de óxidos nitrílicos gerados *in situ* com alquenos e alquinos para formar isoxazolininas **6** na presença de hipoclorito de sódio (Esquema 2).<sup>15</sup>



**Esquema 2.** Síntese de isoxazolininas usando hipoclorito de sódio.

Nesse estudo o autor utilizou hipoclorito de sódio aquoso e trietilamina em quantidades catalíticas para realizar a reação entre oximas **4** e alquenos **5**. Quando a

<sup>13</sup> Grundmann, C.; Richter, R. *J. Org. Chem.* **1968**, 33, 476.

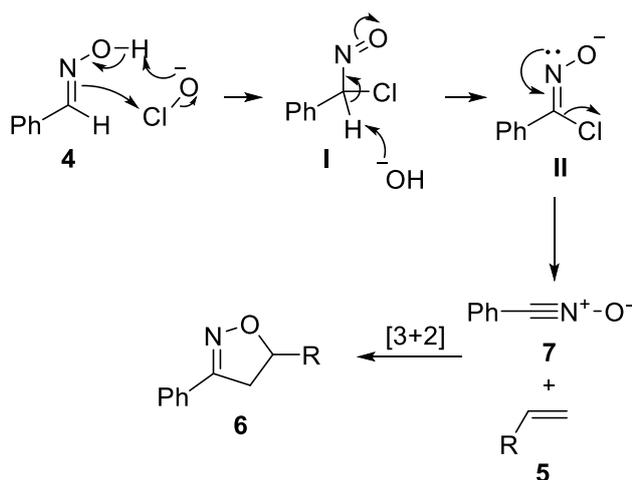
<sup>14</sup> Grundmann, C.; Dean J. M. *J. Org. Chem.* **1965**, 30, 2809.

<sup>15</sup> Lee, G. A. *Synthesis* **1982**, 6, 508.

cicloadição foi realizada utilizando estireno **5a** e hexeno **5b**, ótimos rendimentos das respectivas isoxazolininas **6a** e **6b** foram obtidos (93 e 89%).

Quando o alqueno interno noborneno **5c** foi usado, a isoxazolinina desejada **6c** foi obtida em 70% de rendimento. Quando um grupamento aliloxi estava presente na oxima, como em **4b**, o produto de ciclização intramolecular **6d** foi obtido em 90% de rendimento. O método foi bem sucedido utilizando-se benzaldeído e uma imina como dienófilos, levando a excelentes rendimentos dos respectivos produtos **6e** e **6f** (Esquema 2).

Os estudos de Grundmann, bem como os de Lee, não demonstram o mecanismo de formação dos óxidos nitrílicos a partir da oxima e dos hipohalogenitos, porém uma proposta para formação desse intermediário, bem como do produto **6**, pode ser feita se baseando na utilização de gás cloro para formação de óxidos nitrílicos (Esquema 3).<sup>16</sup>



**Esquema 3.** Mecanismo reacional usando hipoclorito de sódio.

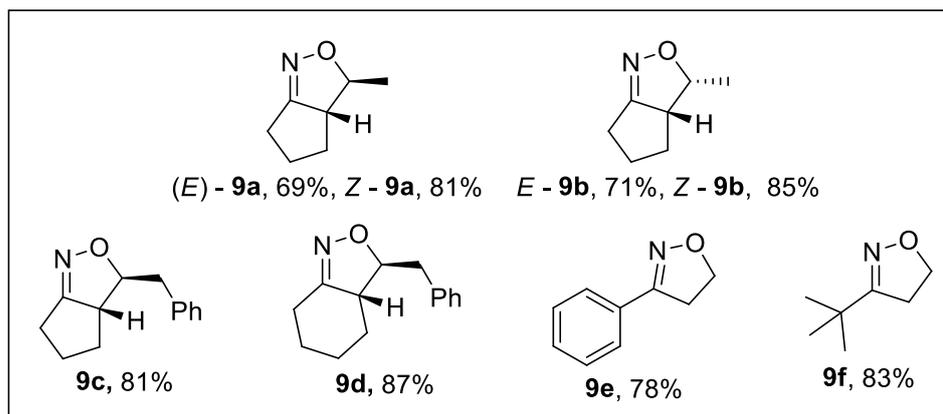
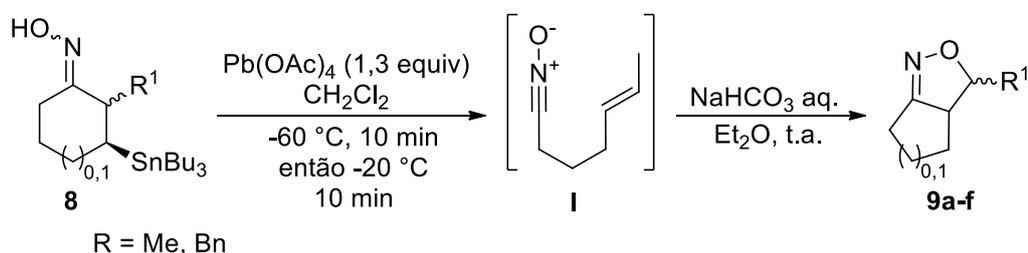
Inicialmente, a oxima **4** reage com o hipoclorito gerando o intermediário clorado **I** que, após uma eliminação  $\gamma$ , leva à formação do intermediário **II**. Após eliminação de cloreto, ocorre a formação do óxido nitrílico **7**, que juntamente com o alqueno **5**, é responsável pela cicloadição [3+2] e formação do produto **6**.

Mesmo se tratando de uma metodologia simples, o uso de hipoclorito de sódio é um fator limitante, principalmente por ser um oxidante forte e corrosivo. Além disso, o uso de uma solução aquosa pode gerar algumas limitações quanto ao uso de substâncias mais apolares como substrato.

<sup>16</sup> Clayden, J.; Greeves, N.; Warren, S. *Organic Chemistry* 2nd ed., Oxford UP: Oxford, pp. 903.

Outra interessante estratégia para a geração de óxidos nitrílicos é a fragmentação de oximas relatada por Nishiyama e colaboradores em 1985.<sup>17</sup> Essa transformação ocorre ao reagir cetoximas contendo estannanas na posição  $\beta$  **8** com acetato de chumbo (IV), levando à formação de isoxazolininas **9** (Esquema 4).

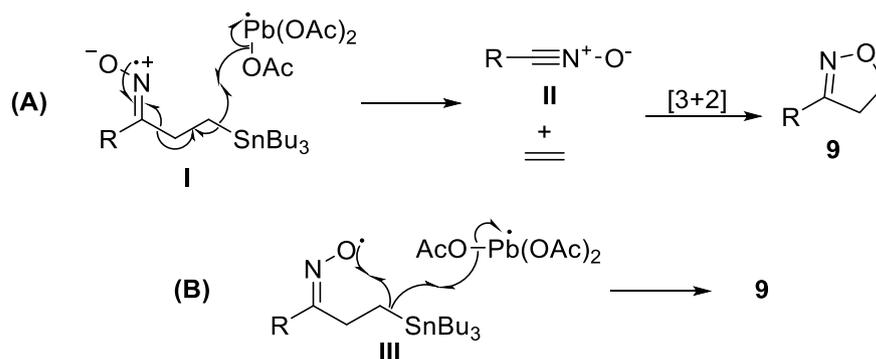
Apesar de não apresentarem informações sobre a otimização da reação, os autores enfatizam o uso de oximas com configuração *E*, embora a reação também funcione com oximas de configuração *Z* (**9a** e **9b**). Exemplos dessa ciclização intramolecular com um substituinte benzila **9c** e formando um anel de 6 membros **9d** foram executados com ótimos rendimentos. Cabe ressaltar que exemplos lineares com fragmentação de eteno, **9e** e **9f**, também foram bem sucedidos.



**Esquema 4.** Síntese fragmentada de isoxazolininas.

Os autores descrevem dois mecanismos para essa transformação, onde ressaltam a importância da configuração *E* ou *Z* da cetoxima e os respectivos rendimentos. Quando a configuração da cetoxima é *E* (**I**), a reação segue pelo caminho **A**, através da fragmentação da molécula formando dois produtos de eliminação, entre eles o óxido nitrílico **II**. Em seguida, através de uma cicloadição [3+2], há a formação da isoxazolinina **9** (Esquema 5).

<sup>17</sup> Nishiyama, H.; Arai, H.; Ohki, T.; Itoh, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5969.



**Esquema 5.** Mecanismo para fragmentação e síntese de isoxazolininas.

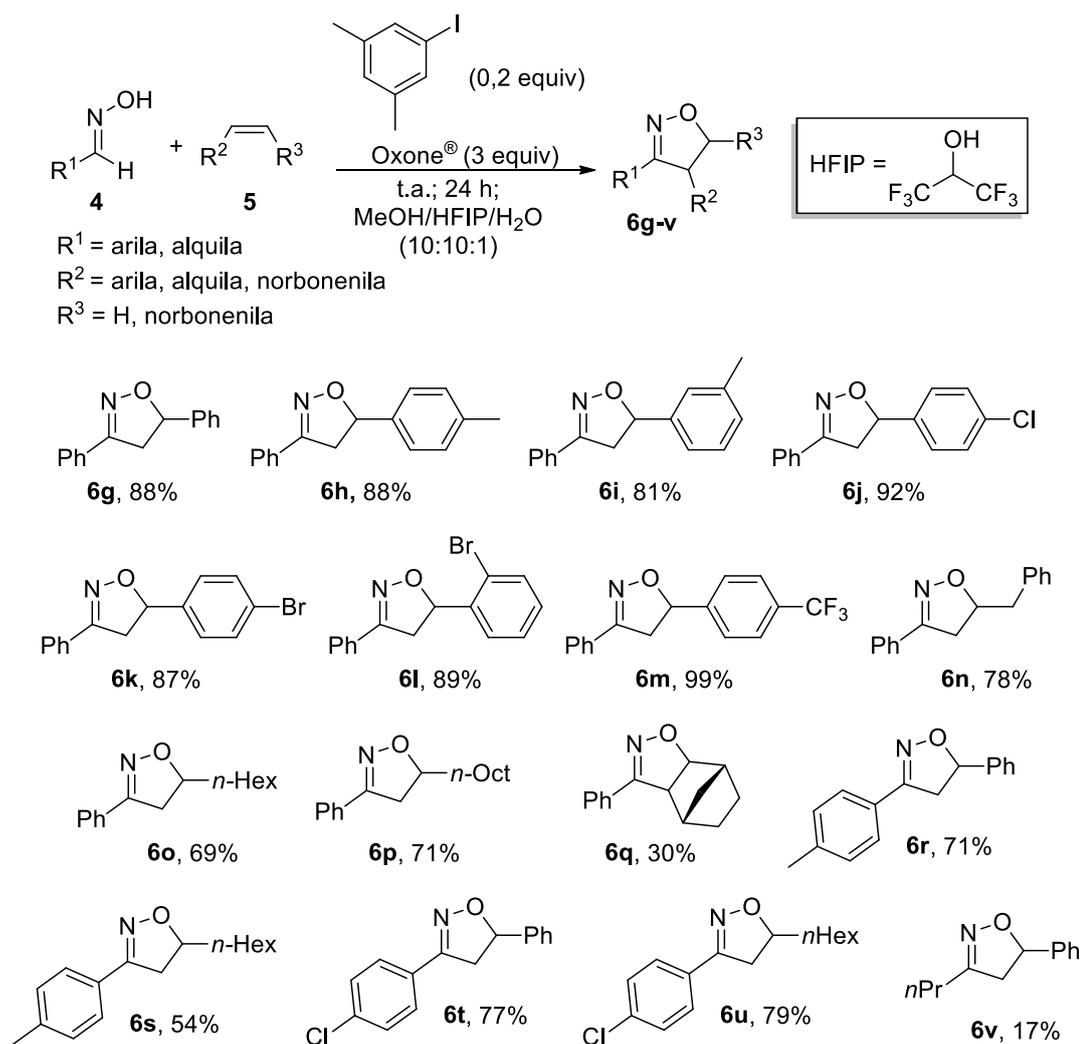
Já quando a conformação da oxima é *Z*, o mecanismo segue o caminho **B** (Esquema 5). A justificativa é que a posição da oxima favorece uma ciclização direta formando uma nova ligação O-C e a isoxazolina **9**, justificando a diferença nos rendimentos dos produtos **9a** e **9b**.

Apesar de ser uma reação interessante do ponto de vista sintético, principalmente por apresentar grande estereosseletividade, ela não é considerada uma reação ambientalmente amigável, especialmente devido ao uso de quantidades estequiométricas de chumbo.

Buscando novas alternativas para a síntese de isoxazolininas, Yoshimura, Zhdankin e colaboradores<sup>18</sup> realizaram a cicloadição [3+2] utilizando iodo hipervalente gerado *in situ* para a formação, também *in situ*, de óxidos nítricos partindo de aldoximas **4** (Esquema 6).

Após uma investigação sobre a melhor condição reacional para essa transformação, os autores utilizaram um iodeto de arila como catalisador orgânico, Oxone<sup>®</sup> como oxidante para formação *in situ* do iodo hipervalente em um sistema contendo 3 solventes, metanol, hexafluoroisopropanol (HFIP) e água.

<sup>18</sup> Yoshimura, A.; Middleton, K. R.; Todora, A. D.; Kastern, B. J.; Koski, S. R.; Maskaev, A. V.; Zhdankin, V. V. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 4010.



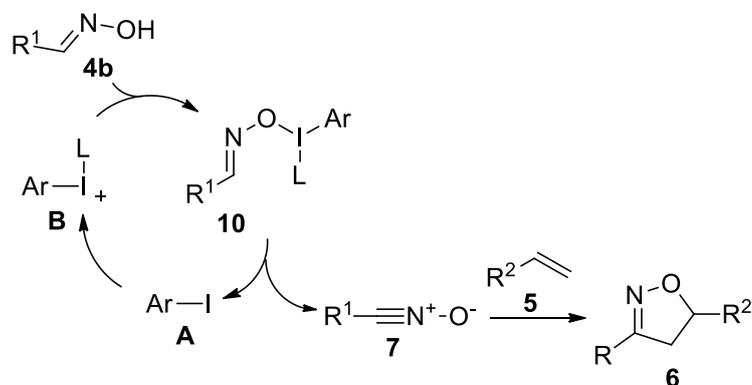
**Esquema 6.** Preparação de isoxazolininas usando iodo hipervalente.

O uso do hexafluoroisopropanol, assim como o uso de água, é justificado para acelerar a reação. Quando ausentes, o rendimento cai drasticamente. A reação tolera diversos alquenos contendo grupos aromáticos, com rendimentos variando entre bons e excelentes (**6g-m**). Cabe destacar que a presença de grupamentos retiradores de elétrons, como em **6j-6m**, apresentou rendimentos maiores do que aqueles contendo grupos doadores de elétrons, como em **6h-6i**.

Isoxazolininas alquílicas **6o-6p** apresentaram rendimentos menores quando comparados com os análogos aromáticos. Quando o grupamento benzila estava conectado ao alqueno **6n** um leve aumento no rendimento foi observado. Para o norborneno, a reação ocorreu em baixo rendimento para formar **6q**.

Oximas com grupamentos aromáticos também foram testadas, onde a presença de grupamentos retiradores de elétrons (**6t-6u**) levou a melhores rendimentos do que quando grupamentos doadores estavam presentes (**6r-6s**), mesmo quando alquenos

alquílicos foram utilizados. Uma limitação para esse método foi o baixo rendimento observado quando uma oxima alquílica foi utilizada, como na preparação de **6v**. A partir dos resultados obtidos e baseando-se em outros estudos, os autores sugeriram um mecanismo reacional para esta transformação (Esquema 7).



**Esquema 7.** Mecanismo para formação de isoxazolinas usando iodo hipervalente.

Inicialmente, a espécie de iodeto de arila **A** é oxidada pelo Oxone<sup>®</sup>, gerando o intermediário **B** que, segundo os autores, tem como contra-íon ânion hidróxido ou alcóxido. Após, ocorre a inserção da oxima na espécie hipervalente de iodo, gerando o intermediário **10** que, após uma reação de eliminação, leva à formação do óxido nítrico **7**. A partir dessa etapa, ocorre a cicloadição [3+2], previamente elaborada.

Este método é uma alternativa inovadora, inserindo a química de iodo hipervalente para a geração de intermediários reativos. Porém, os longos tempos reacionais e a dependência da geração de dois intermediários *in situ* se tornam fatores limitantes no uso deste protocolo.

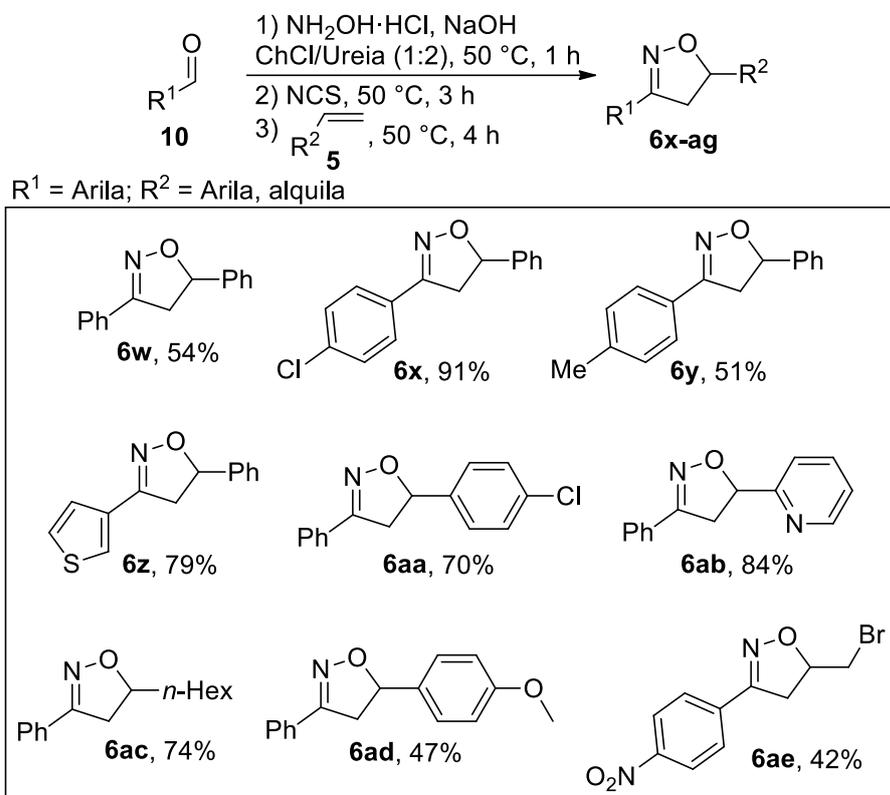
Uma alternativa descrita recentemente por Ramón e colaboradores<sup>19</sup> faz o uso de *deep eutectic solvents* (DES), partindo de benzaldeídos para a geração de isoxazolinas *one-pot* (Esquema 8).

Os autores avaliaram o efeito de diferentes solventes eutéticos para essa reação. Apesar de ser uma reação com certo grau de complexidade, pela formação de diferentes produtos e intermediários, os resultados obtidos foram moderados e deram origem a uma variação do escopo reacional.

Aldeídos aromáticos contendo grupamentos retiradores de elétrons levaram a um rendimento mais elevado do produto **6x** do que aqueles contendo um grupo doador de elétrons, como em **6y**. Apesar do grupamento fenila **6w** apresentar um rendimento

<sup>19</sup> Pérez, J. P.; Ramón, D. J. *ACS Sustainable Chem. Eng.* **2015**, 3, 2343.

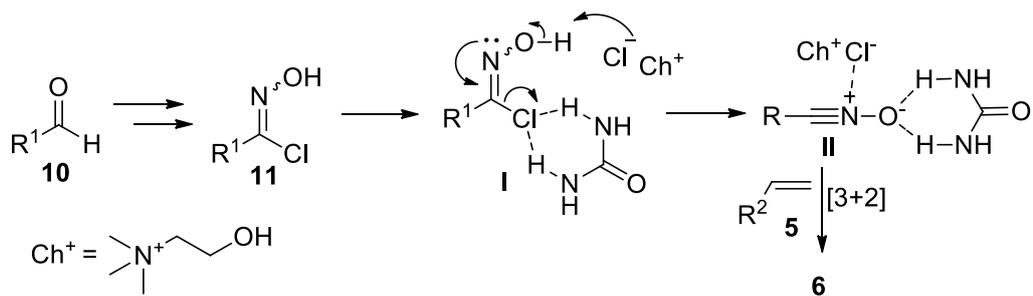
moderado a formação do produto contendo heteroarenos **6az** não foi uma limitação, apresentando ótimo rendimento.



**Esquema 8.** Síntese *one-pot* de isoxazolinas.

Quando os substituintes do alqueno foram variados os produtos contendo grupos doadores de elétrons apresentaram rendimento inferior **6ad** ao serem comparados ao grupamento cloro contido no produto onde um rendimento superior **6aa** foi obtido, ao utilizar um alqueno contendo uma piridina houve um aumento no rendimento do produto **6ab** em comparação aos outros resultados. O produto de um alqueno alquílico **6ac** não foi uma limitação conferindo bom rendimento.

Apesar dos resultados favoráveis para aldeídos deficientes em elétrons, quando um aldeído contendo grupamento nitro foi utilizado, foi obtido um rendimento moderado da respectiva isoxazolina **6ae**. Os autores não teceram comentários sobre o baixo rendimento, porém os diferentes estágios de formação dos intermediários podem ter contribuído. A partir dos resultados obtidos, uma proposta para o mecanismo reacional foi feita, sugerindo uma possível interação do DES na formação do óxido nítrico (Esquema 9).



**Esquema 9.** Mecanismo para ciclização *one-pot*.

A partir do aldeído **10**, ocorre a formação da oxima e do cloreto de oxima **11**. Usando os resultados da otimização com outros solventes eutéticos, foi sugerido que ocorreria uma interação da ureia com o cloreto de oxima, formando o intermediário **I**. Para gerar o intermediário **I**, interações de hidrogênio do solvente eutético são quebradas, levando à eliminação e formação do óxido nitrílico **II**, que é estabilizado pelas interações com o DES. O produto **6** é então formado através de uma cicloadição com o alqueno **5**.

Por se tratar de uma reação verde, esta é uma alternativa atraente para a síntese de isoxazolininas. Apesar de apresentar um tempo reacional relativamente longo comparado a outras metodologias, a geração do óxido nitrílico a partir do benzaldeído acaba eliminando diversos passos reacionais.

Outro protocolo alternativo para a síntese de isoxazolininas é a cicloadição em meio levemente ácido (pH 4-5).<sup>20</sup> Tendo em vista que geralmente a formação do óxido nitrílico **7** é feita em meio básico, essa alternativa abre uma gama de diferentes exemplos para essa cicloadição (Esquema 10).

Essa metodologia consiste em utilizar uma solução aquosa contendo um tampão fosfato (pH 4) para a geração do óxido nitrílico. Além de água, uma pequena quantidade de acetona é utilizada para aumentar a solubilidade dos materiais de partida. Após verificar as diluições e as quantidades de acetona, os autores chegaram à melhor condição e então realizaram um estudo do escopo reacional, verificando a generalidade e as limitações do método.

<sup>20</sup> Kesornpun, C.; Aree, T.; Mahidol, C.; Ruchirawat, S.; Kittakoop, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 3997.



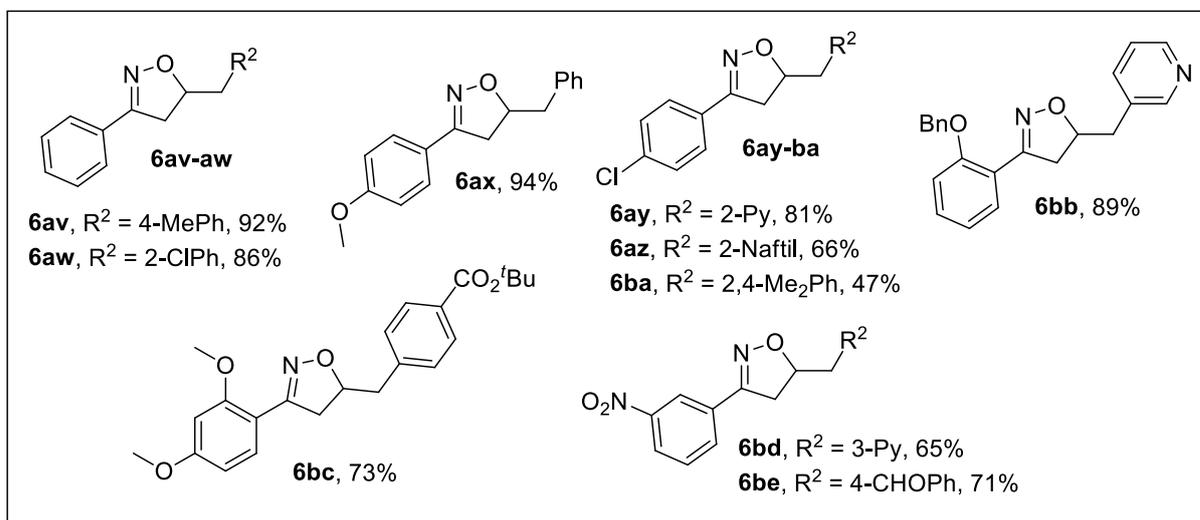
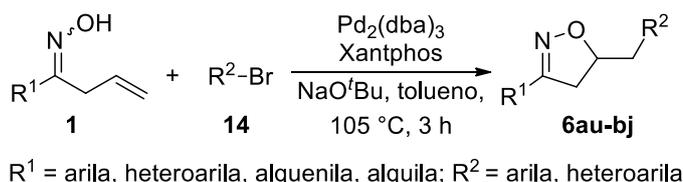


depende tanto dos substituintes ligados na oxima quanto os substituintes ligados no alqueno.

## 2. 1. 2. Reações de ciclização eletrofílica ou radicalar

A ciclização de oximas  $\beta,\gamma$ -insaturadas é uma alternativa atraente para preparar isoxazolininas substituídas que seriam de difícil acesso, caso os substituintes estivessem conectados a alquenos, podendo levar a um baixo rendimento ou gerar mistura de isômeros.

Talvez um dos primeiros exemplos desse tipo de ciclização tenha sido o acoplamento em cascata de oximas  $\beta,\gamma$ -insaturadas catalisado por paládio, que foi descrito por Chen e colaboradores.<sup>21</sup> Nesse estudo, os autores realizaram a síntese de isoxazolininas em um acoplamento cascata utilizando catálise de Pd(0), um ligante, e um brometo de arila. Após um breve estudo da condição reacional, os autores elegeram a melhor espécie de Pd(0) e de ligante, bem como a melhor base. Entre as bases testadas, a melhor foi o *tert*-butóxido de sódio (Esquema 13).



**Esquema 13.** Acoplamento cascata para síntese de isoxazolininas.

Com a melhor condição estabelecida, um estudo da versatilidade do método foi realizado, variando os grupamentos aromáticos do brometo de arila e da oxima. Inicialmente, foi avaliado o efeito da presença de substituintes nas posições *orto* (**6aw**)

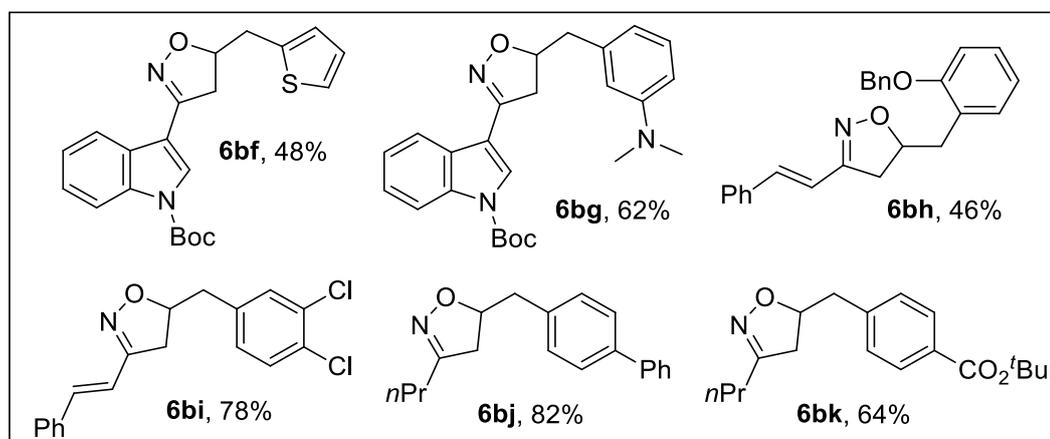
<sup>21</sup> Jiang, D.; Peng, J.; Chen, Y. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1695.

e para (**6av**) e não houve uma diferença substancial nos rendimentos, ambos elevados. Além disso, a presença do cloro na posição *orto* do anel no brometo de arila não apresentou uma limitação de impedimento estérico.

A presença de grupamento doador de elétrons (OMe, OBn) no anel aromático da oxima, afeta positivamente a reação, levando aos respectivos produtos **6ax** e **6bb** em excelentes rendimentos. Já a presença do grupo nitro na oxima levou às respectivas isoxazolininas **6bd** e **6be** em rendimentos moderados. Rendimentos inferiores foram obtidos partindo de brometos derivados da piridina, naftaleno e *m*-xileno (**6ay**, **6az** e **6ba**).

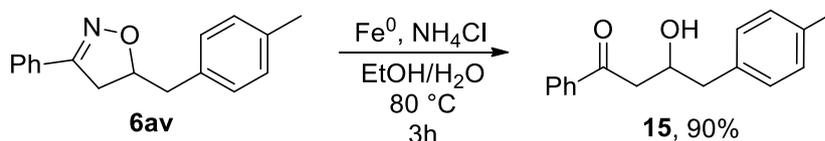
Outros grupamentos também foram utilizados para verificar limitações para o método (Esquema 14). A utilização da oxima com o heteroareno indol se mostrou funcional apesar da queda no rendimento, sendo tolerada para o brometo de tifenila **6bf** e outro brometo de arila contendo grupamento dimetilamina na posição 3 **6bg**. A partir do exemplo **6bf** um teste de reatividade foi realizado usando a oxima *E* e *Z*, onde os rendimentos apresentaram pequena diferença entre si, simbolizando uma isomerização para a formação do produto.

O produto de uma oxima contendo um alqueno apresentou um rendimento moderado para o grupamento doador de elétron no anel do brometo **6bh** e bom quando o brometo continha grupamentos retirador de elétron **6bi**, contribuindo com os resultados anteriores. Ao utilizar oximas alquílicas houve a formação do produto **6bj**-**6bk**, porém quando um grupamento éster era contido no produto **6bk** uma pequena queda no rendimento foi observado.



**Esquema 14.** Variação do escopo reacional para acoplamento em cascada.

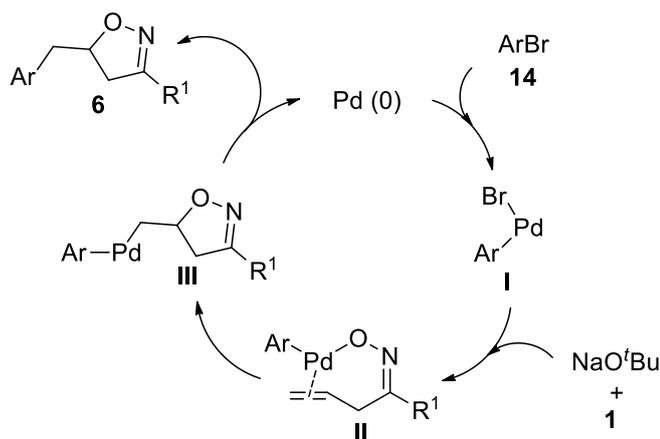
Mesmo que isoxazolininas sejam motivo suficiente para a realização da síntese uma interessante aplicação de redução foi realizada. Partindo da isoxazolinina **6av** utilizando ferro e cloreto de amônio em uma mistura de etanol e água foi obtido o produto de redução, a  $\beta$ -hidroxi cetona **15**. Demonstrando a versatilidade das isoxazolininas de poderem ser convertidas em novos substratos.



**Esquema 15.** Redução de isoxazolininas.

Mesmo que o protocolo não explore um mecanismo reacional, se baseando em estudos prévios<sup>22</sup> uma proposta de mecanismo é abordada no esquema 16. Para uma melhor elaboração os ligantes não estão representados. Inicialmente uma adição oxidativa ao paládio forma o intermediário **I**. Então a oxima **1** desprotonada irá realizar uma adição oxidativa formando o intermediário **II** favorecido pela atração do paládio com a dupla ligação. Após ocorre a ciclização e a migração do paládio para o carbono mais externo formando o intermediário **III** que com uma eliminação oxidativa leva a formação do produto **6**.

Acoplamentos em cascada podem ser interessantes para a síntese de isoxazolininas, porém o alto custo de ligantes e do catalisador pode não ser um fator atrativo. Apesar disso, uma vasta gama de oximas contendo diversos grupos funcionais pode ser tolerada.

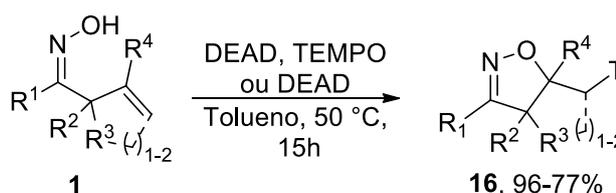
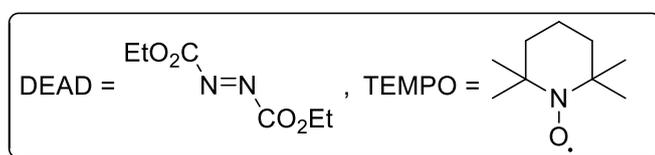


**Esquema 16.** Mecanismo para ciclização em cascada.

<sup>22</sup> Mikesell, J.; Mosher, M. D. *Tetrahedron Lett.* **2016**, 57, 1011.

Em 2012 Han e colaboradores<sup>23</sup> pela primeira vez desenvolveram uma metodologia de ciclização de oximas  $\beta,\gamma$ -insaturadas através de uma ciclização radicalar trapeada por um radical estável (Esquema 17).

Inicialmente os estudos foram realizados com TEMPO atuando como iniciador e trapeador radicalar. Buscando outras formas de iniciador radicalar os autores utilizaram um azidocarboxilato como alternativa ao TEMPO. Após um breve estudo da otimização foi possível observar que a melhor condição seria a iniciação com o DEAD e terminação com o TEMPO. Além disso o DEAD também pode atuar como trapeador radicalar, dependendo da sua quantidade. Após fixada a melhor condição reacional uma ampla gama de isoxazolininas foi sintetizada para verificar a versatilidade do método.

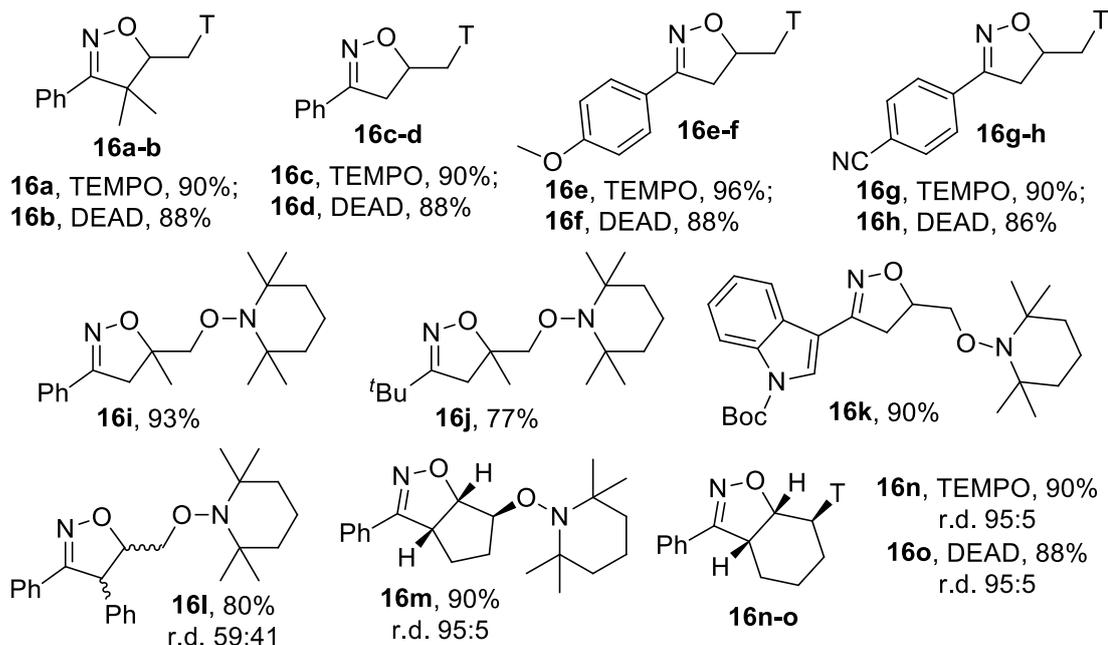


R<sup>1</sup> = Arila, heteroarila alquila; R<sup>2</sup> = Metila, H; R<sup>3</sup> = Metila, fenila, H, ciclohexila, ciclopentila; R<sup>4</sup> = Metila, H; T = TEMPO, DEAD

**Esquema 17.** Ciclização radicalar de oximas.

Grupamentos no anel aromático da oxima influenciam pouco o desenvolvimento da reação, produtos contendo grupamento doador **16e-f**, retirador **16g-h**, ou neutro **16c-d** apresentaram resultados semelhantes, não importando o trapeador utilizado. Isoxazolininas contendo grupamentos metila na posição  $\alpha$  **16a-b** também apresentaram rendimentos excelentes e não foram limitação para o método.

<sup>23</sup> Han, B.; Yang, X.; Fang, R.; Yu, W.; Wang, C.; Duan, X.; Liu, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 8816.

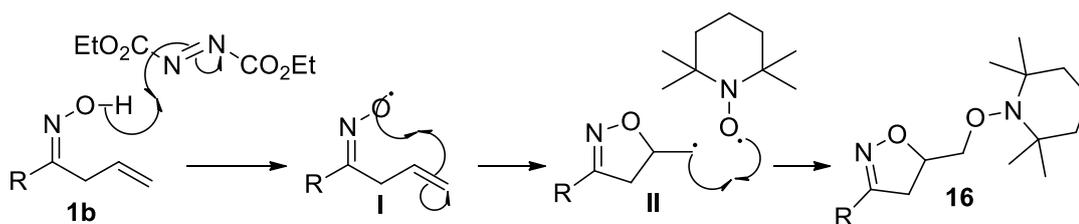


**Esquema 18.** Variação do escopo para o trapeamento de isoxazolininas.

Um grupamento metila na posição  $\beta$  da cetoxima não influencia na reação levando a formação do produto **16i**, que só apresentou um rendimento menor quando um grupamento alquílico estava ligado ao carbono da isoxazolina **16j**. Além disso, o produto do heteroareno indólico **16k** foi tolerado em um excelente rendimento. Seguindo o exemplo de oximas substituídas na posição  $\alpha$  um exemplo contendo fenila nessa posição foi realizado, gerando o estereoisomero **16l** apesar do ótimo rendimento uma mistura de diastereoisômeros na razão 59:41 foi obtida.

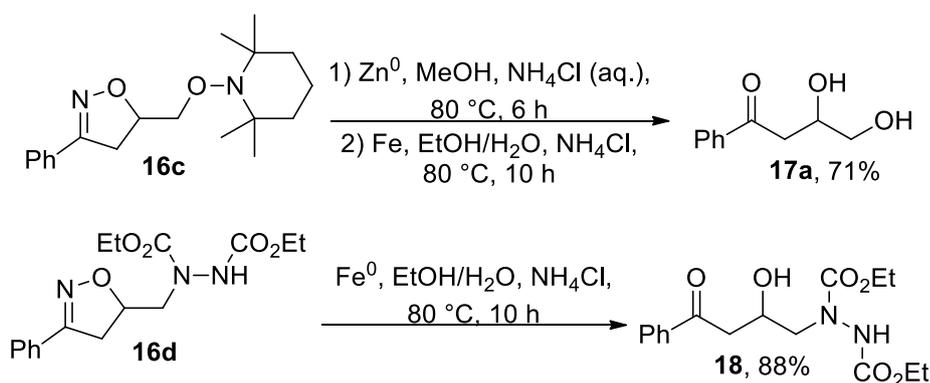
Já quando oximas contendo um alqueno cíclico foram utilizadas praticamente somente um diastereoisômero foi obtido, não importando o tamanho do anel, sendo para os produtos contendo um anel de 5 **16m** ou 6 **16n-o** membros os rendimentos foram excelentes com uma razão diastereoisômica de 95:5. Cabe ressaltar que ambos os trapeadores geraram o alto excesso diastereoisômico.

Mesmo que não exista uma proposta de mecanismo, é sugerido que a geração inicial do radical oxima ocorra, devido à baixa energia entre a ligação O-T (83 kcal/mol<sup>1</sup>), seguida da ciclização e trapeamento do radical, como é descrito no Esquema 19. A partir da oxima **1b** o DEAD realiza a formação do radical oxima **I** que em seguida realiza uma ciclização radicalar formando o radical **II** que é rapidamente trapeado, tanto pelo TEMPO quanto DEAD levando a formação do produto **16**.



**Esquema 19.** Mecanismo para formação da isoxazolina.

Ainda como um exemplo de aplicação desta metodologia dois exemplos de redução de isoxazolininas foram realizados (Esquema 20). Ao usar a isoxazolina contendo TEMPO **15s** foi realizada a redução para formação do álcool na posição  $\gamma$ , seguida pela metodologia exposta anteriormente para reduzir a isoxazolina utilizando ferro, levando a formação da cetona contendo um diol nas posições  $\beta,\gamma$  **17**. A mesma metodologia foi aplicada para quando a isoxazolina estava trapeada com DEAD, gerando a cetona **18**.



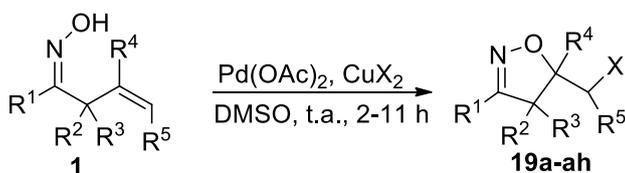
**Esquema 20.** Redução de isoxazolininas.

Por ser tratar da primeira ciclização radicalar realizada com oximas  $\beta,\gamma$  insaturadas é um marco que abre possibilidades de uso de novos e diferentes trapeadores/terminadores radicalares. Apesar de ser um método de grande importância o grupamento TEMPO e DEAD não são atrativos sintéticos, uma vez que poucas transformações a partir desses grupamentos pode ser realizada.

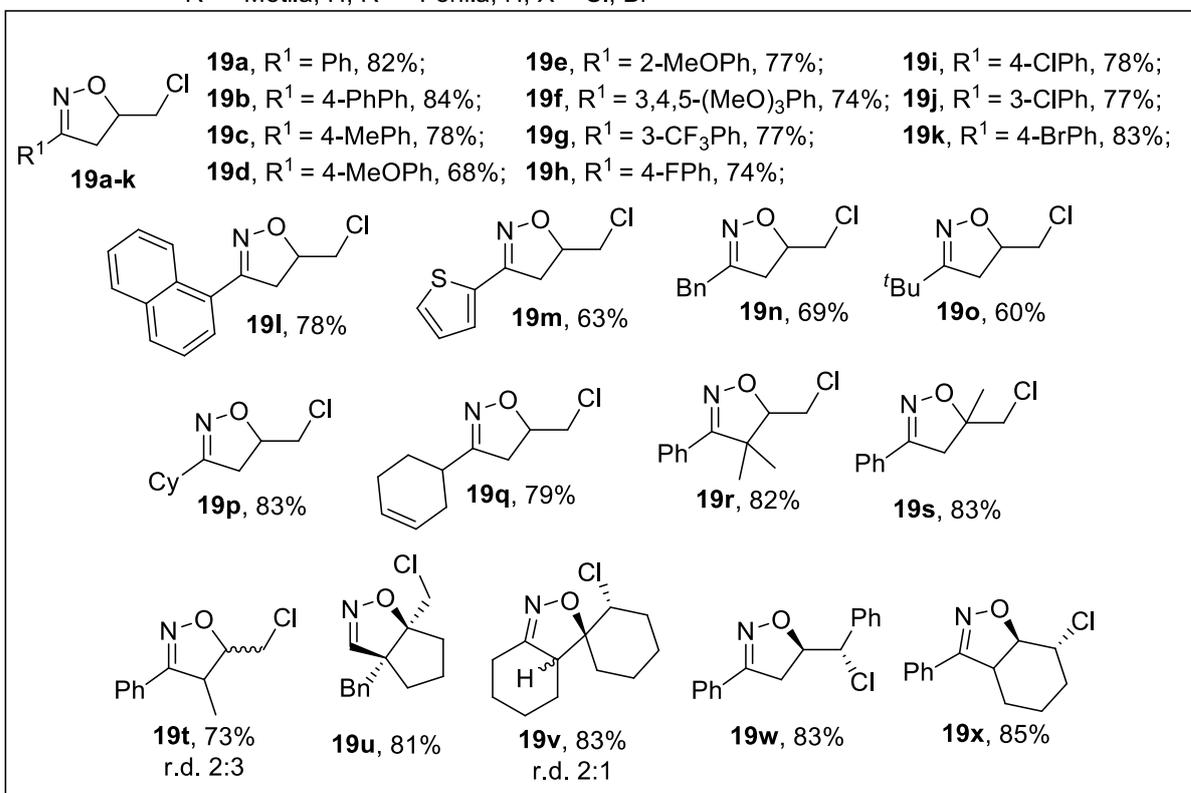
A partir da facilidade de ciclizar oximas contendo olefinas, Zhu, Liu e colaboradores<sup>24</sup> desenvolveram um método de síntese de isoxazolininas contendo cloro e bromo através de catalise de paládio partindo de oximas  $\beta,\gamma$  insaturadas e haletos de cobre (II) em quantidades superestequiométricas e dimetilsulfóxido como solvente (Esquema 21).

<sup>24</sup> Dong, K.; Quin, H.; Liu, F.; Zhu, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 1419.

Para o desenvolvimento dessa reação o solvente, o uso de base e as espécies de paládio foram variadas. Apesar do DMSO (dimetil sulfóxido) ter sido eleito como o melhor solvente a reação também se processa bem quando clorobenzeno é usado. Bases não apresentaram influência bem como diferentes espécies de paládio. A partir do estudo da otimização um escopo reacional foi realizado para definir a versatilidade dessa halogenação.



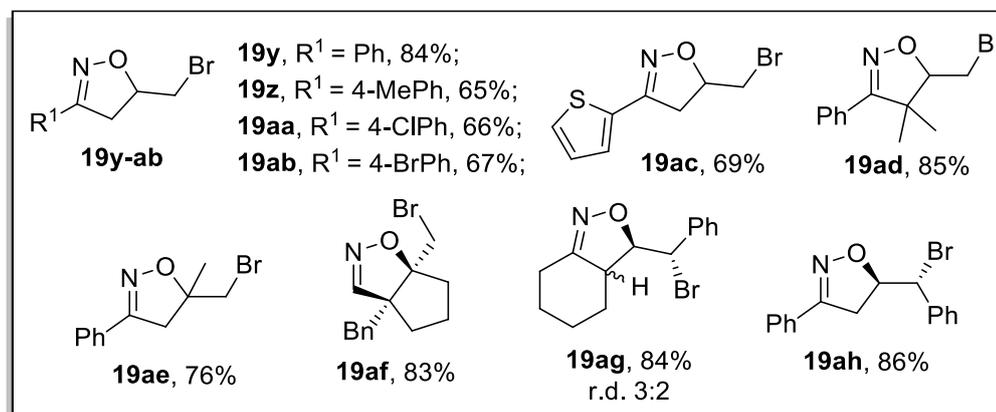
R<sup>1</sup> = Arila, naftila, heteroarila, alquila, benzila, H; R<sup>2</sup> = R<sup>3</sup> = Metila, H;  
R<sup>4</sup> = Metila, H; R<sup>5</sup> = Fenila, H; X = Cl, Br



**Esquema 21.** Síntese de isoxazolininas contendo cloro.

Inicialmente o grupamento arila da oxima foi variado para realizar uma comparação entre efeitos doadores e retiradores de elétrons. Em geral foi observado que grupamentos neutros apresentaram os melhores resultados **19a-b** quando comparados aos grupamentos retiradores de elétrons **19g-k**, que favoreceram levemente a reação ou quando comparados a doadores de elétrons **19c-f** ainda que em uma pequena diferença.

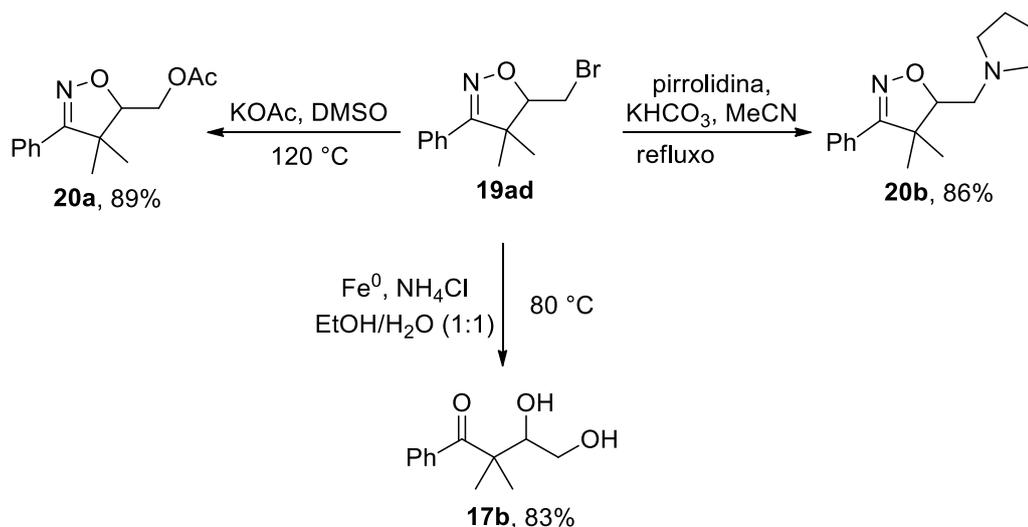
Ao realizar a síntese partindo do brometo de cobre (II) foi empregada a condição otimizada para a formação do cloreto (Esquema 22). Exemplos contendo grupamentos neutros, doadores, e retiradores foram obtidos, com melhor rendimento para o grupamento neutro **19y** e rendimentos praticamente iguais para os outros grupamentos **19z-ab**.



**Esquema 22.** Síntese de isoxazolinas contendo bromo.

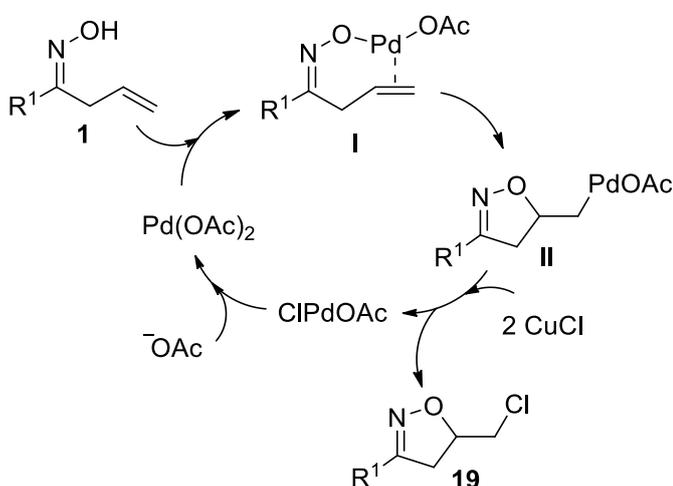
Um produto contendo heteroareno **19ac** também foi tolerado, assim como quando produtos contendo substituintes na posição  $\alpha$  **19ad**. Alquenos internos, com substituintes tanto na posição  $\beta$  ou  $\gamma$  apresentaram ótimos rendimentos para os produtos **19ae-ah** onde diastereoisômeros foram formados de maneira seletiva para a isoxazolina fundida **19af** e para a isoxazolina **19ah**, de maneira similar ao observado para o cloreto.

Como a síntese dessas isoxazolinas contendo halogênios é de grande interesse devido a possíveis aplicações 3 diferentes exemplos foram realizados partindo da isoxazolina **19ad** (Esquema 23). Nessas aplicações dois exemplos de substituição nucleofílica foram realizados, onde os produtos **20a** e **20b** foram obtidos em ótimos rendimentos. De maneira similar a alguns trabalhos anteriores a redução utilizando ferro também foi realizada aonde o diol **17b** foi obtido.



**Esquema 23.** Aplicação para a isoxazolina contendo bromo.

Não existe uma proposta de mecanismo para essa transformação, porém se baseando em uma metodologia similar<sup>25</sup> um mecanismo foi proposto (Esquema 24). A partir da oxima **1** ocorre uma adição oxidativa levando a formação do intermediário **I**, que após uma ciclização leva a formação do intermediário **II** que através da reação com o halogeneto de cobre (**II**) leva a formação do produto **19**, e a seguida regeneração do catalisador de paládio.

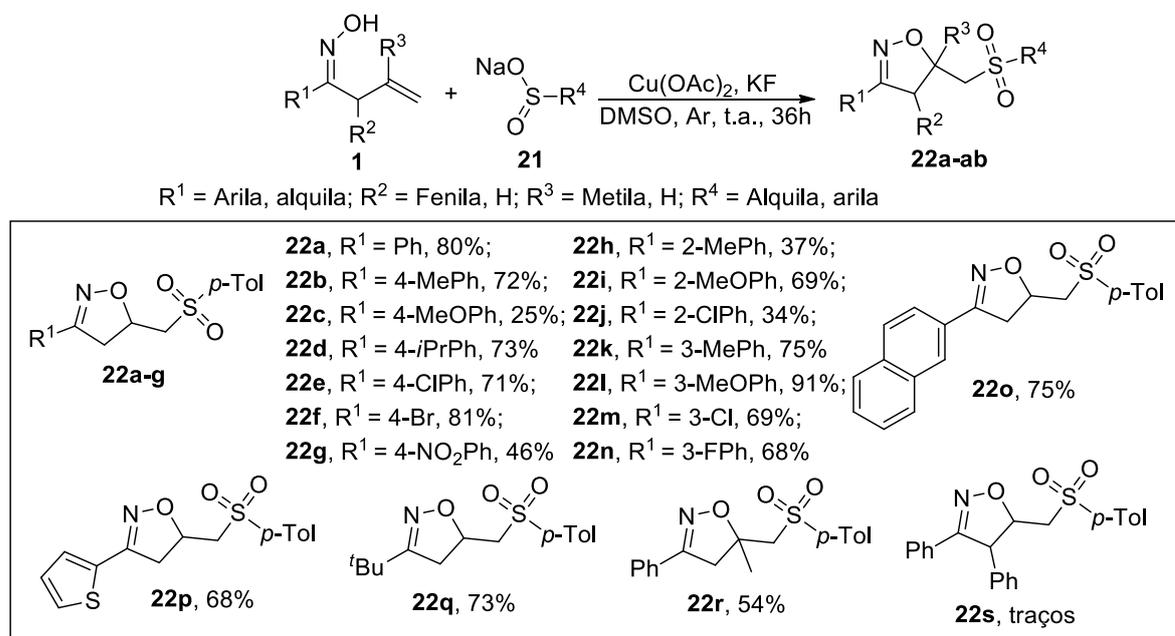


**Esquema 24.** Mecanismo reacional para síntese de isoxazolininas halogenadas.

De maneira geral, a ciclização gerando isoxazolininas contendo halogênios é interessante do ponto de vista sintético e de possibilidades que esses produtos podem apresentar. Porém, o uso de quantidades superestequiométricas de halogenetos de cobre (II) acaba tornando o método menos atrativo.

<sup>25</sup> Dong, K.; Qin, H.; Bao, X.; Liu, F.; Zhu C. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 5266.

Outra metodologia que faz uso de quantidades superestequiométricas de cobre é a ciclização realizada por Wang, Li e colaboradores.<sup>26</sup> Nessa ciclização ocorre a formação de uma sulfona a partir de um sulfinato e uma oxima β,γ-insaturada (Esquema 25).

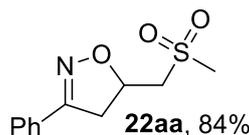
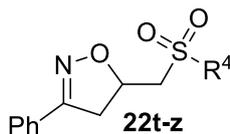


**Esquema 25.** Síntese de isoxazolininas contendo sulfonas.

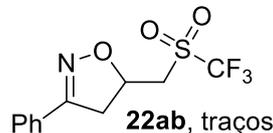
Para esta transformação quantidades superestequiométricas de cobre são necessárias, apesar da tentativa dos autores utilizando oxidantes e quantidades catalíticas de cobre. O uso de base também é essencial, especialmente na quantidade estequiométrica do cobre. Após a otimização uma gama de exemplos foi sintetizada para poder verificar a versatilidade do método para formação das isoxazolininas contendo sulfonas **22**.

Inicialmente grupos ligados a oxima foram variados, onde grupamentos arila contendo substituintes retiradores e doadores de elétrons foram utilizados. Ao comparar os produtos contendo substituintes doadores e retiradores de elétrons situados em diversas posições do anel foi possível observar que com exceção de uma metoxila na posição *orto* **22i** a reação não se processa bem quando outros substituintes se encontram nessa posição **22h** e **22j**.

<sup>26</sup> Wang, L.; Chen, M.; Qi, L.; Xu, Z.; Li, W. *Chem. Commun.* **2017**, 53, 2056.



- 22t**, R<sup>4</sup> = Ph, 80%;  
**22u**, R<sup>4</sup> = 4-ClPh, 49%;  
**22v**, R<sup>4</sup> = 4-FPh, 58%;  
**22w**, R<sup>4</sup> = 4-MeOPh, 88%;  
**22x**, R<sup>4</sup> = 2-ClPh, traços;  
**22y**, R<sup>4</sup> = 3-MePh, 82%;  
**22z**, R<sup>4</sup> = 3-FPh, 60%

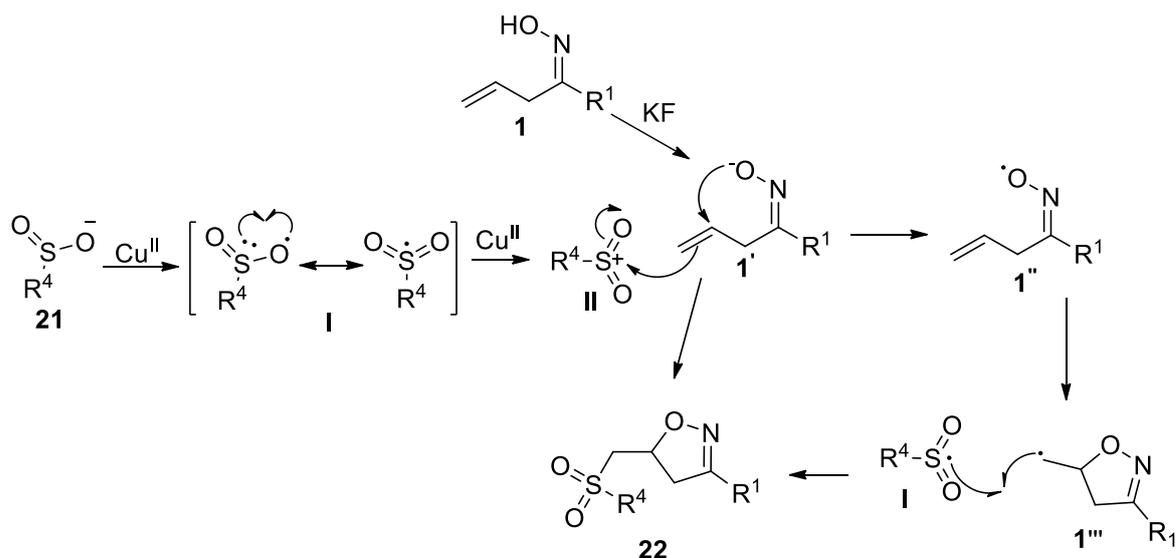


**Esquema 26.** Variação dos sulfinatos para síntese de isoxazolininas.

Já em *meta*, os grupamentos doadores de elétrons **22k-l** apresentam melhor rendimento que os grupamentos retiradores de elétrons **22m-n**. Para os substituintes na posição *para* todos apresentaram rendimentos bons **22a-b** e **22d-f**, exceto quando contendo uma metoxila **22c** ou um grupamento nitro **22g**. Outros grupamentos também foram tolerados em bons rendimentos como a naftila **22o** e o heteroareno do tiofeno **22p**. Quando uma oxima contendo grupamento alquila foi utilizada a formação do produto **22q** não foi limitação. Quando um alqueno com substituinte na posição  $\beta$  foi utilizado um pequeno decréscimo no rendimento foi observado, porém o produto foi obtido com rendimento moderado. Ao utilizar um grupamento fenila na posição  $\alpha$  apenas traços do produto foi obtido **22s**, demonstrando uma limitação para o presente método.

Fixando a oxima contendo o grupamento fenila uma série de sulfinatos foi variada (Esquema 26). Substituintes eletron retiradores e eletron doadores foram utilizados, bem como sulfitos alqulicos. Produtos contendo grupamentos doadores de eletron no anel aromático **22w**, **y** favoreceram para o aumento no rendimento da reação quando comparado a retiradores de elétrons **22u**, **v**, **z**, para as posições *para* e *meta*. Substituintes na posição *orto* foram uma limitação ao método, gerando apenas traços do produto **22x**. Ao utilizar uma metila como substituinte a reação se processou em um ótimo rendimento **22aa**, porém ao usar o grupamento trifluorometil apenas traços foram obtidos **22ab**.

A partir de uma pequena série de experimentos utilizando trapeadores radicalares como espécies de alquenos os autores chegaram a dois caminhos como sendo os prováveis mecanismos dessa reação (Esquema 27). A partir do sulfito **21** ocorre a formação da espécie radicalar **I** pelo cobre.



**Esquema 27.** Mecanismo para formação de isoxazolininas contendo sulfona.

Ao sofrer uma nova transferência de elétron ocorre a formação do intermediário catiônico **II** que a partir do íon oximico **1'**, gerado pela desprotonação da oxima **1** pelo fluoreto de potássio, ocorre a ciclização eletrofílica e formação do produto **22**. O outro possível caminho para essa reação seria a terminação da isoxazolina **1''**, gerada a partir da reação de **1u'** com fluoreto de potássio e cobre. Após a terminação com **I** ocorreria a formação do produto **22**.

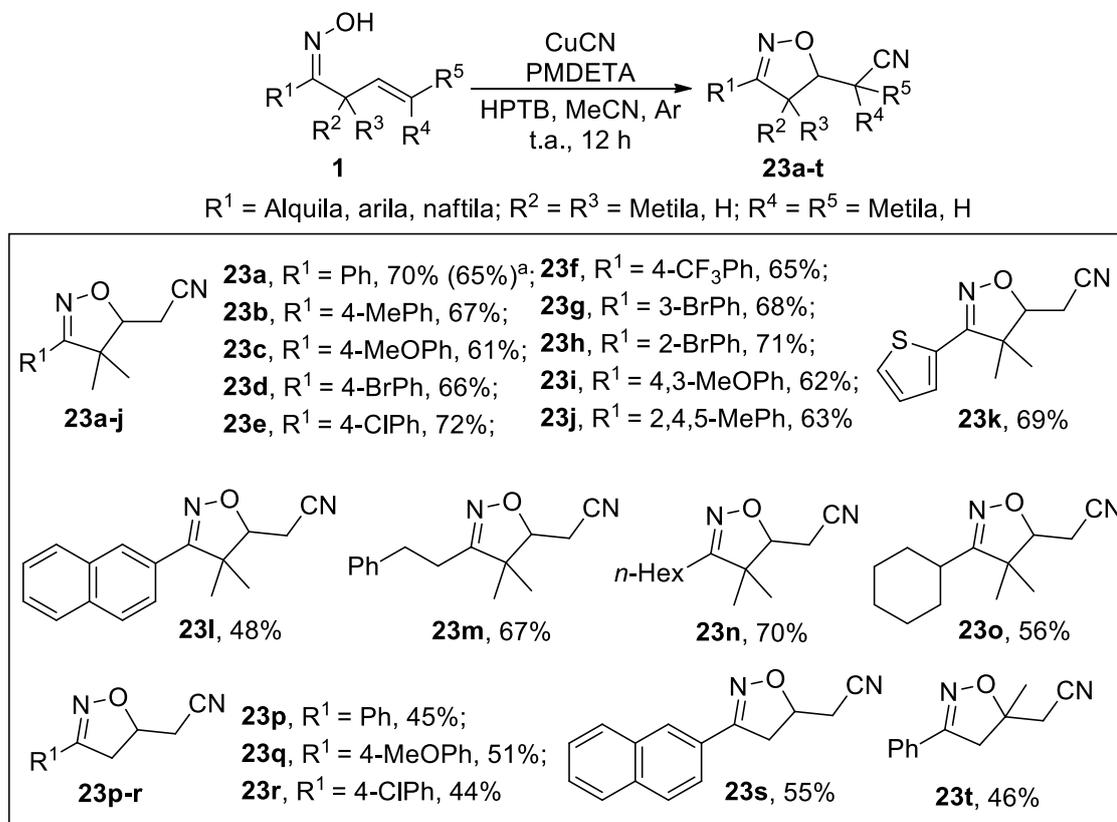
A síntese de isoxazolininas contendo sulfonas é uma maneira prática e direta. A reação entre os sulfinatos e as oximas  $\beta,\gamma$ -insaturadas ocorre com poucas limitações. Apesar disso, a aplicabilidade deste método pode ser questionável por existirem problemas como quantidades superestequiométricas de cobre e fluoreto de potássio, bem como o longo tempo reacional de 1 dia e meio.

Outra metodologia que faz uso de quantidades superestequiométricas de cobre é ciclização desenvolvida por Han e colaboradores.<sup>27</sup> Nesse protocolo a transformação de oximas  $\beta,\gamma$ -insaturadas a isoxazolininas contendo o grupamento ciano é realizada a partir de cianeto de cobre (Esquema 28).

Para o desenvolvimento desta metodologia os autores realizaram uma série de estudos durante a otimização como o uso de diversos ligantes, solventes e diferentes fontes de cianeto. A melhor condição estabelecida foi quando utilizado cianeto de cobre, o ligante PMDETA (do inglês, *N,N,N',N'',N''-Pentamethyldiethylenetriamine*) em quantidades equivalentes a de cobre, o oxidante hidro peróxido de *terc*-butila (HPTB)

<sup>27</sup> Chen, F.; Zhu, F.; Zhang, M.; Liu, R.; Yu, W.; Han, B. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 3255.

em acetonitrila sobre atmosfera inerte. Ao determinar a melhor condição os autores realizaram uma vasta gama de exemplos para verificar a versatilidade do método frente a diferentes oximas.



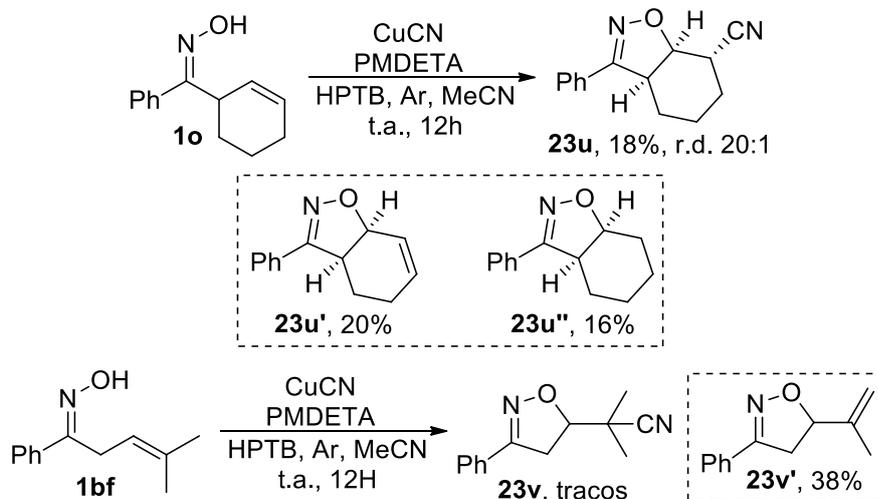
a: Reação realizada em escala de grama.

**Esquema 28.** Síntese de isoxazolininas contendo ciano.

Fixando os substituintes metila na posição  $\alpha$  da oxima  $\beta,\gamma$ -insaturada **23a-j** uma série de grupamentos aromáticos foi variada, com substituintes doadores ou retiradores de elétrons. A partir dos resultados é possível observar uma pequena diferença entre os rendimentos dos produtos contendo grupamentos doadores **23b-c**, **i-j** e retiradores **23d-h**, onde os melhores rendimentos foram obtidos quando bromo **23g-h** e cloro **23e** eram substituintes no anel aromático da isoxazolinina. Ao utilizar um grupamento volumoso naftila um decréscimo no rendimento foi observado **23l**, apesar disso quando usado o heteroareno do tiofeno um bom rendimento foi obtido **23k**.

Ao utilizar grupamentos alquila na oxima bons rendimentos foram obtidos **23m-n**, com exceção ao volumoso ciclo-hexila que apresentou um decréscimo no rendimento **23o**. Exemplos sem substituintes no carbono  $\alpha$ -imínico foram obtidos onde substituintes no anel aromático da oxima foram variados. Um decréscimo no rendimento para todos os exemplos foi observado **23p-r**. Um rendimento moderado

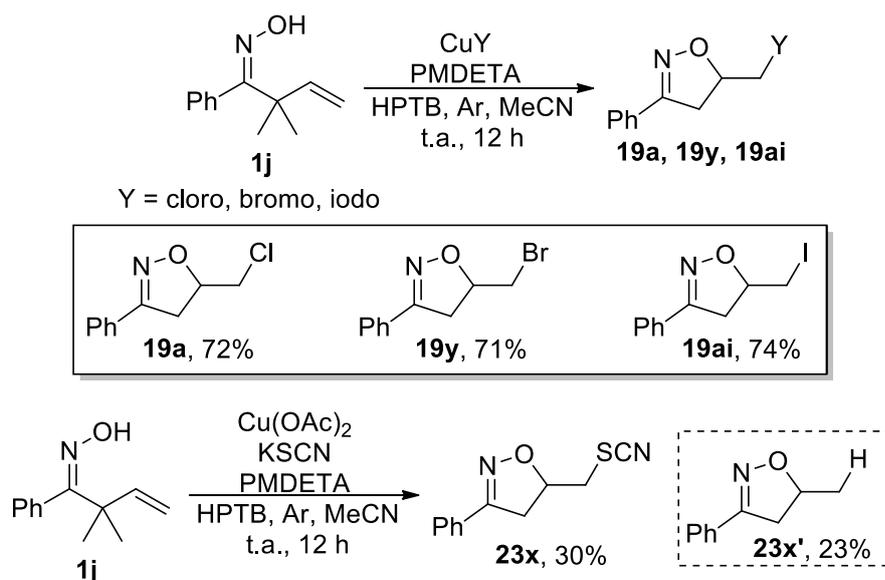
foi obtido para o grupamento naftila **23s** e para o produto de uma oxima com metila em  $\beta$  **23t**.



**Esquema 29.** Exemplos para preparação de isoxazolinas contendo ciano.

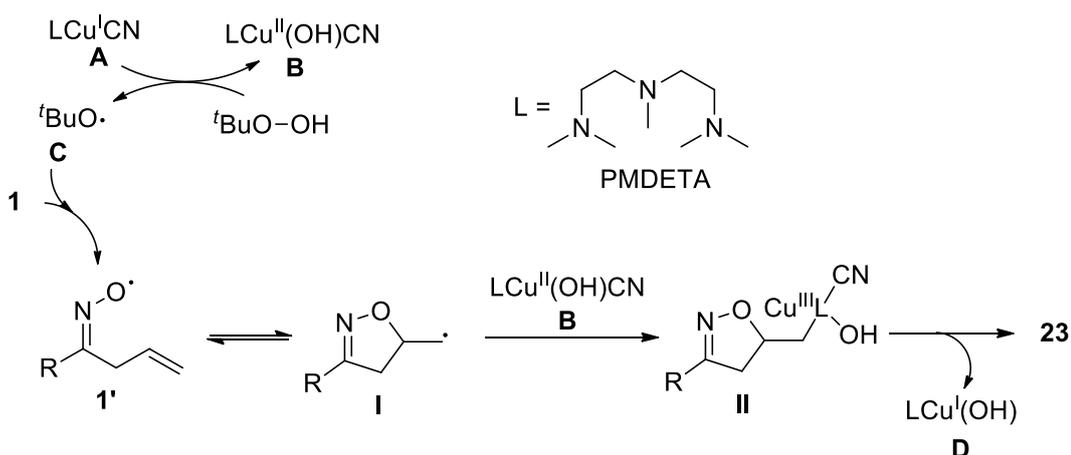
Visando construir um biciclo **23u**, a oxima **1o**, contendo um cicloexeno, foi utilizada, levando à formação de uma mistura de produtos, sendo respectivamente o produto contendo o grupo ciano **23u**, o produto de eliminação **23u'** e o produto hidrogenado **23u''**. Apesar do baixo rendimento, o produto **23u** foi obtido em uma razão diastereoisomérica elevada, de 20:1 (Esquema 29). Na tentativa de gerar o cianeto terciário **23v**, a oxima contendo alqueno dimetilado em  $\gamma$  **1bf** foi utilizada e apenas o produto de eliminação, **23v'**, foi observado. Em ambos os casos, é justificável a formação de um radical terciário estável, que abre possibilidade para outras reações com o oxidante.

Outros sais de cobre, como cloreto, brometo e iodeto foram usados e não houve diferença significativa no rendimento dos produtos **19a,i,y** (Esquema 30). Na tentativa de adicionar outros grupamentos, acetato de cobre (II) e tiocianato de potássio foram utilizados. Um rendimento ruim foi obtido para o produto contendo tiocianato **23x** e um subproduto foi obtido **23x'**.



**Esquema 30.** Ampliação do sal de cobre para halogênios e tiocianato.

Alguns testes de captura radicalar e probing radicalar com ciclopropano foram realizados e uma proposta de mecanismo foi elaborada (Esquema 31). Inicialmente uma oxidação do cianeto de cobre **A** ocorre pelo oxidante, levando a formação da espécie de cobre II **B**. O radical **C** irá reagir com a oxima formando o radical da oxima **1'**. Este radical está em equilíbrio com o intermediário **I**, que ao reagir com a espécie de cobre II **B** leva à formação do intermediário **II**, contendo uma espécie de cobre-III. Após uma eliminação redutiva do cobre ocorre a formação do produto **23** e de uma espécie de cobre-I **D**.



**Esquema 31.** Mecanismo para formação de isoxazolinas contendo ciano.

Metodologias que permitem a formação de isoxazolinas em uma maneira rápida são escassas na literatura. Assim, maneiras novas de realizar essa ciclização com a introdução do grupo ciano na isoxazolina é de grande interesse. Porém, o uso de

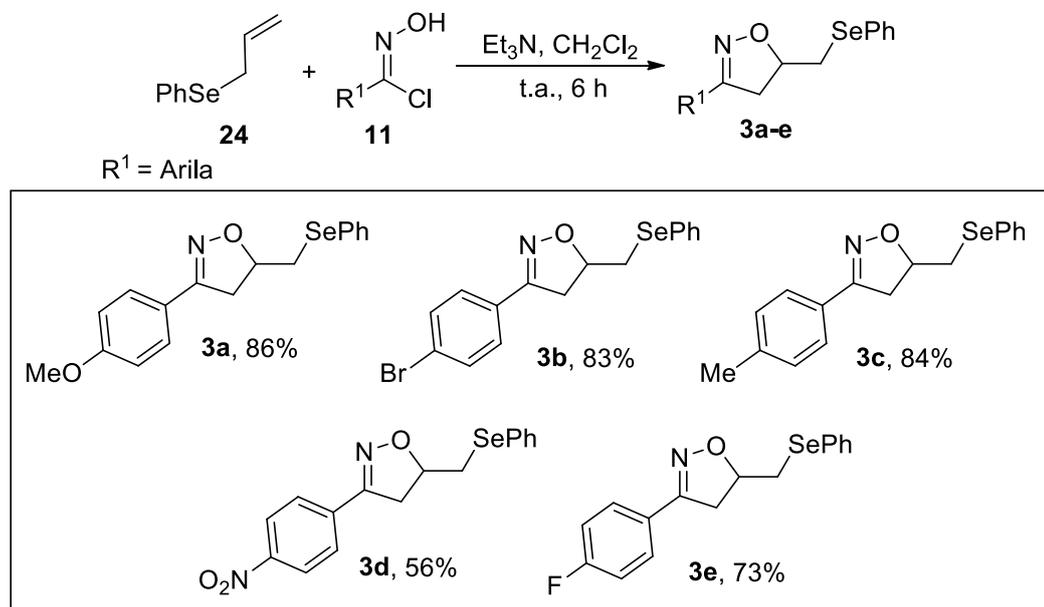
quantidades superestequiométricas de cobre, oxidante, e ligante é algo que torna essa reação pouco atrativa.

A síntese de isoxazolininas através da ciclização de oximas  $\beta,\gamma$ -insaturadas abre um novo caminho para substituintes mais úteis e diversificados quando comparando a cicloadição. Apesar disso, as condições drásticas, longos tempos reacionais, e utilização de quantidades superestequiométricas de reagentes é algo que precisa ser contornado, assim o desenvolvimento de novas metodologias é chave para desenvolver esse tipo de ciclização.

### 2. 1. 3. Síntese de isoxazolinina contendo selênio

A síntese de isoxazolininas contendo selênio foi realizada pela primeira vez por Huang e colaboradores<sup>28</sup> numa metodologia de cicloadição entre cloro oximas **11** e selenetos alílicos **24** (Esquema 32).

A transformação se baseia em metodologias previamente expostas, portanto otimização das condições reacionais não foi descrita. A reação é feita em 6 horas utilizando trietilamina como base e diclorometano como solvente. Assim, a partir da condição preestabelecida a variação de substratos foi realizada.

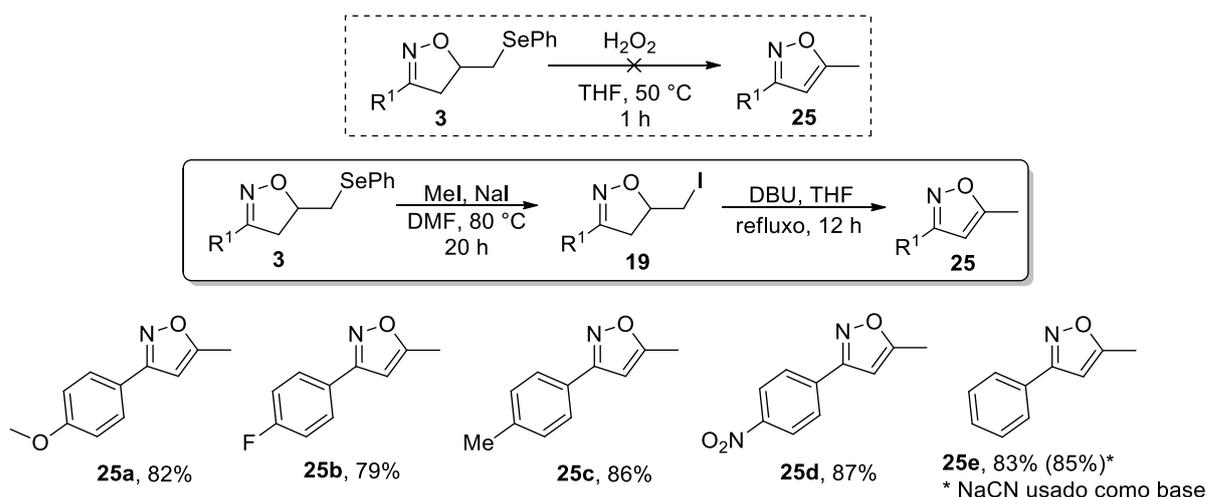


**Esquema 32.** Síntese de isoxazolininas contendo selênio.

De maneira comparativa os autores realizaram a síntese de isoxazolininas aromáticas contendo diferentes substituintes, doadores e retiradores de elétrons. No

<sup>28</sup> Xu, W. M.; Tanga, E.; Huang, X. *Tetrahedron* **2005**, 61, 501.

caso de substituintes doadores de elétrons, os respectivos produtos **3a** e **3c** foram obtidos em rendimento superior aos análogos contendo grupos retiradores de elétrons **3d** e **3e**. Apesar disso, o produto contendo bromo **3b** foi obtido em rendimento similar àqueles contendo grupamentos doadores de elétrons. Grupamentos diretamente ligados ao selênio não foram variados, bem como a espécie de calcogênio.



**Esquema 33.** Aplicações para isoxazolininas contendo selênio.

Com interesse nas possíveis aplicações que compostos contendo selênio possuem uma tentativa de eliminação de selenóxido foi realizada (Esquema 33). Apesar da existência de um hidrogênio passível de eliminação, o isoxazol **25** não foi formado. Visando maneiras de contornar essa limitação, uma eliminação em duas etapas foi realizada. Em uma primeira etapa, seguindo um protocolo de iodação descrito por Corey,<sup>29</sup> ocorre a formação do iodeto **19**. Apesar da formação de diferentes isoxazolininas contendo iodo, nenhuma delas foi caracterizada.

Na segunda etapa, uma eliminação do iodeto **19** com DBU foi realizada dando origem ao produto **25**. Isoxazóis contendo diferentes substituintes em seus grupamentos aromáticos foram obtidos, porém não foi observada uma grande diferença entre os rendimentos de **25a-e**. De maneira alternativa, os autores ainda realizaram a síntese do isoxazol **25e** utilizando cianeto de sódio como base.

Essa cicloadição segue um mecanismo similar ao descrito anteriormente para a formação de isoxazolininas através da cicloadição de óxidos nitrílicos **7** (Esquema 3). Apesar de se tratar do primeiro método para a síntese de isoxazolininas contendo selênio algumas limitações são observadas, como, a pouca versatilidade para os

<sup>29</sup> Corey, E. J.; Jautelat; M. *Tetrahedron Lett.* **1968**, 55, 5787.

grupamentos no átomo de selênio, ou a restrita tentativa de eliminação de selenóxido necessitando de protocolo em duas etapas.

## 2. 2 Calcogenação eletrofílica

### 2. 2. 1. Halogenetos de aril selenenila em síntese orgânica

Nosso grupo de pesquisa já realizou alguns protocolos de síntese utilizando cloretos de aril selenenila **2** como reagentes para moléculas mais complexas. Esta sessão irá abordar essas transformações possíveis utilizando este reagente.

Em 2011 nosso grupo de pesquisa<sup>30</sup> realizou a síntese de diversos selenetos de arila utilizando cloreto de aril selenenila **2**, reagentes de boro e líquido iônico como solvente.

Esta metodologia simples utiliza de dois líquidos iônicos em diferentes condições de reação. Em um primeiro momento a reação foi otimizada para ácidos borônicos variando espécies eletrofílicas de selênio, e diversos líquidos iônicos. A melhor condição obtida foi utilizando cloreto de fenil selenenila e o líquido iônico [bmim][PF<sub>6</sub>]. Em um segundo momento uma nova otimização foi realizada para trifluoroboratos orgânicos, onde a melhor espécie eletrofílica de selênio foi o brometo de fenil selenenila e o melhor solvente o líquido iônico [bmim][BF<sub>4</sub>]. Em seguida uma vasta variação do escopo foi realizada utilizando diversas espécies de boro arílicas e halogenetos de selenenila (Esquema 34).

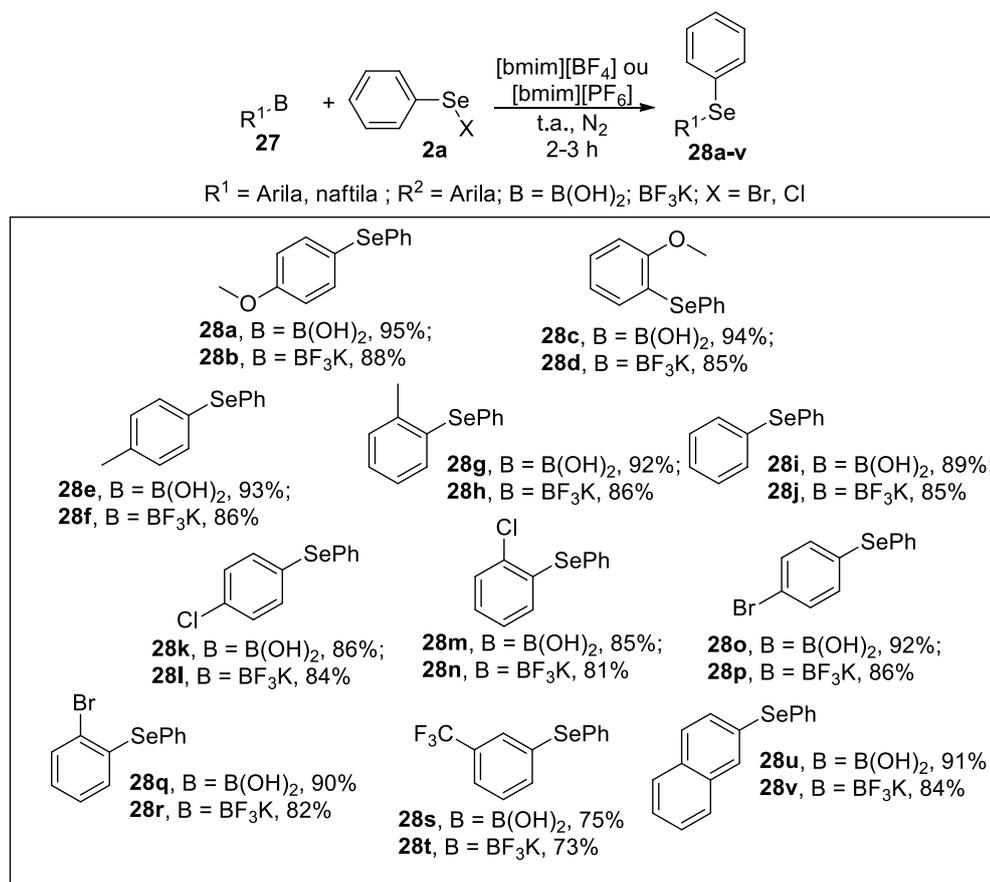
Ao realizar o escopo reacional diversos ácidos borônicos e trifluoroboratos orgânicos foram utilizados. A partir dos resultados para os ácidos borônicos contendo diversos grupamentos arila é possível observar que os produtos contendo substituintes doadores de elétrons ligados ao anel aromático **28a-g** apresentaram melhor rendimento quando comparado a exemplos retiradores de elétrons **28k-m,s**, com exceção aos exemplos contendo bromo **28o-q**, independentemente da posição do grupamento no anel (*orto* ou *para*). Os produtos substituídos com fenila **28i** e naftila **28u** também apresentaram bons rendimentos.

Quando trifluoroboratos orgânicos foram utilizados na variação produtos com rendimentos muito bons foram obtidos, sem uma diferença significativa entre grupamentos doadores **28b-h** e retiradores de elétrons **28l-r**, com exceção ao grupamento CF<sub>3</sub> **28t** contido no anel aromático do trifluoro borato onde um decréscimo

---

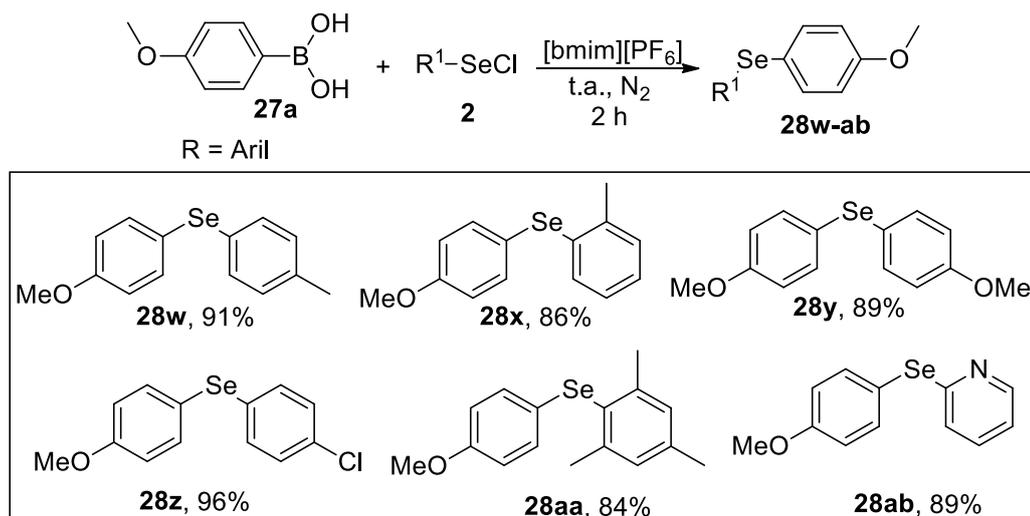
<sup>30</sup> Freitas, C. S.; Barcellos, A. M.; Ricordi, V. G.; Pena, J. M.; Perin, G.; Jacob, R. G.; Lenardão E. J.; Alves D. *Green Chem.* **2011**, *13*, 2931.

no rendimento foi observado. Grupamento fenila **28j** e o volumoso naftila **28v** também apresentaram rendimentos similares aos outros exemplos.



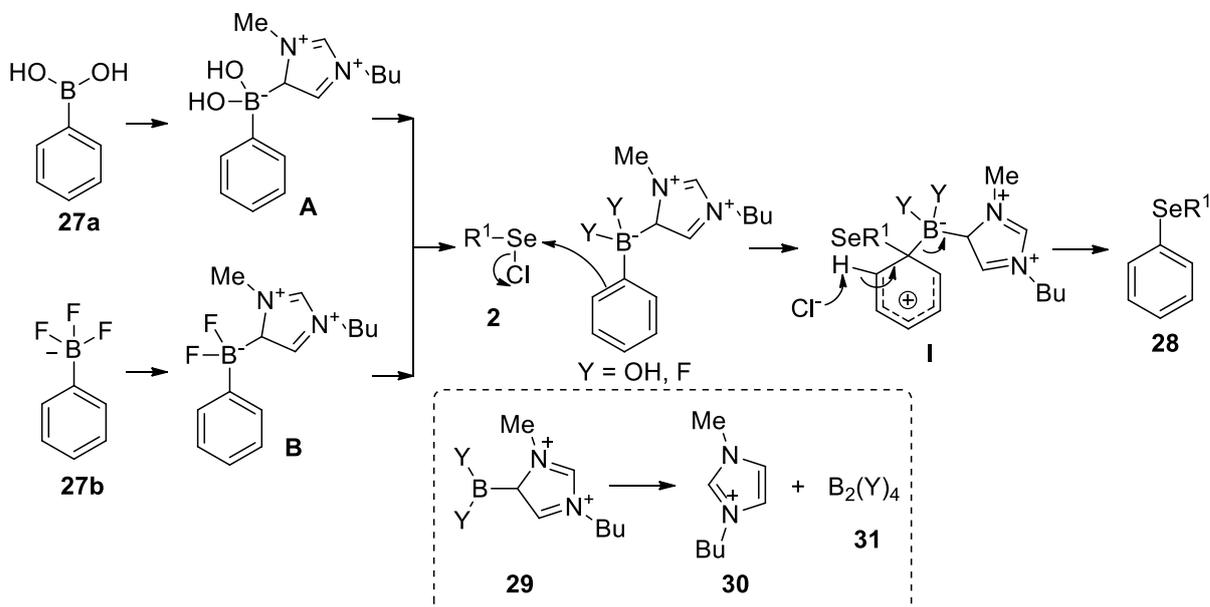
**Esquema 34.** Selenação eletrofílica de reagentes de boro.

Quando cloreto de fenil selenenila **2a** foi a espécie eletrofílica, somente ácidos borônicos foram utilizados (Esquema 35). Pelo rendimento dos produtos, é possível observar que a presença de grupamentos retiradores de elétrons (**28z**) favorece a reação comparado com grupamentos doadores de elétrons (**28w-y**). O volumoso mesitol **28aa**, e o heteroareno derivado da piridina **28ab**, também foram obtidos em ótimos rendimentos.



**Esquema 35.** Variação do escopo para cloretos de aril selenenila.

Apesar do protocolo não conter um mecanismo, uma proposta foi realizada se baseando em recentes estudos sobre protodeboração<sup>31</sup> e acoplamentos com prata.<sup>32</sup> A partir do estudo sobre protodeboração acredita-se que o bmim possa estar atuando como base e a partir do ácido borônico **27a** ou trifluoroborato orgânico **27b** a formação dos intermediários **A** e **B** iria ocorrer.



**Esquema 36.** Mecanismo para formação de selenetos de arila

<sup>31</sup> Cox, P. A.; Reid, M.; Leach, A. G.; Campbell, A. D.; King, E. J.; Lloyd-Jones, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 13156.

<sup>32</sup> Goldani, B.; Ricordi, V. G.; Seus, N.; Lenardão, E. J.; Schumacher, R. F.; Alves, D. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 11472.

Após a formação desses intermediários a reação iria seguir um único caminho, onde a dupla ligação do areno iria atacar o halogeneto de aril selenenila gerando a espécie **1**, que após a rearomatização a partir do cloreto iria eliminar a espécie de borato e levar a formação do produto **28**. Além disso, devido a alguns estudos de reuso do sistema é provável que a espécie eliminada **29** possa se converter na espécie **30** após a formação de uma diborana **31**.

Formas de síntese de selenetos de arila sempre são de grande importância para o desenvolvimento de novas ligações Se-Csp<sup>2</sup>. A utilização do líquido iônico favorece essa inserção de selênio quando utilizado um nucleófilo de boro. Apesar disso, a utilização de líquidos iônicos contendo bmim e a base de flúor está sendo limitada por relatos de eliminação de ácido fluorídrico e muitas etapas reacionais prévias para a síntese do mesmo.<sup>33</sup>

Outra reação que faz uso de líquidos iônicos utilizando cloretos de aril selenenila foi a síntese de aril selênio indóis.<sup>34</sup> Nesse protocolo desenvolvido pelo nosso grupo de pesquisa um tipo diferente de líquido iônico a base de selênio foi utilizado, onde o contra íon selenito atua como ânion para o cátion bmim (Esquema 37).

Inicialmente diversos tipos de líquidos iônicos foram utilizados, porém, somente quando utilizando o líquido iônico [bmim][SeO<sub>2</sub>(OMe)] a reação se processou em seu melhor rendimento. Após a otimização 3 tipos de cloreto de aril selenenila foram utilizados variando as espécies de indóis para verificar a versatilidade e limitações do método.

Durante a variação a reação entre N-H indóis e cloretos de aril selenenila, espécies contendo grupamento neutro, doador e retirador de elétrons no anel do selênio foi realizada. Interessantemente os produtos contendo grupamentos doador **33b** e neutro **33a** apresentaram melhor rendimento quando comparado ao grupamento retirador **33c**. Um aumento da escala para a reação também foi realizado onde o rendimento se manteve **33a**.

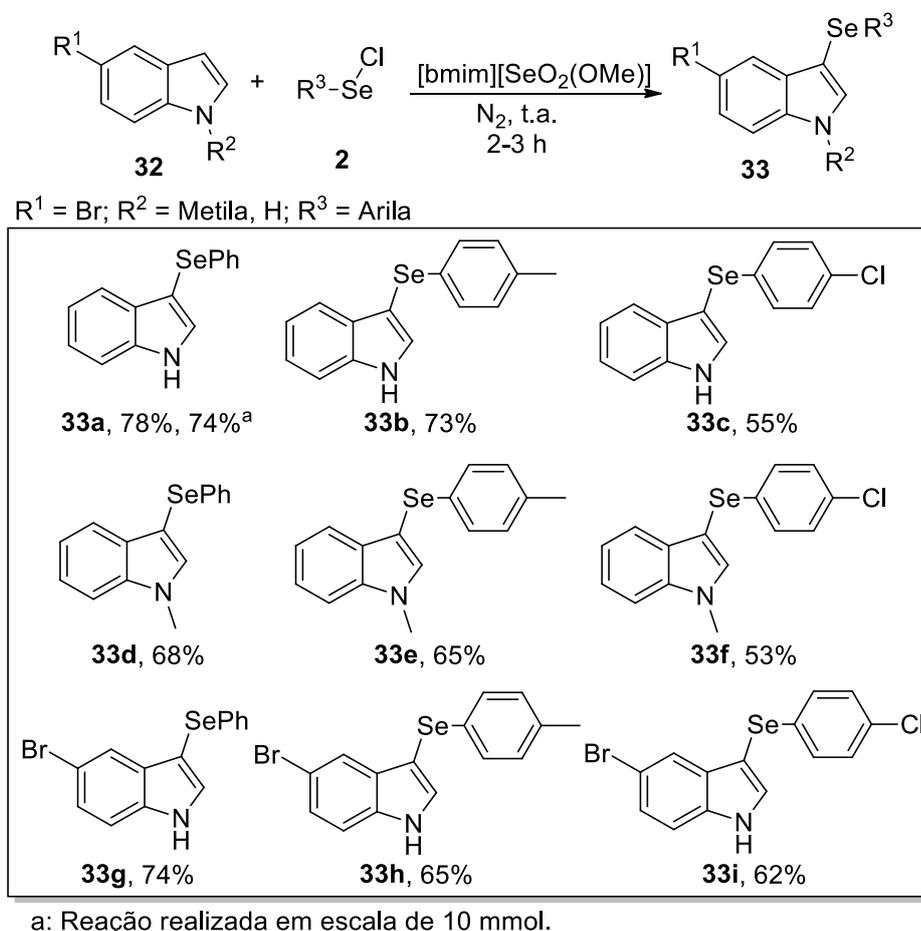
Quando um indol N-metilado foi utilizado resultados semelhantes foram observados, onde o grupamento neutro **33d** e doador **33e**, apresentaram maior rendimento que o retirador de elétron **33f**. Já, quando um brometo estava contido no anel do indol rendimentos mais parecidos foram observados para os 3 grupamentos

---

<sup>33</sup> Swatloski, R. P.; Holbrey, J. D.; Rogers, R. D. *Green Chem.* **2003**, *5*, 361.

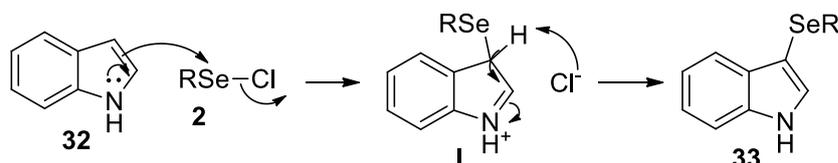
<sup>34</sup> Zimmermann, E. G.; Thurow, S.; Freitas, C. S.; Mendes, S. R.; Perin, G.; Alves, D.; Jacob, R. G.; Lenardão, E. J. *Molecules* **2013**, *18*, 4081

do anel aromático do átomo de selênio. Um reuso também foi realizado e apenas no quarto ciclo um decréscimo no rendimento foi observado.



**Esquema 37.** Síntese de indóis contendo selênio.

Apesar de uma proposta mecanística não ter sido explorada um mecanismo para essa transformação foi elaborado (Esquema 38). Um ataque do indol **32** ocorre ao cloreto de aril selenenila **2** levando a formação do intermediário **I**. Após uma eliminação realizada pelo cloreto a rearomatização do indol ocorre levando a formação do produto **33**.

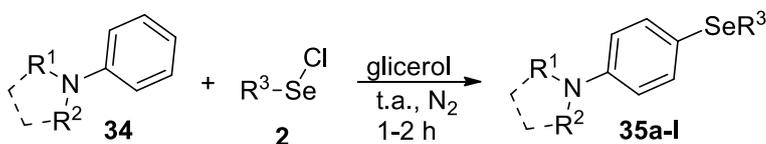


**Esquema 38.** Mecanismo para formação de seleno indóis.

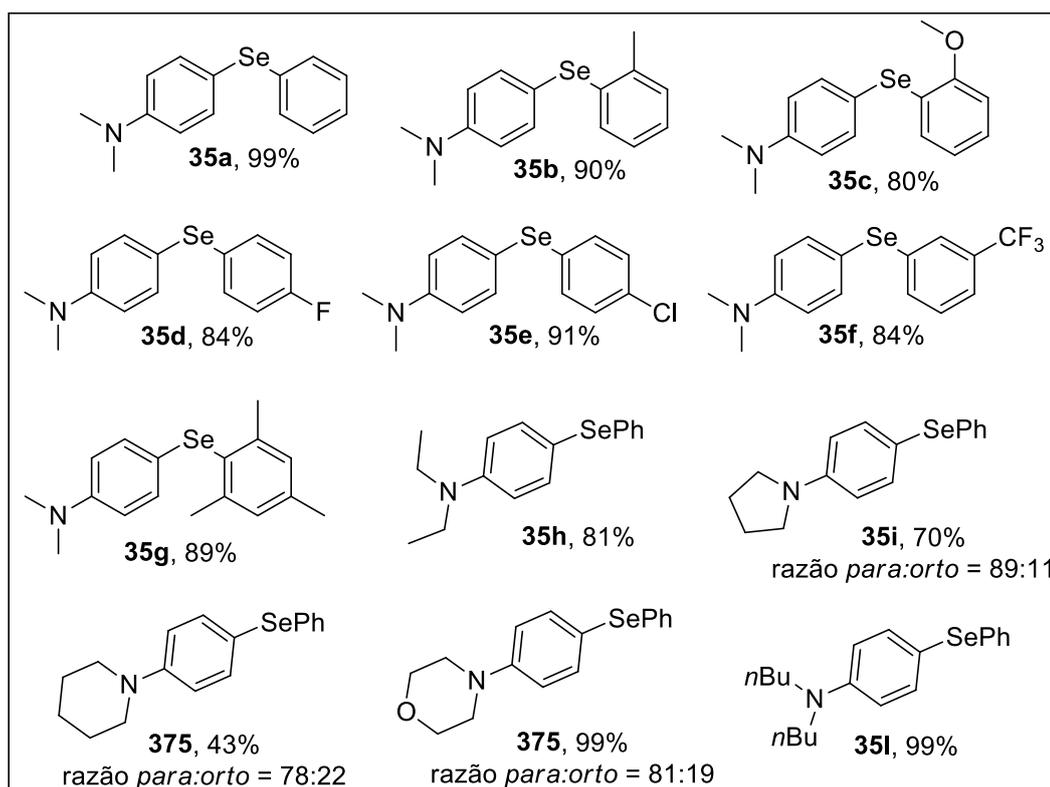
Este método demonstra a versatilidade dos reagentes de selênio, que neste caso além de solvente também atuam como reagente da reação. Apesar de ser uma reação prática uma limitação no número de exemplos é relatada.

Em um trabalho mais recente, a reação de arenos ativados com cloretos de aril selenenila foi realizada utilizando glicerol como solvente.<sup>35</sup> Nessa transformação nosso grupo de pesquisa realizou a síntese de diversas N,N anilinas substituídas contendo selênio (Esquema 39).

Após uma breve otimização de solventes glicerol foi escolhido como o melhor promotor da reação, não somente pelo excelente rendimento, mas também por todos os fatores benéficos atribuídos a ele. Além disso, diversas espécies de selênio eletrofílicas foram utilizadas, porém, em nenhum caso o rendimento foi equiparado quando cloreto de fenil selenenila foi utilizado.



R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = metila, etila, butila, piperidinil, pirrolidinil, morfolil; R<sup>3</sup> = arila



**Esquema 39.** Síntese de seleno anilinas.

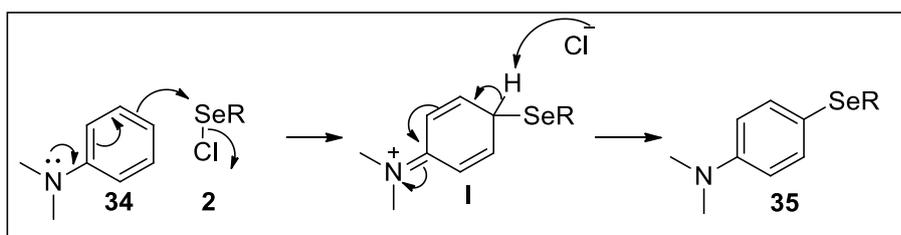
Com a melhor condição reacional estabelecida a variação do escopo reacional foi realizada, onde diferentes anilinas e cloretos de organoilselenenila foram utilizados. Cloretos de aril selenenila contendo grupamento doador levaram a formação dos

<sup>35</sup> Thurow, S.; Penteadó, F.; Perin, G.; Jacob, R. G.; Alves, D.; Lenardão, E. J. *Green Chem.* **2014**, *16*, 3854.

produtos **35b**, **35g** e neutro **35a** que apresentaram rendimentos semelhantes a grupamentos retiradores de elétrons **35d-f**, exceto quando o doador metoxila **35c** estava contido no anel aromático.

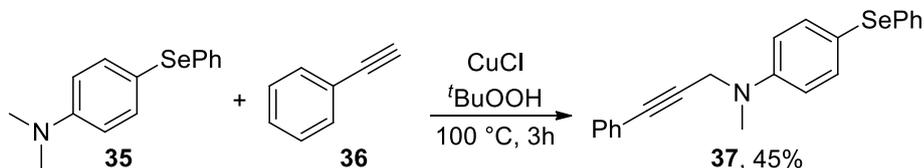
Anilinas contendo grupamentos alquila levaram a formação do produto contendo etila **35h** e butila **35i** que apresentaram excelentes resultados e não foram limitações para a reação. Porém, quando anilinas cíclicas foram utilizadas **35i-k** uma mistura de isômeros *orto* e *para* foi obtida apesar dos altos rendimentos, com exceção ao exemplo contendo o grupamento piperidina **35j**.

Uma proposta de mecanismo para essa transformação foi realizada (Esquema 40). Inicialmente a partir da ativação do anel aromático da anilina **34** ocorre um ataque a cloreto de aril selenenila **2** levando à formação do intermediário **I**. Em seguida, uma eliminação realizada pelo cloreto leva à rearomatização e formação do produto **35**.



**Esquema 40.** Mecanismo para a formação de seleno anilinas.

Além de uma proposta de mecanismo uma aplicação foi realizada visando unir diferentes grupamentos em uma única molécula. A partir de relatos da literatura uma alquinilação de uma das metilas da anilina **35** foi realizada utilizando fenil acetileno **36**, cloreto de cobre e um oxidante, levando a formação da propargilamina contendo selênio **37** em um rendimento não otimizado de 45%.



**Esquema 41.** Aplicação para seleno anilinas.

Arenos ativados por anilinas são uma maneira fácil de realizar novas ligações  $Csp_2-Se$ . Altos rendimentos e o uso de glicerol como solvente demonstram o valor desta reação. Apesar de uma certa limitação para grupamentos cíclicos na anilina uma excelente alternativa para selenação foi apresentada.

A partir de diversas reações de selenação utilizando halogenetos de organil selenenila é possível observar a versatilidade desse eletrófilo. Apesar de ser um interessante reagente a eliminação de ácido clorídrico em quase todos os processos pode ser algo que limite o uso do mesmo. Porém, até o presente, alternativas tão práticas quanto esse estável sólido são escassas, de difícil acesso ou possuem um custo atribuído elevado.

# **3. Apresentação e Discussão dos Resultados**

### 3. Apresentação e discussão dos resultados

Neste capítulo serão apresentados e discutidos os resultados referentes à síntese de isoxazolininas contendo selênio e telúrio **3** através da calcogenação eletrofílica de oximas β,γ-insaturadas **1** em acetonitrila.

Inicialmente será discutida a otimização das condições reacionais para a síntese de isoxazolininas **3**. Em seguida, será discutido o estudo da variação do escopo reacional, abordando grupamentos doadores e retiradores de elétrons e os calcogênios de selênio e telúrio. Por fim, os dados de espectroscopia de ressonância magnética nuclear, utilizados para a caracterização dos compostos, serão apresentados e discutidos.

#### 3. 1. Otimização das condições reacionais

Devido ao fato das oximas utilizadas nesta dissertação não serem de fácil aquisição comercial as mesmas tiveram que ser sintetizadas utilizando metodologias previamente reportadas. Em muitos casos as metodologias foram alteradas e uma melhor descrição é elaborada na parte do procedimento experimental.

**Tabela 1.** Otimização para a síntese de isoxazolininas contendo selênio **3f**.

Linha	X	Tempo (h)	Solvente	Rendimento
1	Br	0,5	MeCN	74%
2	Cl	0,5	MeCN	82 %
3	Cl	0,5	Hexanos	74%
4	Cl	0,5	γ-Valerolactona	80%
5	Cl	0,5	Acetato de etila	71%
6	Cl	1,0	DMSO	72%
7	Cl	1,0	DES (1 ChCl: 2 Ureia)	49%
8 <sup>a</sup>	Cl	0,5	MeCN	81%
9 <sup>a, b</sup>	Cl	0,5	MeCN	82%

As reações foram realizadas utilizando 1,2 equiv de cloreto de fenil selenenila **2a**, 0,5 mL de solvente e sobre atmosfera de argônio. A purificação foi realizada por coluna cromatográfica.

<sup>a</sup> Reação realizada sem atmosfera inerte. <sup>b</sup> Rendimento isolado por purificação com hexanos.

Para a realização da otimização foi utilizado inicialmente a oxima  $\beta,\gamma$ -insaturada **1a** (0,5 mmol) o brometo de fenil selenenila **2a** (1.2 equiv, 0,6 mmol) e acetonitrila como solvente (0,5 mL). A reação foi realizada sobre atmosfera inerte de argônio e a temperatura ambiente, o tempo reacional foi estipulado pelo consumo dos reagentes através de cromatografia por camada delgada (Tabela 1, linha 1).

A partir do ótimo rendimento inicial (74%) decidiu-se utilizar de cloreto de fenil selenenila como espécie eletrofílica de selênio (Tabela 1, linha 2). Um aumento no rendimento foi observado (82%) e com isso elegemos o cloreto de fenil selenenila como a melhor espécie eletrofílica de selênio.

Em seguida, uma série de estudos foi realizado com diferentes solventes (Tabela 1, linha 3-7). Quando o apolar hexanos foi utilizado (linha 3) um decréscimo no rendimento foi obtido (74%). Ao utilizar  $\gamma$ -valerolactona (linha 4) um rendimento similar de 80% foi obtido; apesar disso, devido à maior disponibilidade e diferença de preços entre esta lactona e acetonitrila, decidiu-se continuar com acetonitrila como solvente. Visando utilizar um ester com uma melhor relação custo-benefício, foi utilizado acetato de etila (linha 5), porém, um decréscimo no rendimento foi observado (71%).

Quando DMSO (linha 6) foi utilizado, um tempo reacional maior foi necessário para o total consumo dos materiais de partida e um rendimento menor foi obtido (72%), o mesmo foi observado para a mistura eutética composta por cloreto de colina e ureia (linha 7), onde o rendimento foi ainda menor quando comparado ao DMSO (49%). Acredita-se que esse resultado é devido a uma alta viscosidade e uma menor solubilidade dos materiais de partida. Assim, acetonitrila foi escolhida como o melhor solvente para essa reação, sendo utilizada para o restante dos testes.

Visando determinar a importância da atmosfera inerte para a reação, um teste sem atmosfera inerte de argônio foi realizado (linha 9) e, para nossa surpresa, o rendimento da reação continuou o mesmo (81%), demonstrando assim que a reação não necessita de atmosfera inerte.

Além disso, quando acetonitrila e hexano foram utilizados a formação de um precipitado branco foi observada ao final da reação. Visando eliminar etapas de purificação, testes foram realizados na tentativa de obter o produto puro. Tendo em vista a baixa solubilidade do produto em hexano, foi adicionado o mesmo na mistura bruta e removido, repetindo o processo diversas vezes de maneira a realizar a remoção de impurezas. Porém, um resíduo de disseleneto de difenila permaneceu junto com o produto.

Visando contornar esse problema, a extração foi realizada e em seguida o sólido isolado foi lavado com hexano até que a coloração do mesmo se tornasse incolor (linha 10), removendo cuidadosamente o solvente com uma pipeta. Após análises de cromatografia gasosa e ressonância magnética nuclear foi possível observar que o produto puro foi isolado com um rendimento igual ao quando realizado a coluna cromatográfica (82%). Esse procedimento de purificação foi estendido aos demais exemplos estudados. Assim, a melhor condição reacional foi escolhida como sendo a que utiliza acetonitrila como solvente, 1,2 equivalentes de cloreto de fenil selenila **2a** em relação à oxima **1a** e sem atmosfera inerte (linha 10).

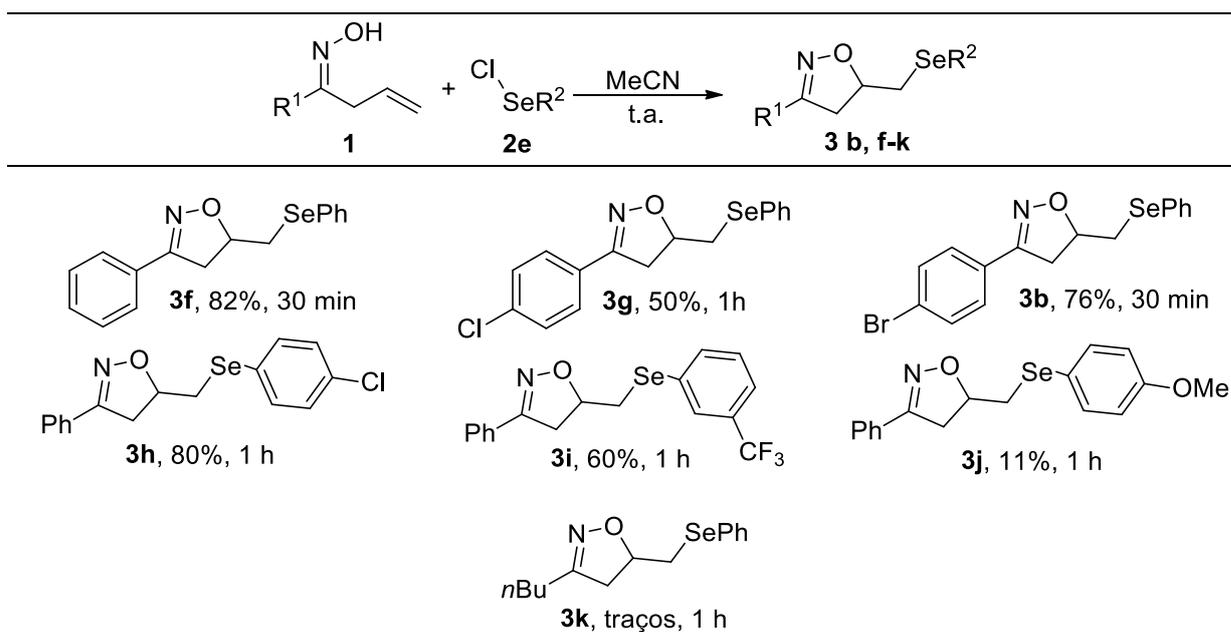
### 3. 2. Variação do escopo reacional

Com a melhor condição reacional em mãos, foi realizado o estudo de extensão da metodologia a outros substratos, avaliando o comportamento da reação frente a grupos doadores e retiradores de elétrons, a fim de confirmar a generalidade da metodologia. Além disso, o método foi ampliado para iodetos de aril telurenila gerados *in situ* e tetracloreto de telúrio, o que permitiu a síntese de diteluretos de isoxazolina.

Primeiramente, foi verificado o efeito de grupamentos retiradores de elétrons ligados à posição *para* da oxima  $\beta,\gamma$ -insaturada **1** na reação com o cloreto de fenil selenenila **2a**. A formação dos produtos ocorreu entre 30 min e 1 h (Tabelas 2, 3 e 4). O exemplo contendo bromo **3b** apresentou um rendimento mais elevado, provavelmente devido a um efeito doador de elétrons por ressonância, favorecendo o ataque da oxima. Já o substituinte cloro **3g** apresentou um decréscimo no rendimento, por apresentar um efeito indutivo maior, diminuindo a nucleofilicidade da oxima e assim a velocidade da reação (Tabela 2).

Em seguida, o grupamento arila do anel do cloreto de selenenila foi variado, onde produtos contendo grupamentos doadores e retiradores de elétrons foram utilizados. Ao comparar o grupamento cloro (**3h**) e metoxila (**3j**) ligados na posição *para* do anel, é possível observar uma grande diferença entre rendimentos, 80% e 11% respectivamente. Esse fato se deve possivelmente ao aumento do caráter eletrofílico do selênio devido ao cloro ligado ao anel, que é o inverso quando o grupamento metoxila se encontra ligado no anel aromático.

**Tabela 2.** Variação do escopo reacional síntese de isoxazolinas **3**.<sup>a</sup>



<sup>a</sup> As reações foram realizadas utilizando a oxima  $\beta,\gamma$ -insaturada **1** (0,5 mmol), cloreto de aril selenenila **2** (1,2 equivalente) em acetonitrila (0,5 mL). Os rendimentos foram determinados pela metodologia descrita anteriormente.

Apesar disso, quando o grupamento fortemente elétron-retirador, trifluorometano, está conectado ao anel aromático, como em **3i**, um rendimento menor comparado àquele com substituinte cloro **3h** foi observado, sendo um resultado inesperado para um grupamento elétron-retirador. Uma tentativa da síntese de isoxazolinina contendo um grupamento butila **3k** foi realizada, porém apenas traços do produto foram observados.

Visando aumentar o escopo reacional para outro tipo de calcogênio, iodetos de aril telurenila **2l-o** foram utilizados. Devido à instabilidade desses compostos quando isolados, as espécies eletrofílicas de telúrio foram geradas *in situ* utilizando uma metodologia conhecida, com algumas modificações.<sup>36</sup>

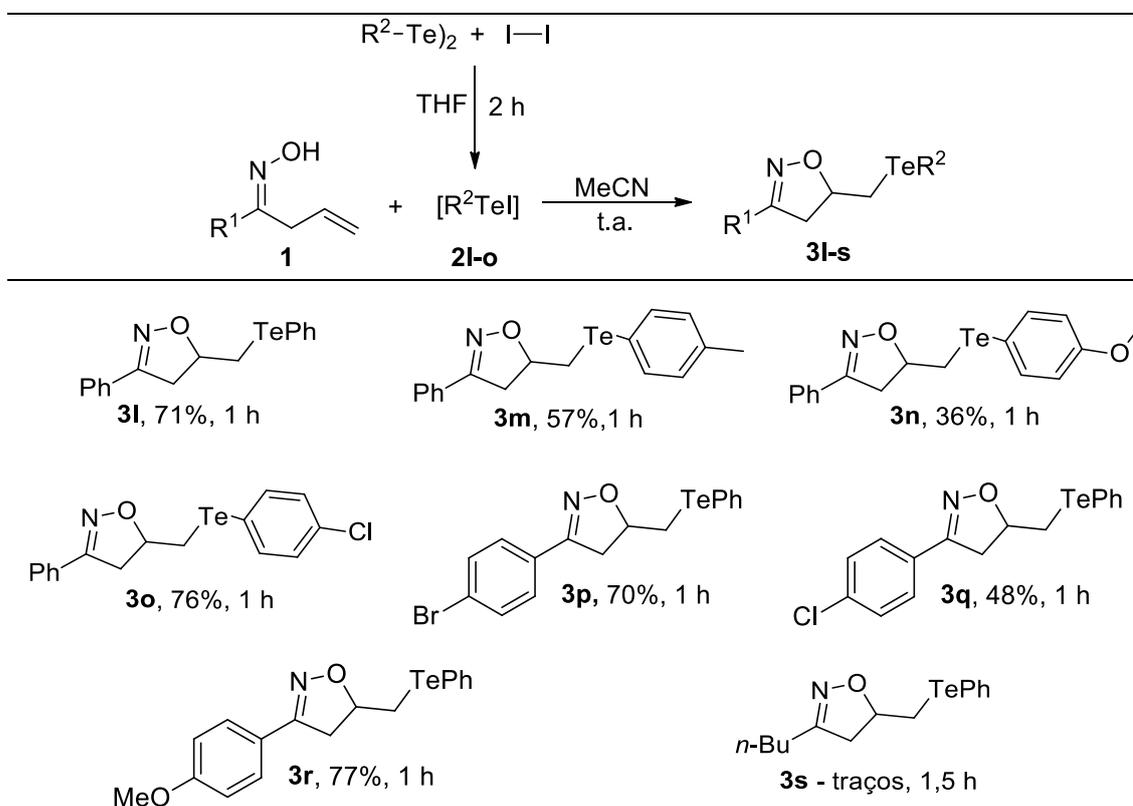
Para a nossa satisfação, a reação utilizando o iodeto de fenil telurenila **2l** apresentou um ótimo rendimento **3l**, encorajando a aumentar o escopo para outros substituintes ligados ao anel aromático do telureto e da oxima. Quando grupamentos doadores de elétrons foram utilizados, um decréscimo no rendimento foi observado, como para **3m** e **3n**.

O grupamento fortemente doador metoxila apresentou um menor rendimento quando comparado ao doador metila (compare **3o** com **3n**). Isto se deve à diminuição

<sup>36</sup> Ho, Y.; Huang, Z.; Huang, X. *Synth. Commun.* **1989**, *19*, 1625.

da eletrofilicidade do telureto quando a metoxila está presente, levando ao baixo rendimento, de 36%. Já o grupamento metila possui um efeito de doação por indução, que é menos efetivo na redução da eletrofilicidade do telureto, assim uma leve diminuição no rendimento de **3m** foi observada 57%.

**Tabela 3.** Variação do escopo reacional para iodeto de aril telurenila.<sup>a</sup>



<sup>a</sup> As reações foram realizadas gerando o iodeto de aril telurinila *in situ* em THF (1,0 mL) com ditelureto de diarila (0,5 mmol) e iodo (0,5 mmol). Seguida pela adição da acetonitrila (0,5 mL) e da oxima β,γ-insaturada **1** (0,5 mmol). Os rendimentos foram determinados pela metodologia descrita anteriormente.

O efeito eletrônico pode ser observado quando um grupamento retirador de elétrons (4-Cl) estava presente no iodeto de aril telurenila. O efeito retirador de elétrons aumenta o caráter eletrofílico da espécie de telúrio, acarretando em um favorecimento na reação e um aumento no rendimento de **3o** para 76%.

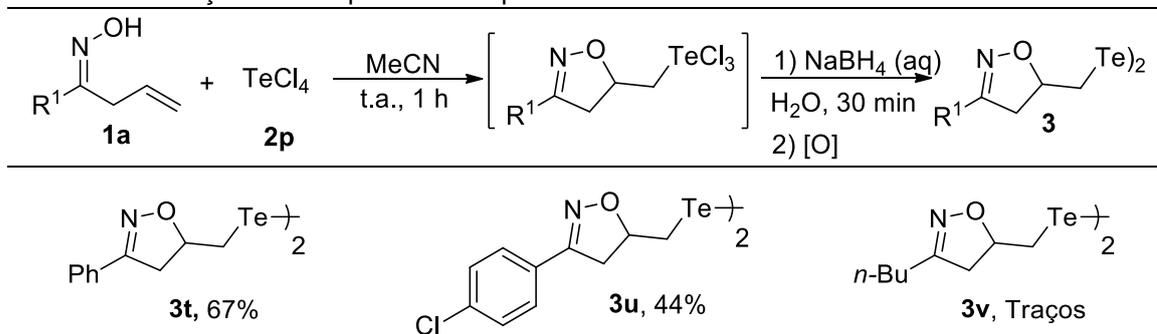
Ao realizar a variação das oximas, é possível observar que grupamentos retiradores de elétrons apresentam um menor rendimento reacional, como em **3p** e **3q**. Este efeito é mais pronunciado quando o grupamento cloro está contido no anel, 48%. Onde o motivo se dá pelo maior efeito indutivo do átomo de cloro que acaba desativando o anel aromático e diminuindo a nucleofilicidade da oxima.

Já quando o grupamento bromo está contido no anel é possível observar um menor decréscimo no rendimento, 70%, indicando que o efeito doador por

ressonância do bromo é mais sensível que o efeito retirador indutivo. Isso é observado quando um grupamento metoxila está contido no anel da isoxazolina **3r**, onde o efeito doador de elétrons por ressonância aumenta a nucleofilicidade da oxima gerando um maior rendimento, 77%. Quando uma oxima alquílica foi utilizada apenas traços do produto **3s** foi obtido.

De forma intuitiva outro eletrófilo de telúrio foi utilizado, o tetracloreto de telúrio. Porém, devido à alta instabilidade do tricloreto de telúrio gerado na ciclização ele foi transformado em ditelureto de diisoxazolina utilizando uma metodologia previamente descrita.<sup>37</sup>

**Tabela 4.** Variação do escopo reacional para diteluretos de isoxazolinas.



<sup>a</sup> As reações foram realizadas utilizando a oxima β,γ-insaturada (0,5 mmol), tetracloreto de telúrio (1,2 equivalente) em acetonitrila (0,5 mL). Os rendimentos foram determinados pela metodologia descrita anteriormente.

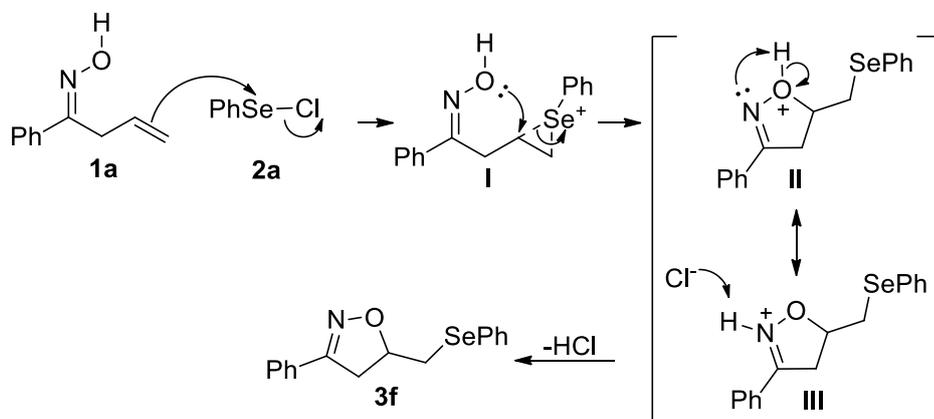
A ciclização utilizando o tetracloreto de telúrio com a redução *in situ* apresentou um ótimo rendimento de 67% **3t** quando a oxima contendo o grupamento fenila foi utilizado. Visando verificar esse protocolo uma oxima contendo cloro na posição *para* do anel foi utilizada, porém, um menor rendimento foi obtido **3u** devido ao efeito elétron retirador, que diminui a nucleofilicidade da oxima. Ao utilizar uma oxima alquílica o mesmo resultado que os exemplos anteriores foram obtidos apenas traços do produto **3v**.

A confirmação do ditelureto foi feita utilizando massas de alta resolução. Cabe ressaltar que o produto formado é um diastereoisômero, e não foi possível determinar a proporção formado.

<sup>37</sup> Chieffi, A.; Menezes, P. H.; Comasseto, J.V. *Organometallics* **1997**, 16, 809.

### 3. 3. Proposta mecanística

A partir dos resultados obtidos e do que foi descrito na dissertação até o momento uma proposta de mecanismo para a calcogenação eletrofílica de oximas  $\beta,\gamma$  é apresentada (Esquema 42).



**Esquema 42.** Mecanismo para ciclização eletrofílica de oximas.

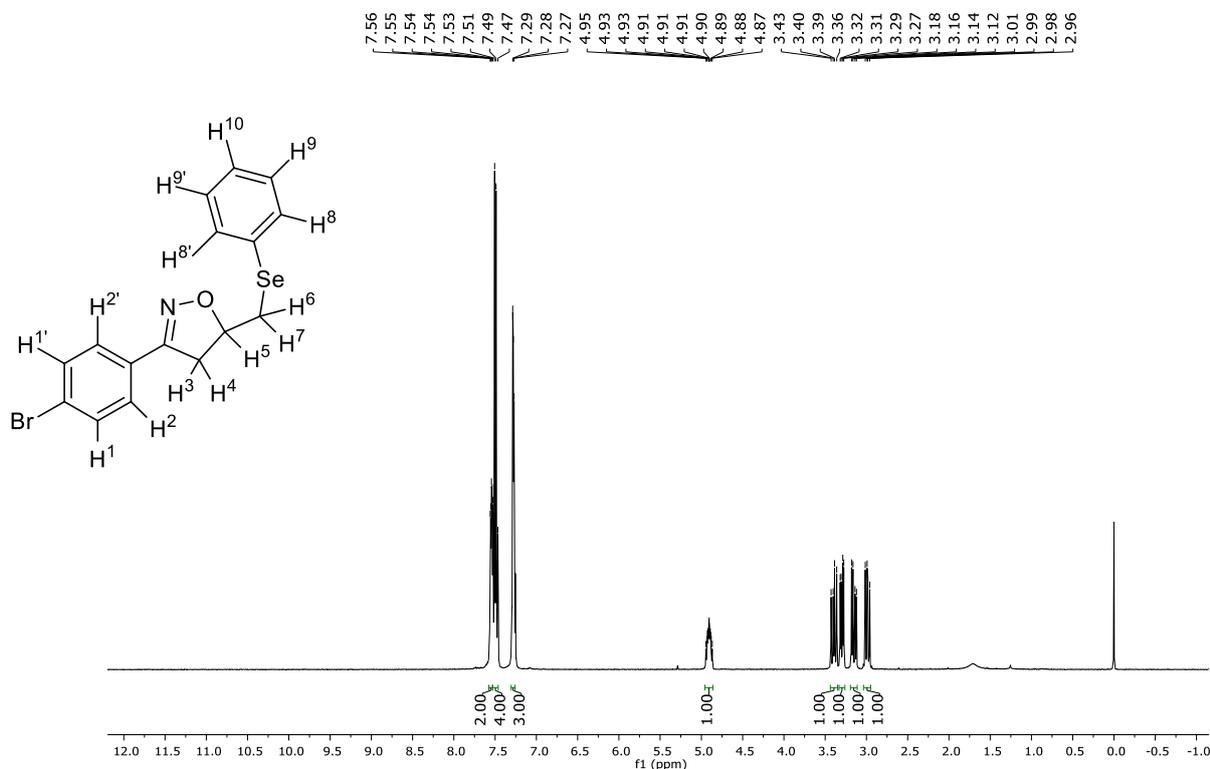
Inicialmente a partir da oxima **1a** e do cloreto de fenil selênio **2a** ocorre a formação do íon intermediário **I** liberando cloreto. Em seguida, através do ataque dos pares de elétrons do oxigênio da oxima ocorre a abertura do anel do selênio fechando o anel da oxima, levando a formação do intermediário **II** que apresenta ressonância com **III**. Devido a uma maior acidez do íon íminio acredita-se que a captura do hidrogênio pelo íon cloreto ocorre depois da formação do ciclo e não prévio ao ataque da oxima. Assim, após a ciclização e captura do hidrogênio ocorre a formação do produto **3f**.

### 3. 4. Apresentação e discussão dos dados espectrais

Para todos os produtos descritos nas Tabelas 2, 3 e 4 foram realizadas análises de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN  $^1\text{H}$ ) e de carbono-13 (RMN  $^{13}\text{C}$ ), através das quais foi possível determinar com certeza as estruturas dos produtos obtidos. Para os compostos inéditos, análises de espectrometria de massas de alta resolução (HRMS, do inglês *High Resolution Mass Spectrometry*) foram realizadas. Para fins de discussão da estratégia utilizada para caracterização dos compostos através dos espectros de RMN, elegemos três compostos, **3b**, **3l** e **3t** para serem discutidos. Com o intuito de atribuir com segurança os átomos de carbono, a técnica heteronuclear (HMBC, do inglês *Heteronuclear Multiple Bond Correlation*) foi utilizada para os compostos **3b** e **3l**.

### 3. 4. 1. Análise dos espectros de RMN $^1\text{H}$ , $^{13}\text{C}$ e HMBC da 3-(4-bromofenil)-5-[(fenilselanyl)metil]-4,5-diidroisoxazolina **3b**

Um sinal característico dos espectros de RMN  $^1\text{H}$  das isoxazolininas é o multipeto entre 4,87 e 4,95 (1 hidrogênio), devido a  $\text{H}^5$ , que acopla com 4 hidrogênios distantes três ligações ( $\text{H}^3$ ,  $\text{H}^4$ ,  $\text{H}^6$  e  $\text{H}^7$ ). Analisando o espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **3b** (Figura 3), pode-se observar em 2,96 e 3,43 ppm os hidrogênios alquílicos  $\text{H}^3$ ,  $\text{H}^4$ ,  $\text{H}^6$  e  $\text{H}^7$ , vizinhos ao hidrogênio do centro assimétrico,  $\text{H}^5$ , que está entre 4,87 e 4,95 ppm. O restante dos hidrogênios, pertencentes aos anéis aromáticos, se encontram na região entre 7,27 e 7,56 ppm (Figura 4).

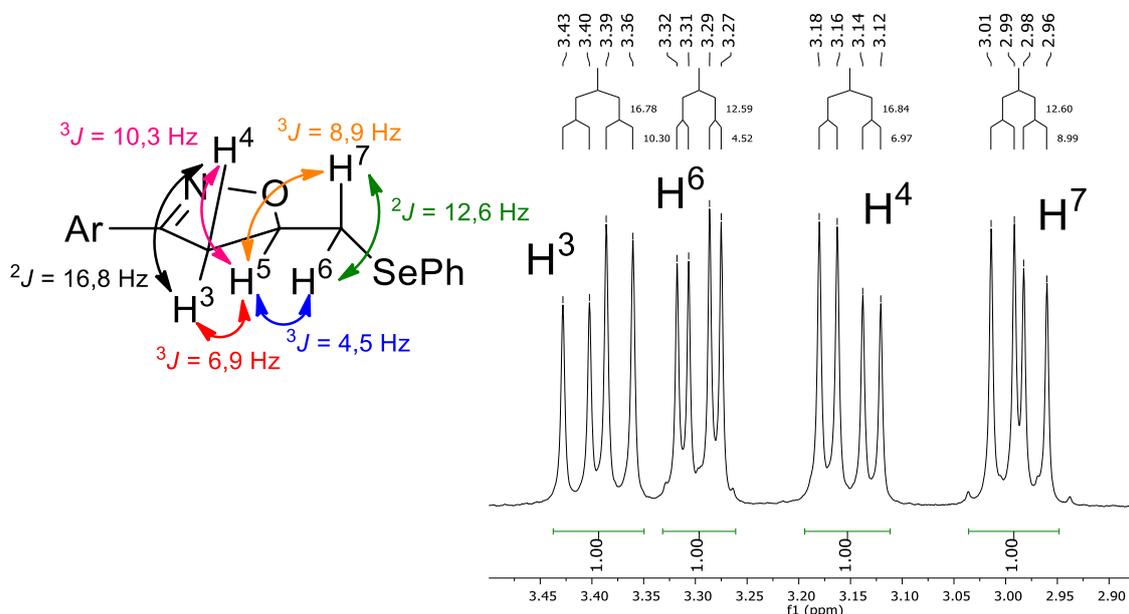


**Figura 4.** Espectro de ressonância magnética nuclear de 400 MHz de hidrogênio do **3b**;  $\text{CDCl}_3$ , temperatura ambiente.

De forma a facilitar a visualização, foi feita uma ampliação da região dos hidrogênios alquílicos (Figura 5). Devido aos hidrogênios vizinhos a  $\text{H}^5$  serem diastereotópicos, os sinais observados são todos independentes, ou seja, acoplam com o  $\text{H}^5$  e entre si.

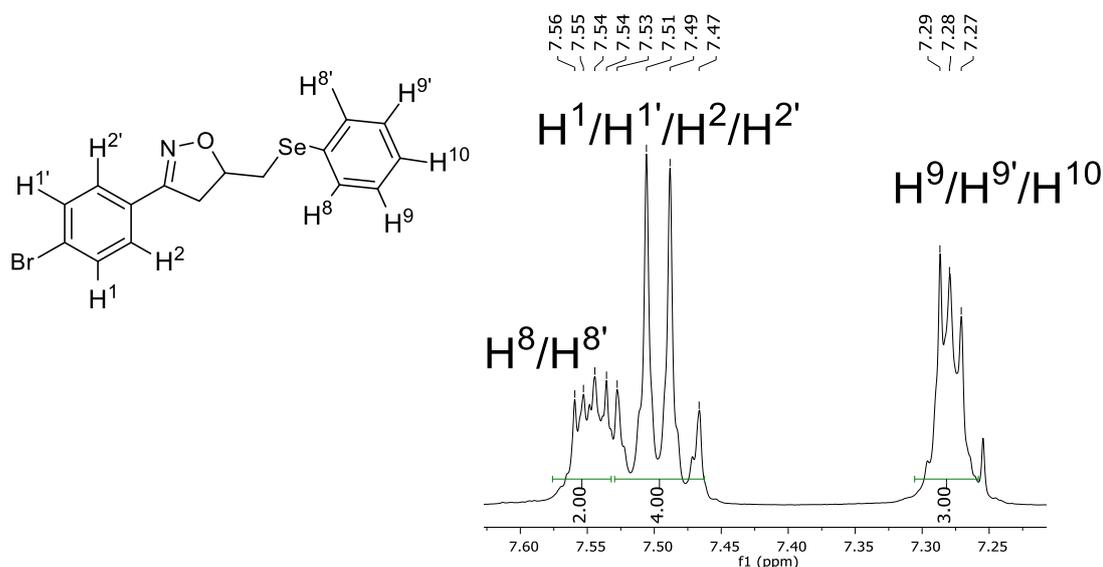
Ao analisar os sinais e as constantes de acoplamento, é possível observar diferentes valores de constantes de acoplamento ( $J$ ) para cada duplo-dublete (Figura 5). Como pode ser observado,  $\text{H}^7$  aparece como um duplo-dublete em 2,99 ppm, devido ao acoplamento com  $\text{H}^6$  ( $^2J = 12,6$  Hz) e com  $\text{H}^5$  ( $^3J = 4,5$  Hz). O hidrogênio  $\text{H}^4$  aparece em seguida também como um duplo-dublete, em 3,15 ppm, devido ao

acoplamento com H<sup>3</sup> ( $^2J = 16,8$  Hz) e com H<sup>5</sup> ( $^3J = 10,3$  Hz). Em 3,30ppm aparece outro duplo-dublete, referente a H<sup>6</sup>, que acopla com H<sup>7</sup> ( $^2J = 12,6$  Hz) e H<sup>5</sup> ( $^3J = 8,9$  Hz). Finalmente, há um quarto duplo-dublete em 3,40 ppm, referente a H<sup>3</sup>, que acopla com H<sup>4</sup> ( $^2J = 16,8$  Hz) e com H<sup>5</sup> ( $^3J = 6,9$  Hz).



**Figura 5.** Ampliação da região alifática do RMN <sup>1</sup>H do composto **3b**.

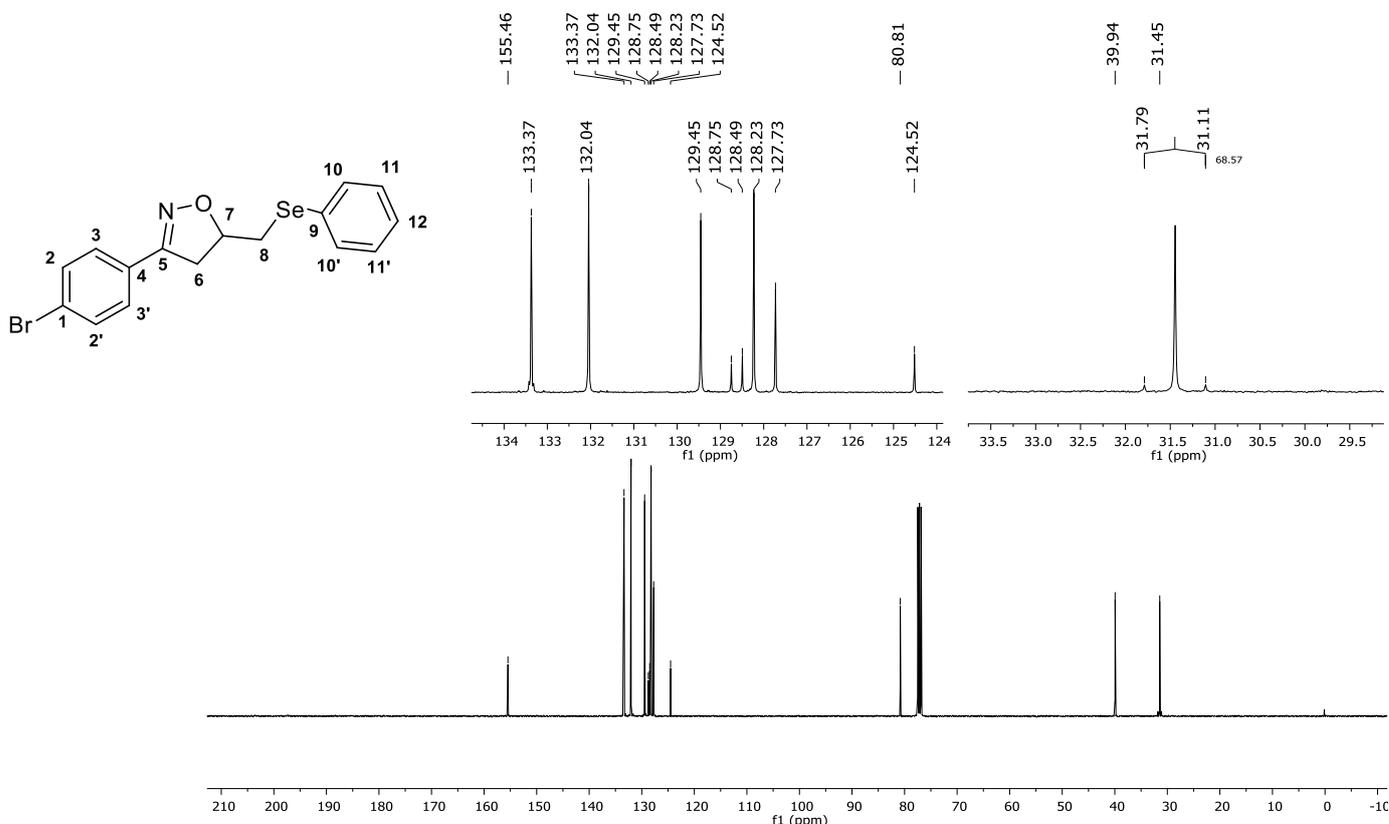
Os hidrogênios ligados ao carbono  $\alpha$  ao selênio (H<sup>6</sup> e H<sup>7</sup>) podem ser distinguidos daqueles do carbono  $\alpha$ -imínico (H<sup>3</sup> e H<sup>4</sup>) pela observação dos picos satélites referentes ao acoplamento Se-H em H<sup>6</sup> e H<sup>7</sup>. Através da constante de acoplamento também é possível atribuir os sinais referentes a cada hidrogênio. A diferença de deslocamento químico está relacionada com o ângulo entre os hidrogênios e o centro imínico.



**Figura 6.** Ampliação da região aromática de **3b**.

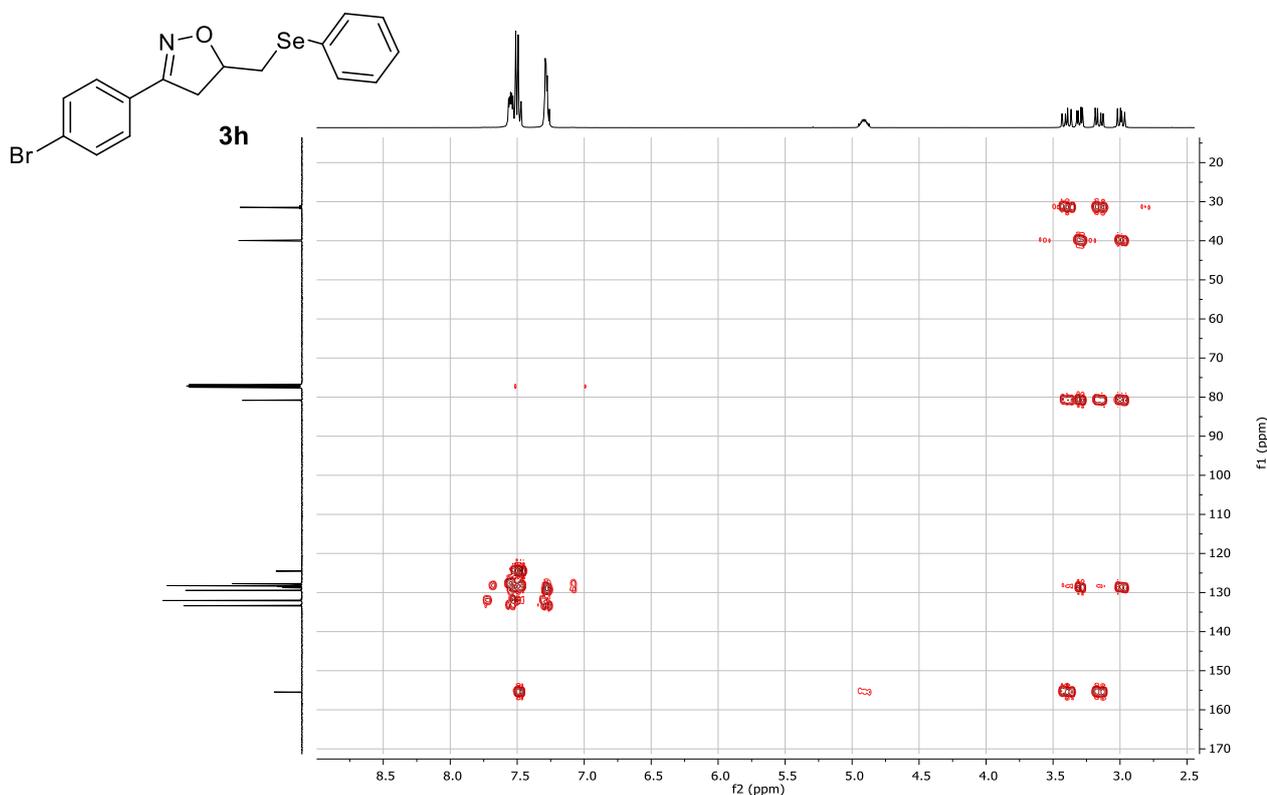
Ao observar os demais sinais do espectro (Figura 6), região aromática, é possível observar 3 multipletos na região entre 7,27 ppm e 7,5 ppm. Com integrais relativas a 3, 4 e 2 H, referentes aos hidrogênios de ambos os anéis aromáticos. Na região entre 7,27 e 7,29 ppm estão os hidrogênios H<sup>9</sup>, H<sup>9'</sup> e H<sup>10</sup>. O multipletto entre 7,47 e 7,53 ppm é referente aos hidrogênios H<sup>2</sup>, H<sup>2'</sup>, H<sup>1</sup> e H<sup>1'</sup> do anel do brometo. Finalmente, entre 7,53 e 7,56 está o multipletto devido aos hidrogênios H<sup>8</sup> e H<sup>8'</sup>, totalizando assim todos os 14 átomos de hidrogênio da molécula.

Analisando o espectro de <sup>13</sup>C (Figura 7), é possível observar 12 sinais. Os 3 sinais em campo mais alto são referentes aos carbonos alquílicos da molécula, sendo que o carbono vizinho ao selênio aparece em 31,4 ppm, que se sobrepõe a um dubleto devido ao acoplamento Se-C (<sup>1</sup>J = 68,6 Hz). O carbono α-imínico C-6 aparece em 39,9 ppm, enquanto que em 80,8 ppm encontra-se o carbono C-7, que está mais desblindado em relação aos primeiros, devido ao efeito do átomo de oxigênio vizinho a ele. O carbono mais desblindado, em 155,5 ppm, é o carbono C-5 ligado ao nitrogênio da isoxazolina.



**Figura 7.** Espectro de ressonância magnética nuclear de 100 MHz de carbono do **3b**; CDCl<sub>3</sub>, temperatura ambiente.

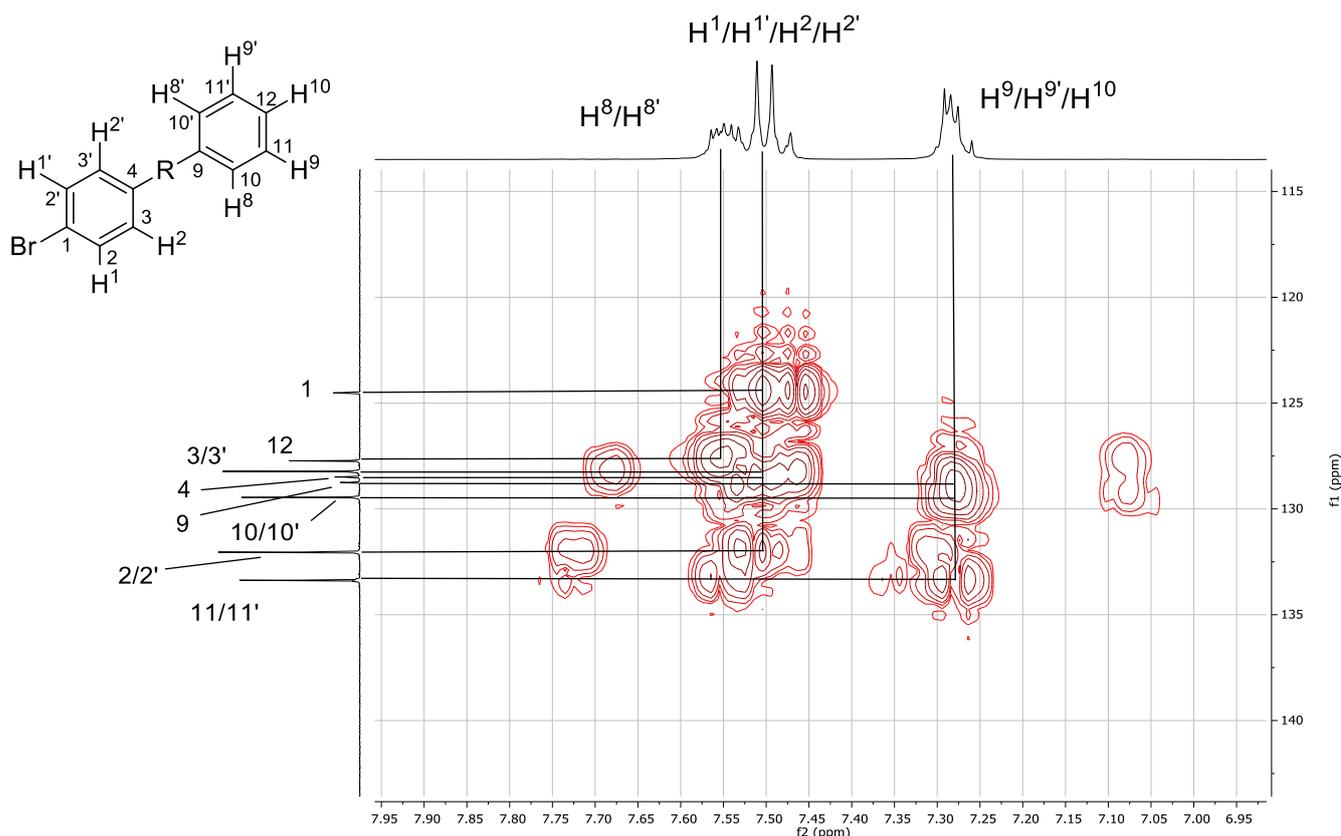
O restante dos sinais no espectro são devidos aos carbonos aromáticos. Para a atribuição dos carbonos aromáticos, foi coletado um espectro HMBC, que mostra uma correlação C-H de longa distância, de 3 a 4 ligações. Esta técnica permite correlacionar o hidrogênio que interage com o núcleo de carbono distante de 3 a 4 ligações (Figura 8). Assim, pode-se observar uma correlação do carbono ligado ao selênio C-8 com os hidrogênios H<sup>3</sup> e H<sup>4</sup>, que estão a uma distância de 3 ligações; porém, não existe interação entre C-8 e H<sup>5</sup>, mesmo que se encontrem a 2 ligações de distância. Essa interação também existe entre o carbono  $\alpha$ -imínico C-6, e os hidrogênios H<sup>6</sup> e H<sup>7</sup>, ligados a C-8. O único carbono que apresenta interação com o H<sup>5</sup> é o carbono imínico da isoxazolina, que está a 3 ligações de distância. Este carbono também apresenta correlação de 4 ligações com os hidrogênios H<sup>6</sup> e H<sup>7</sup>, ligados a C-8.



**Figura 8.** Correlações C-H de 3 e 4 ligações do composto **3b**; CDCl<sub>3</sub>, temperatura ambiente.

Devido a uma grande quantidade de interações entre os carbonos e hidrogênios aromáticos, foi feita uma ampliação desta região (Figura 9). Pode-se observar a correlação existente entre o carbono em 124,5 ppm e os hidrogênios H<sup>1</sup>/H<sup>1</sup> ou H<sup>2</sup>/H<sup>2</sup>. Devido ao deslocamento do carbono e à correlação observada, pode-se atribuir este sinal em 124,5 ppm ao carbono C-1, ligado ao bromo. Já o sinal em 127,7 ppm apresenta uma correlação com os hidrogênios H<sup>8</sup> e H<sup>8</sup>. Devido à esta correlação

de 3 ligações, pode-se atribuir este sinal a C-12. O próximo carbono, devido sua altura, correlação e deslocamento químico seria o 3 e 3'. Em sequência se encontra o outro carbono quaternário do anel aromático do brometo, o carbono 4 que apresenta uma correlação com os hidrogênios H<sup>1</sup>/H<sup>1'</sup> ou H<sup>2</sup>/H<sup>2'</sup>. O próximo carbono seria o último quaternário ligado diretamente ao selênio, devido a correlação com os 2 hidrogênios do anel, H<sup>9</sup> e H<sup>9'</sup>.

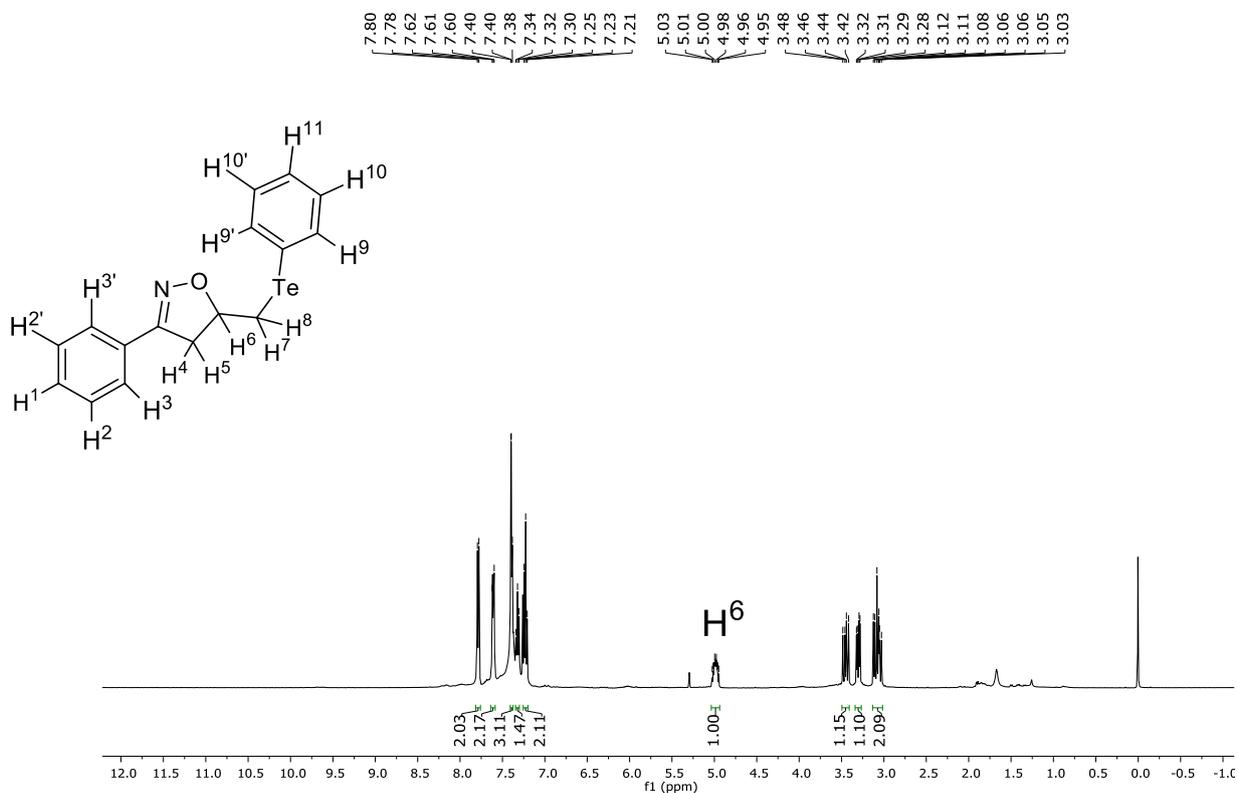


**Figura 9.** Ampliação da região aromática do espectro HMBC do composto **3b**.

O sinal em 129,4 ppm apresenta uma correlação com o hidrogênio H<sup>10</sup> e, portanto, é devido a C-10 e C-10'. Estes carbonos se diferem de C-11 e C-11' por apresentar apenas uma correlação, enquanto que os segundos apresentam duas correlações no mesmo carbono, com H<sup>9</sup> e o H<sup>9'</sup>. Por fim, em 132,0 ppm temos o sinal devido a C2 e C-2', que apresenta uma correlação com os hidrogênios H<sup>2</sup> e o H<sup>2'</sup>, do anel contendo bromo.

### 3. 4. 2. Análise dos espectros de RMN $^1\text{H}$ , $^{13}\text{C}$ e HMBC da 3-fenil-5-[(feniltellanil)metil]-4,5-diidroisoxazolina **3I**

O espectro de RMN de hidrogênio do composto **3I** (Figura 10) apresenta o mesmo padrão de sinais de seu análogo de selênio **3b**, analisado anteriormente.

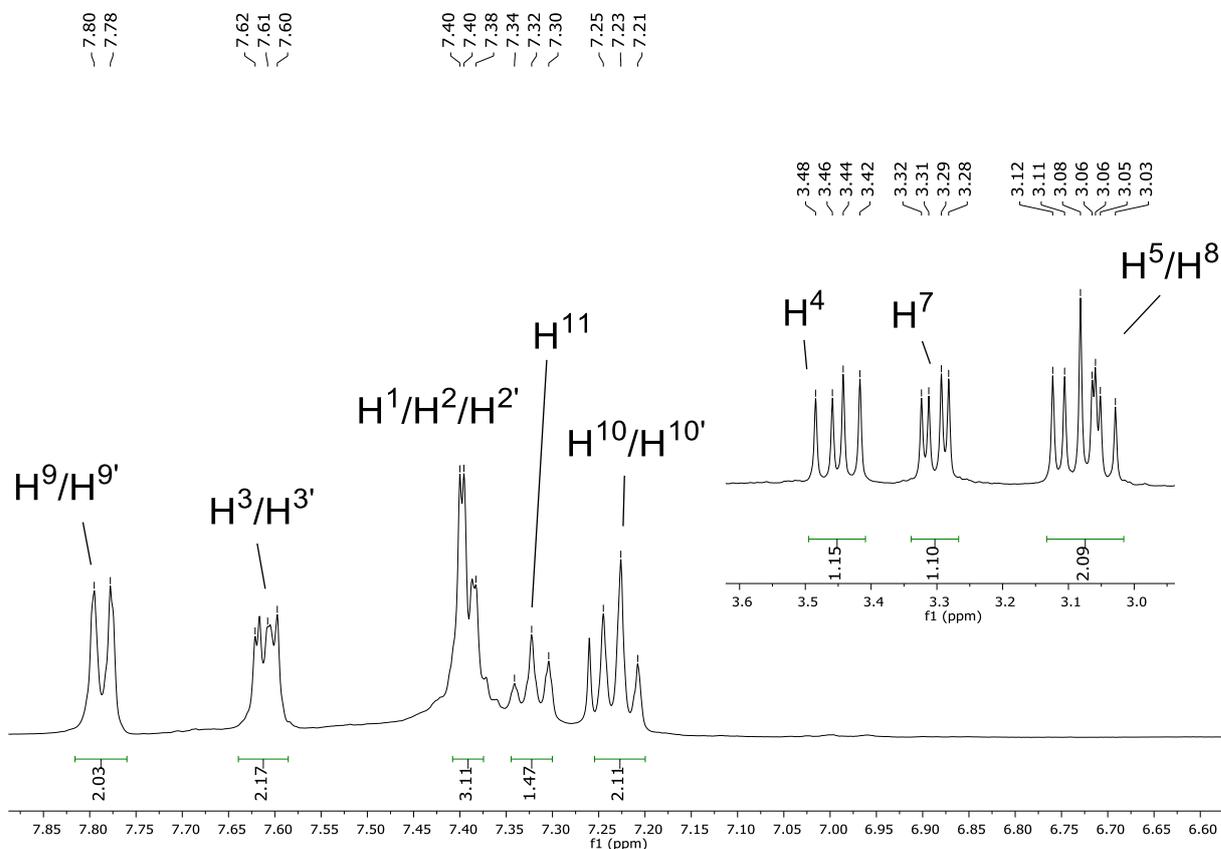


**Figura 10.** Espectro de ressonância magnética nuclear de 400 MHz de hidrogênio do **3I**;  $\text{CDCl}_3$ , temperatura ambiente.

Para uma melhor identificação dos hidrogênios aromáticos e alquílicos uma ampliação do espectro foi realizada (Figura 11). Na região dos hidrogênios alquílicos é possível observar um duplo dubleto em 3,06 ppm ( $^2J = 9,0$  e  $^3J = 12,1$  Hz) referente ao hidrogênio H<sup>8</sup> relativo a 2 hidrogênios e possui constantes de acoplamento similares às observadas anteriormente para o composto contendo selênio. Entre 3,05 e 3,12 ppm, referente aos hidrogênios H<sup>5</sup>. O segundo duplo dubleto aparece em 3,09 ppm ( $^2J = 16,8,0$  e  $^3J = 7,2$  Hz) é referente ao H<sup>5</sup>. O duplo dubleto em 3,30 ppm ( $^2J = 4,5$  e  $^3J = 12,1$  Hz) é devido a H<sup>7</sup>. O último duplo-dubleto dessa região aparece em 3,45 ppm e possui constantes de acoplamento  $^2J = 10,19$  Hz e  $^3J = 16,78$  Hz e é devido a H<sup>4</sup>. Logo após na região de 4,95 a 5,03 encontra-se o multipletto relativo ao hidrogênio H<sup>6</sup>, ligado ao centro assimétrico.

Seguindo para os hidrogênios aromáticos, é possível observar sinais na região entre 7,21 e 7,79 ppm, onde 5 multipletos são observados. Entre 7,21 e 7,25 ppm há

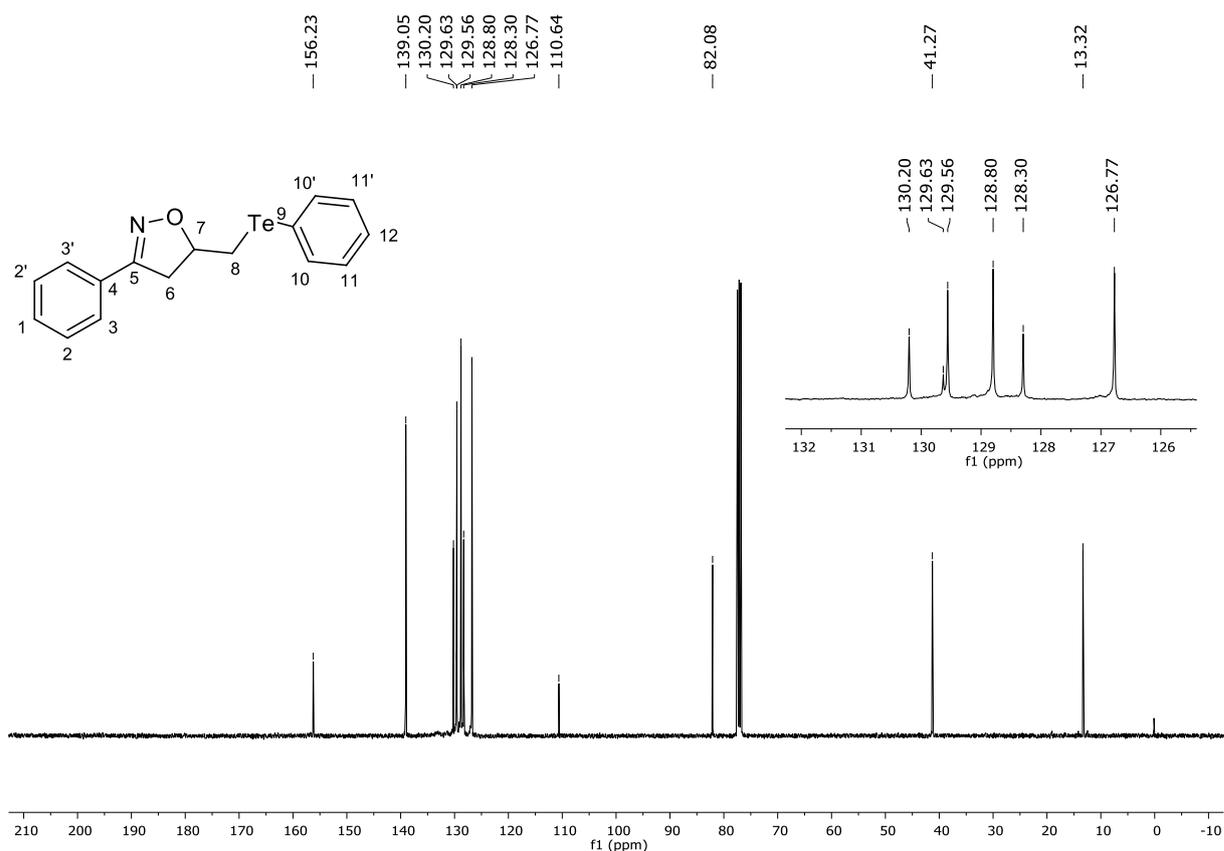
um multipeto com integral relativa a 2 hidrogênios, H<sup>10</sup> e H<sup>10'</sup>, conectados ao anel aromático do átomo de telúrio. Em seguida, encontra-se outro multipeto (1 H) entre 7,30 e 7,34 ppm, referente ao hidrogênio H<sup>11</sup>.



**Figura 11.** Ampliação da região alquílica e aromática do RMN <sup>1</sup>H do composto **3I**.

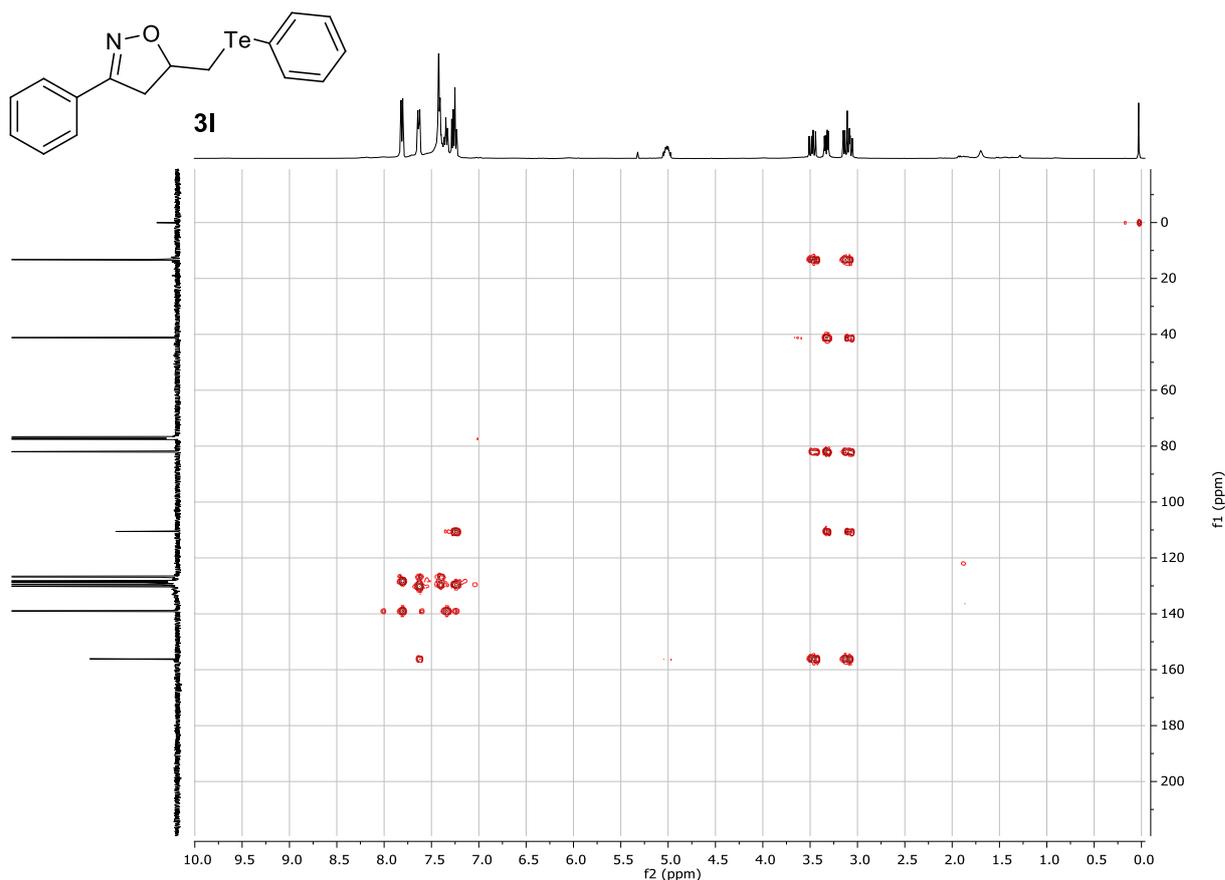
O multipeto entre 7,38 e 7,40 ppm é referente aos 3 hidrogênios mais blindados do anel aromático da isoxazolina, H<sup>1</sup>, H<sup>2</sup> e H<sup>2'</sup>. Entre 7,60 e 7,62 ppm é possível observar um sinal com integral relativa a 2 H referente aos demais átomos de hidrogênio do anel aromático da isoxazolina, H<sup>3</sup> e H<sup>3'</sup>. Por fim, o multipeto entre 7,78 e 7,79 ppm é referente H<sup>9</sup> e H<sup>9'</sup>, do anel aromático contendo telúrio.

Ao analisar o espectro de carbono-13 (Figura 12), é possível observar 12 sinais relativos aos carbonos da molécula. O primeiro sinal, em 13,3 ppm, é proveniente do átomo de carbono C-8, ligado diretamente ao átomo de telúrio. O efeito da anisotropia diamagnética exercida pelo átomo de telúrio, causa um deslocamento do sinal para campo mais alto.



**Figura 12.** Espectro de ressonância magnética nuclear de 100 MHz de carbono do **3i**; CDCl<sub>3</sub>, temperatura ambiente.

Além disso, há um dubleto que se sobrepõe ao sinal do carbono em 13,3 ppm, fruto do acoplamento deste com o átomo de telúrio ( $^1J_{C-Te} = 173,08$  Hz). O seguinte sinal é referente a C-6, vizinho ao carbono imínico, com um deslocamento de 41,3 ppm. O carbono C-7 aparece em 82,1 ppm, enquanto que o carbono imínico C-5 da isoxazolina apresenta deslocamento químico de 156,2 ppm. Uma estratégia similar àquela utilizada para o composto contendo selênio **3b**, isto é, o uso da técnica HMBC, que permite observar a correlação de hidrogênio e carbono entre 3-4 ligações, foi adotada para atribuir os sinais restantes (Figura 13).



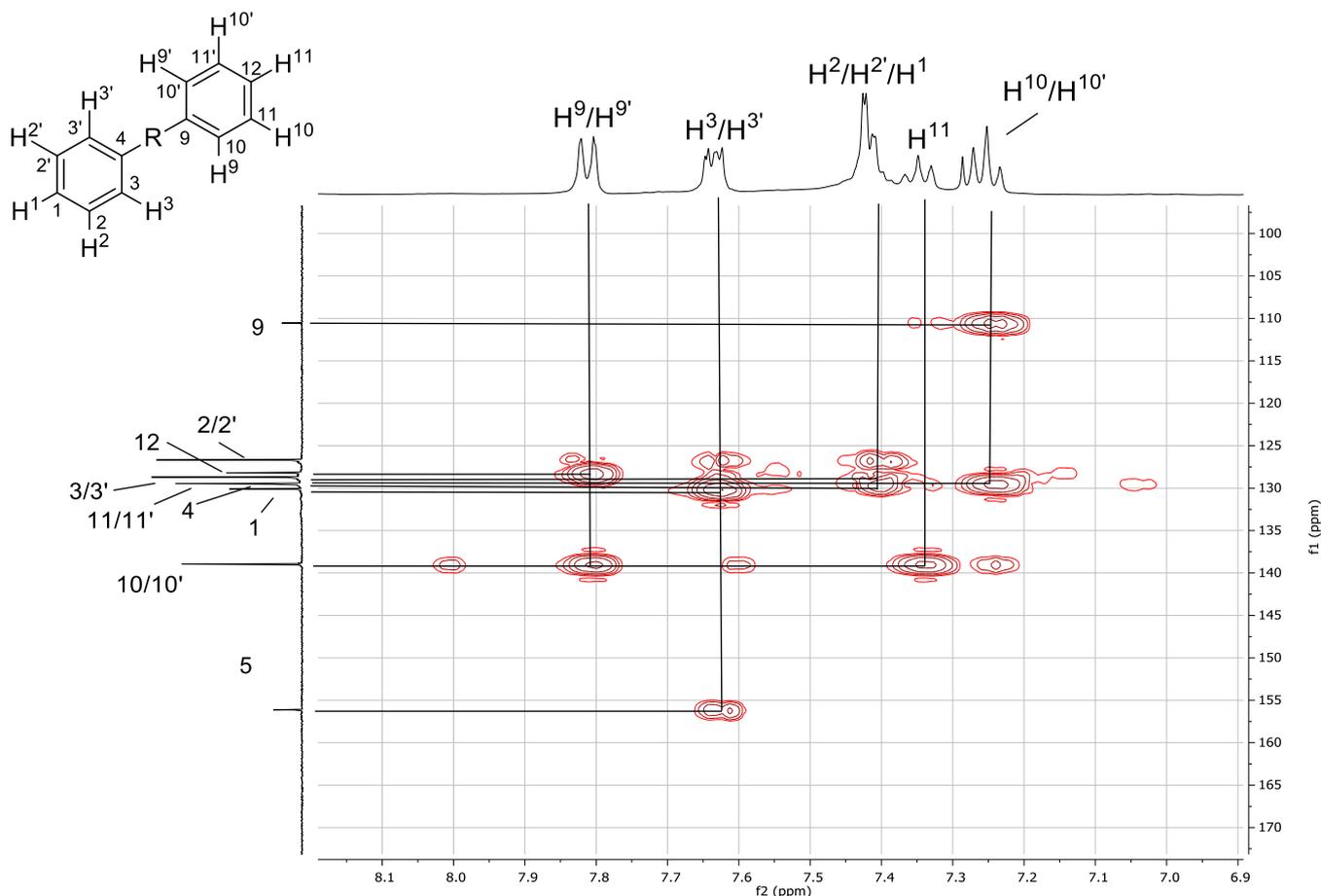
**Figura 13** Correlações C-H de 3 e 4 ligações do composto **3I**; CDCl<sub>3</sub>, temperatura ambiente.

No espectro HMBC é possível observar correlações similares às do composto **3b**. Porém, devido ao deslocamento do carbono vizinho ao átomo de telúrio, uma correlação mais explícita é observada. O átomo de carbono C-8 (13,3 ppm) possui correlação com os hidrogênios H<sup>4</sup> (3.45 ppm) e H<sup>5</sup> (3.09 ppm), enquanto que C-6 (41,3 ppm) correlaciona com H<sup>7</sup> e H<sup>8</sup> (Figura 13).

O hidrogênio H<sup>6</sup> não apresenta nenhuma correlação; porém, o carbono ao qual ele está ligado (C-7) apresenta correlação com todos os outros hidrogênios alquílicos. Uma correlação de quatro ligações é observada entre o carbono imínico C-5 e os hidrogênios H<sup>7</sup> e H<sup>8</sup>. Em uma correlação de 3 ligações, C-5 também interage com os hidrogênios H<sup>3</sup> e H<sup>3'</sup>. Outra correlação interessante é a que ocorre entre C-9, ligado diretamente ao telúrio no anel aromático e os hidrogênios H<sup>7</sup> e H<sup>8</sup>. Esta correlação, somada àquela observada com os hidrogênios aromáticos H<sup>10</sup> e H<sup>10'</sup>, não deixa dúvidas de que o sinal em 110,6 ppm é devido ao carbono quaternário C-9.

Uma ampliação da região dos aromáticos foi realizada de forma a facilitar a atribuição e descrição dos demais sinais (Figura 14). A primeira correlação observada é entre os carbonos C-2 e C-2' (126.8 ppm) e os hidrogênios H<sup>2</sup> e H<sup>2'</sup> ou H<sup>1</sup>, do anel

aromático da isoxazolina. Como C-3 e C-3' (128.8 ppm) também apresentam correlações com esses hidrogênios, esta técnica dificulta a diferenciação entre eles. Porém, efeitos eletrônicos do átomo de telúrio sobre o carbono, indicam que os mais blindados seriam o C-2 e C2' e os mais desblindados, C-3 e C-3'.



**Figura 14.** Ampliação da região aromática do espectro HMBC do composto 3I.

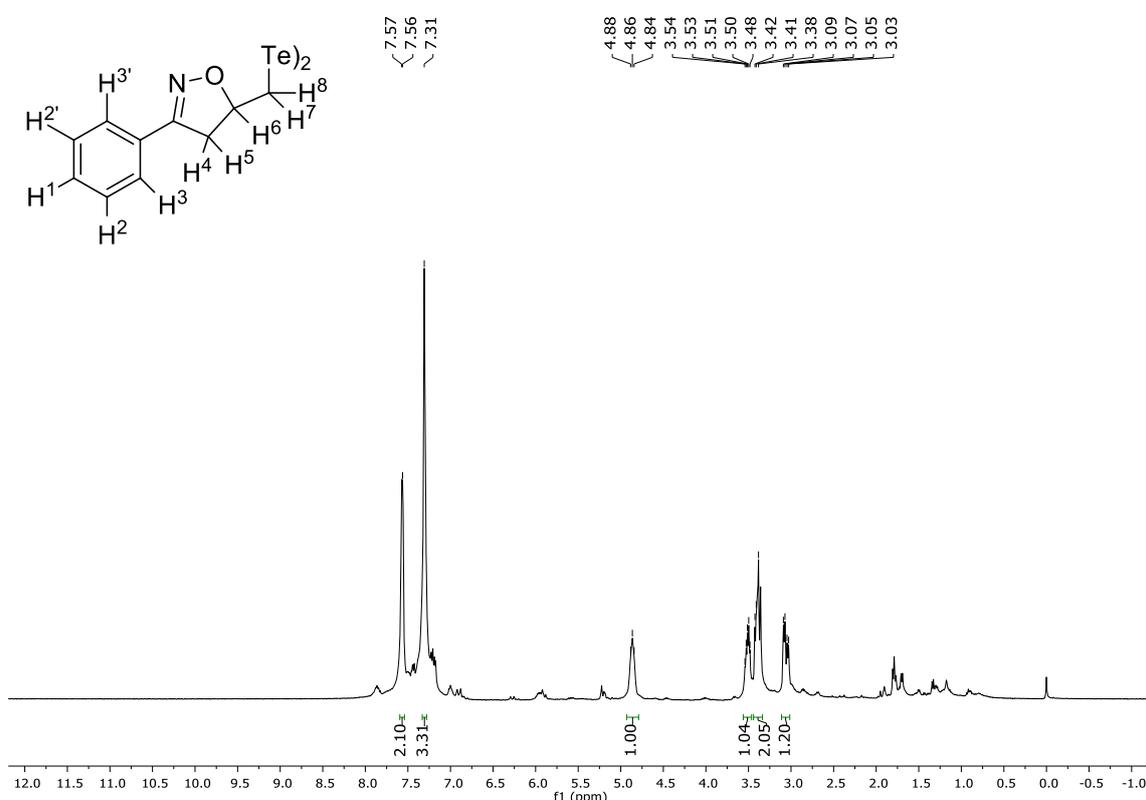
O carbono C-12, do anel contendo telúrio, aparece em 128,3 ppm e apresenta correlação somente com os hidrogênios H<sup>9</sup> e H<sup>9'</sup>. Como mencionado há pouco o sinal seguinte, em 128.8 ppm é devido aos carbonos C-3 e C-3', que correlacionam com os hidrogênios aromáticos do anel da isoxazolina. O pico em 129,56 ppm apresenta uma correlação com os hidrogênios H<sup>10</sup>/H<sup>10'</sup>, sendo, portanto, devido a C-11, do anel aromático contendo telúrio. Um sinal muito próximo, em 129,63 ppm, apresenta uma correlação apenas com os hidrogênios H<sup>2</sup>/H<sup>2'</sup> implicando que este pico é devido ao último carbono quaternário presente no anel da isoxazolina, C- 4.

O pico em 130,2 ppm apresenta correlação de 3 ligações somente com os hidrogênios H<sup>3</sup>/H<sup>3'</sup>, sendo referente a C-1, do anel aromático da isoxazolina. Em 139,0

ppm há o sinal proveniente do carbono C-10, do anel contendo telúrio, que faz correlação com os hidrogênios H<sup>11</sup> e H<sup>9</sup>/H<sup>9'</sup>.

### 3. 4. 3. Análise dos espectros de RMN $^1\text{H}$ e $^{13}\text{C}$ do ditelureto de bis(3-fenil-5-metil)-4,5-diidroisoxazol-5-ilina **3t**

O espectro de ressonância magnética nuclear de hidrogênio do ditelureto **3t** possui um aspecto parecido com os apresentados anteriormente, porém, a multiplicidade dos sinais não está definida. Esse fato talvez possa ser explicado pela molécula estar em uma mistura de diastereoisômeros, gerando assim mais 2 hidrogênios diastereotópicos, aumentando a complexidade dos sinais de hidrogênio (Figura 15).



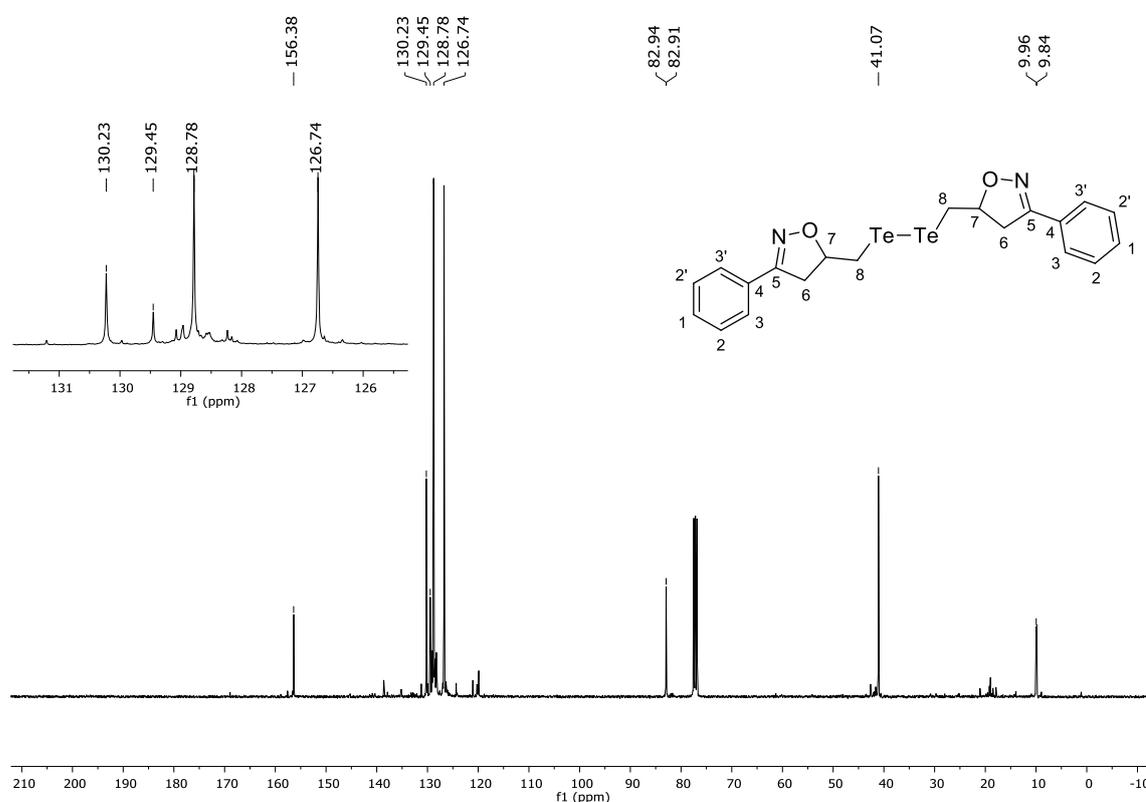
**Figura 15.** Espectro de ressonância magnética nuclear de 400 MHz de hidrogênio do **3t**; CDCl<sub>3</sub>, temperatura ambiente.

Entre 3,03 e 3,09 ppm está um multipletto com integral relativa a 2 hidrogênios, referente a H<sup>8</sup>, mais próximos ao telúrio. Entre 3,38 e 3,42 ppm está outro multipletto (2 H), referente aos hidrogênios H<sup>7</sup> e H<sup>5</sup>. O multipletto mais desblindado é devido aos 2 átomos de hidrogênio H<sup>4</sup> e aparece na região entre 3,48 e 3,53 ppm.

O multipletto entre 4,84 e 4,88 (2 H), bem mais desblindado quando comparado aos discutidos há pouco, é referente aos hidrogênios H<sup>6</sup>, dos dois centros assimétricos da molécula. Na região dos aromáticos, de 7,31 a 7,57 ppm, é possível observar dois multiplettos referentes a 6 e 4 hidrogênios respectivamente, sendo atribuídos aos 10

hidrogênios aromáticos da molécula. Onde H<sup>1</sup>, H<sup>2</sup>/H<sup>2'</sup> seriam os mais desblindados e H<sup>3</sup>/H<sup>3'</sup> os mais blindados.

Ao analisar o espectro de carbono-13, é possível observar 8 sinais relativos aos 20 átomos de carbono da molécula (Figura 16). Os 3 sinais em campo mais alto são referentes aos carbonos alquílicos da molécula. Os mais desblindados são os dois C-8, ligados diretamente a átomos de telúrio, com deslocamento químico de 9,8 e 10,0 ppm. Esse desdobramento se deve ao fato de que a molécula não é simétrica em função da sua geometria e da presença de dois estereocentros. Os dois carbonos C-6 aparecem como um único sinal, em 41,0 ppm. Já os carbonos dos diastereocentros, C-7, se desdobram e aparecem em 82,91 e 82,94 ppm.



**Figura 16.** Espectro de ressonância magnética nuclear de 400 MHz de hidrogênio do **3t**; CDCl<sub>3</sub>, temperatura ambiente.

Na região dos carbonos aromáticos é possível observar 4 sinais, referentes aos 12 átomos de carbono aromáticos da molécula. O primeiro sinal, com deslocamento 126,7 ppm é referente aos carbonos 3 e 3', que são os mais blindados do anel, devido ao efeito provocado pelo carbono imínico. Em 129,8 ppm aparece o sinal referente aos 4 átomos C-2 e C-2'. O sinal de menor intensidade em 129,4 ppm é referente aos carbonos quaternários C-4 do anel aromático da isoxazolina. O sinal em 130,23 ppm

é referente aos carbonos C-1. O sinal mais à esquerda do espectro está em 156,4 ppm e é referente aos dois carbonos imínicos do ciclo isoxazólico.

## **4. Considerações Finais**

## 4. Considerações Finais

Frente aos objetivos propostos no início das atividades do mestrado, que visavam a união do ciclo da isoxazolina com compostos orgânicos de calcogênio, pode-se considerar que os mesmos foram alcançados com sucesso.

Além de ser uma metodologia versátil, ela também pode ser estendida para compostos orgânicos de telúrio, incluindo a síntese de diteluretos inéditos. Esta é a primeira metodologia a abordar a síntese de isoxazolininas contendo átomo de telúrio.

Todos os produtos foram devidamente caracterizados através da técnica de espectroscopia de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN  $^1\text{H}$ ) e carbono-13 (RMN  $^{13}\text{C}$ ), bem como a correlação entre carbono e hidrogênio (HMBC). Espectrometria de massas de alta resolução (EMAR) foi realizada no caso de moléculas inéditas. Juntas, estas técnicas analíticas permitiram a confirmação das estruturas dos produtos preparados.

O trabalho apresentado será enviado para um periódico de alto impacto da área, onde estudos sobre o potencial uso desses compostos de calcogênio como anti-inflamatório estão em andamento. Onde testes preliminares demonstraram uma atividade anti-inflamatória maior que o fármaco comercial celebra.

Ao longo do mestrado participei também de um estágio de 3 meses junto ao grupo do Prof. Nuno Maulide, da Universidade de Viena, Áustria, com recursos daquela universidade.

# **5. Procedimentos Experimentais**

## **5. Procedimentos experimentais**

Neste capítulo serão apresentadas as técnicas utilizadas para caracterizar os produtos obtidos, bem como as metodologias utilizadas na sua preparação e na dos materiais de partida que não foram obtidos comercialmente.

### **5. 1. Materiais e Métodos**

#### **5. 1. 1. Cromatografia em camada delgada (CCD)**

As placas utilizadas na técnica de cromatografia em camada delgada (CCD) foram obtidas comercialmente (sílica G/UV254, 0,20 mm). Como eluente, foram utilizadas soluções de hexano/acetato de etila em diferentes proporções. Foram utilizados I<sub>2</sub>, luz ultravioleta e solução ácida contendo vanilina como agentes para a revelação.

#### **5. 1. 2. Coluna cromatográfica**

A purificação dos compostos foi realizada através de coluna cromatográfica, utilizando sílica gel 40-a 63 µm (230-400 mesh) – Merck e, como eluente foram utilizados hexano e soluções de hexano/acetato de etila em diferentes proporções.

#### **5. 1. 3. Cromatografia Gasosa**

A pureza de alguns materiais de partida, bem como dos produtos foram analisados através de um cromatógrafo a gás GC-2014 Shimadzu, equipado com um detector de ionização por chama.

#### **5. 1. 4. Ponto de fusão**

Os valores de ponto de fusão (P.F.) foram determinados por um equipamento Marte, modelo PFD III com uma precisão de 0,1 °C.

#### **5. 1. 5. Ressonância magnética nuclear (RMN)**

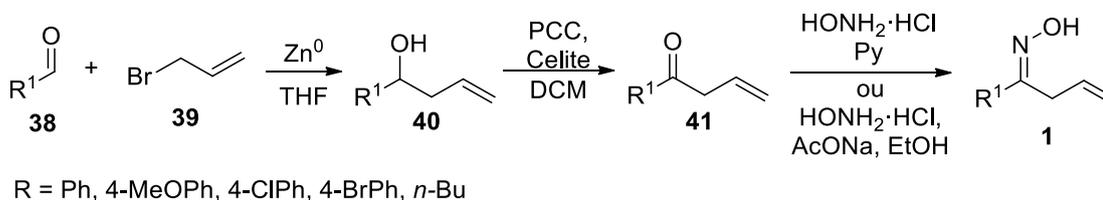
Os espectros de RMN <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C foram obtidos em um espectrômetro Bruker DPX 400 MHz (CIA-FURG), operando em uma frequência de 400 MHz para hidrogênio e 125 MHz para carbono ou Bruker DPX 300 MHz (UCS), operando à frequência de 300 MHz para hidrogênio e 100 MHz para carbono. Os deslocamentos químicos (δ) estão descritos em partes por milhão (ppm), em relação ao clorofórmio deuterado ou tetrametilsilano (TMS, utilizado como padrão interno nos espectros de RMN <sup>1</sup>H) e CDCl<sub>3</sub> (para os espectros de RMN <sup>13</sup>C). A multiplicidade dos sinais está destacada

entre parênteses (singleto = s, dubleto = d, dubleto de dubletos = dd, dubleto de tripletos = dt, duplo duplo dubleto = ddd, tripleto = t, quarteto = qua, quinteto = qui, sexteto = sex, multipletto = m e singleto largo = bs), o número de hidrogênios foi determinado pela integral relativa e as constantes de acoplamento ( $J$ ), expressas em Hertz (Hz).

## 5. 2. Procedimentos Gerais

### 5. 2. 1. Procedimento geral para a síntese de oximas $\beta,\gamma$ -insaturadas 1

A síntese das oximas foi feita seguindo procedimentos descritos na literatura, com algumas modificações.<sup>38</sup> Para a síntese da oxima **1a**, contendo somente o grupamento fenila, a escala utilizada foi de 50 mmol. As demais oximas foram preparadas em uma escala de 10 mmol.



**Esquema 43.** Síntese de oximas  $\beta,\gamma$ -insaturadas.

Em um balão de 250 mL sobre atmosfera inerte de argônio contendo uma suspensão de zinco em pó (70 mmol) em THF (20 mL), brometo de alila (5 mmol) foi adicionado à temperatura ambiente. Após o início de uma reação exotérmica, uma mistura de brometo de alila (55 mmol) e benzaldeído (50 mmol) em THF (50 mL) foi adicionada gota-a-gota. A mistura foi agitada vigorosamente por 10 h à temperatura ambiente. Em seguida, uma solução 1M de HCl foi usada para realizar o *quench* reacional (50 mL). A mistura foi extraída com uma mistura de acetato de etila e hexano (1:1). A fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio seco, filtrada e concentrada em pressão reduzida.

O resíduo obtido foi dissolvido em diclorometano (70 mL) em um balão de 250 mL de uma boca e Celite<sup>®</sup> foi adicionada (0,25 g/mmol de álcool **40**). PCC (65 mmol) foi adicionado em diversas porções a 0 °C. Após a adição do PCC, a mistura foi agitada vigorosamente à temperatura ambiente por cerca de 6 horas. A mistura foi então diluída em diclorometano (100 mL) e filtrada utilizando um funil de vidro

<sup>38</sup> (a) Liu, Y.; Ao, J.; Paladhi, S.; Song, C. E.; Yan, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 16486. (b) Zhang, X.; Xiao, Z.; Zhuang, Y.; Wang, M.; Kang, Y. *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *12*, 1942. (c) Triandafillidi, I.; Kokotos, C. G. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 106.

sinterizado contendo sílica *flash*, sendo lavada várias vezes com diclorometano (50 mL). A solução orgânica foi seca com sulfato de magnésio seco, filtrada e concentrada sob pressão reduzida.

A uma solução da cetona  $\beta,\gamma$ -insaturada **41** em piridina (2 mL/mmol) contida em um balão de 250 mL de uma boca, foi adicionada hidroxilamina hidroclorada (100 mmol). A mistura foi agitada vigorosamente à temperatura ambiente por 4 h e extraída com acetato de etila. A fase orgânica foi lavada 3 vezes com uma solução de HCl 5% e a fase orgânica, seca com sulfato de magnésio, filtrada e então concentrada sob pressão reduzida. O material bruto foi então purificado utilizando cromatografia em coluna de sílica *flash*, levando ao isolamento da oxima  $\beta,\gamma$ -insaturada **1**.

### **5. 2. 2. Procedimento geral para a síntese do cloreto de aril selenenila 2**

O procedimento geral para a síntese de cloreto de aril selenenila **2** foi realizado em uma escala de 2,5 mmol e os demais foram sintetizados em escala de 1 mmol.

Em um balão de duas bocas de 100 mL sob atmosfera inerte de argônio, contendo uma solução de disseleneto de difenila (2,5 mmol) em diclorometano (25 mL), foi adicionado gota-a-gota a 0 °C, cloreto de sulfurila diluído em diclorometano (25 mL). Quando metade da solução de cloreto de sulfurila foi adicionada, o volume inicial foi completado com diclorometano (13 mL). Ao término da adição da solução de cloreto de sulfurila, a reação foi agitada vigorosamente por 1 hora à temperatura ambiente.

Ao término da reação, a fase orgânica foi filtrada e concentrada sob vácuo. O cloreto de aril selenenila foi usado sem prévia purificação. Nos casos onde ocorreu a formação de um sólido branco (tricloreto de fenil selenenila), o concentrado foi diluído em diclorometano, filtrado e então concentrado sobre pressão reduzida novamente.

### **5. 2. 3. Procedimento geral para a síntese de isoxazolininas contendo selênio 3b, f-k**

Em um tubo de ensaio cloreto de aril selenenila **2** (0,6 mmol) foi adicionado sobre uma solução de oxima **1** (0,5 mmol) em acetonitrila (0,5 mL). A reação foi agitada vigorosamente e o consumo dos materiais de partida foi acompanhado por cromatografia em camada delgada. Em quase todos os exemplos, um precipitado era formado ao final da reação. Ao término da reação, uma solução saturada de carbonato de sódio (2 mL) foi adicionada, seguida de acetato de etila (2 mL). O solvente foi removido com uma pipeta de Pasteur, repetindo o processo de adição de acetato de

etila e remoção mais 3 vezes. A fase orgânica foi então seca com sulfato de magnésio anidro, filtrada e então concentrada sob pressão reduzida.

Como descrito anteriormente, o produto foi isolado realizando adição de hexano ao resíduo orgânico obtido, seguida da remoção do solvente com uma pipeta, tomando cuidado para que nenhum sólido fosse removido. O processo de adição e remoção do solvente foi realizado até a coloração do solvente se tornar incolor. Após a remoção do solvente, o produto puro foi seco sob pressão reduzida.

#### **5. 2. 4. Procedimento geral para a síntese de isoxazolininas contendo telúrio 3l-s**

Como citado anteriormente, a geração *in situ* do iodeto de aril telurenila foi realizada utilizando uma metodologia previamente descrita, com algumas modificações.<sup>37</sup>

Em um tubo de schlenk sob atmosfera inerte de argônio contendo uma solução de ditelureto de difenila (0,5 mmol) em THF (1 mL), foi adicionado iodo (0,5 mmol). A mistura foi agitada vigorosamente por 2 horas à temperatura ambiente. Então, acetonitrila (0,5 mL) foi adicionada, seguida pela oxima **1** (0,5 mmol). O progresso da reação foi acompanhado através de cromatografia em camada delgada, até o consumo total dos materiais de partida. Durante a reação, a coloração da solução permaneceu vermelha escura. O *quenching* foi realizado com uma solução saturada de carbonato de sódio e o produto foi extraído como mencionado anteriormente. O procedimento de purificação foi o mesmo descrito para os produtos contendo selênio.

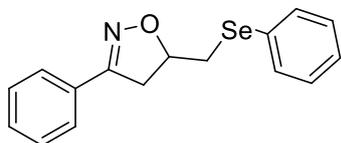
#### **5. 2. 5. Procedimento geral para a síntese de diteluretos isoxazolininas 3t-v**

Em um tubo de ensaio contendo uma solução de oxima **1** (0,5 mmol) em acetonitrila (0,5 mL), o tetracloreto de telúrio (0,6 mmol) foi adicionado. A reação foi agitada vigorosamente e o consumo da oxima foi monitorado por cromatografia em camada delgada. Em seguida, 3 mL de THF foi adicionado, seguido pela adição gota-a-gota de 2 mL de uma solução 0,75 M de tetra-hidreto de boro e sódio em água, a 0 °C. A solução que apresentava uma coloração amarelada se tornou vermelha escura. Após 20 minutos, foi adicionado água e a extração foi realizada o mesmo procedimento de purificação descrito anteriormente foi realizado.

---

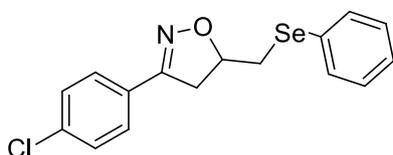
<sup>37</sup> Ho, Y.; Huang, Z.; Huang, X. *Synth. Commun.* **1989**, *19*, 1625.

### 5. 3. Dados Espectrais das isoxazolinas contendo calcogênio 3f-u



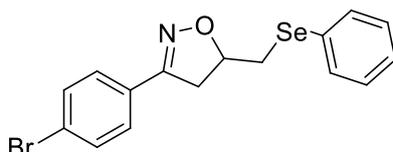
#### 3-fenil-5-[(fenilselanil)metil]-4,5-diidroisoxazol (3f)

130 mg (82%); sólido branco; p.f. 94-96 °C. **RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):** δ (ppm) 7,65 - 7,62 (m, 2H); 7,57 - 7,55 (m, 2H); 7,41 - 7,39 (m, 3H); 7,29 - 7,26 (m, 3H); 4,91 (dddd, *J* = 10,3; 9,1; 6,9; 4,5 Hz, 1H); 3,44 (dd, *J* = 16,8; 10,3 Hz, 1H); 3,31 (dd, *J* = 12,6; 4,5 Hz, 1H); 3,20 (dd, *J* = 16,8; 6,9 Hz, 1H); 3,00 (dd, *J* = 12,6, 9,0 Hz, 1H). **RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):** δ (ppm) 156,3; 133,4; 130,3; 129,6; 129,5; 128,8; 127,7; 126,8; 80,5; 40,2; 31,5 (d, <sup>1</sup>*J*<sub>C-Se</sub> = 68,5 Hz). **HRMS (ESI)** esperado para [M+H] = 318,0392, encontrado = 318,0391.



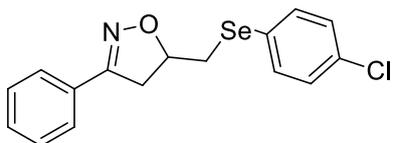
#### 3-(4-clorofenil)-5-[(fenilselanil)metil]-4,5-diidroisoxazol (3g)

87 mg (50%); sólido branco; p.f. 58-60°C. **RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):** δ (ppm) 7,79 - 7,76 (m, 2H); 7,55 - 7,51 (m, 2H); 7,38 - 7,30 (m, 3H); 7,26 - 7,20 (m, 2H); 4,99 (dddd, *J* = 10,2; 9,1; 7,2; 4,4 Hz, 1H); 3,41 (dd, *J* = 16,8; 10,2 Hz, 1H); 3,29 (dd, *J* = 12,1; 4,5 Hz, 1H); 3,09 - 3,01 (m, 2H). **RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):** δ (ppm) 155,3; 136,1; 133,3; 129,4; 129,0; 128,6; 127,9; 127,9; 127,6; 80,7; 39,9; 31,3. **HRMS (ESI)** esperado para [M+H] = 351,9999; encontrado = 351,9998.



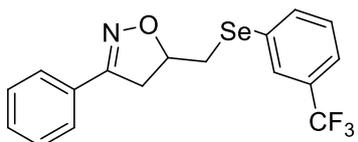
#### 3-(4-bromofenil)-5-[(fenilselanil)metil]-4,5-diidroisoxazol (3b)

150 mg (76%); sólido branco; p.f. 94-96 °C. **RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):** δ (ppm) 7,56 - 7,54 (m, 2H); 7,53 - 7,47 (m, 4H); 7,29 - 7,28 (m, 3H); 4,95 - 4,87 (m, 1H); 3,40 (dd, *J* = 16,8; 10,3 Hz, 1H); 3,30 (dd, *J* = 12,6; 4,5 Hz, 1H); 3,16 (dd, *J* = 16,8; 7,0 Hz, 1H); 2,99 (dd, *J* = 12,6; 9,0 Hz, 1H). **RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):** δ (ppm) 155,5, 133,4, 132,0, 129,4, 128,7, 128,5, 128,2, 127,7, 124,5, 80,8, 39,9, 31,4 (d, <sup>1</sup>*J*<sub>C-Se</sub> = 68,6 Hz). **HRMS (ESI)** esperado para [M+H] = 395,9502, encontrado = 395,9502.



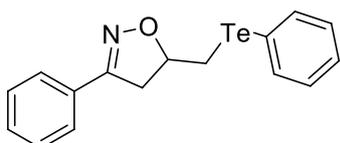
**5-[(4-clorofenil)selanil]metil}-3-fenil-4,5-diidroisoxazol (3h)**

140 mg (80%); sólido marrom; p.f. 60-62°C. **RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):** δ (ppm) 7,65 - 7,61 (m, 2H); 7,50 - 7,47 (m, 2H); 7,41 - 7,38 (m, 3H); 7,25 - 7,2 (m, 2H); 4,89 (dddd, J = 10,3; 8,6; 6,8; 4,7 Hz, 1H); 3,45 (dd, J = 16,8; 10,3 Hz, 1H); 3,30 - 3,14 (m, 2H); 3,00 (dd, J = 12,6; 8,5 Hz, 1H).



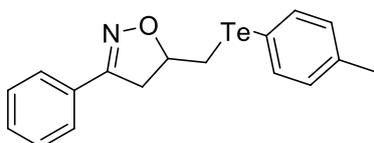
**3-fenil-5-[(3-(trifluorometil)fenil)selanil]metil}-4,5-diidroisoxazol (3i)**

115 mg (60%); sólido marrom; p.f. 60-62°C. **RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):** δ (ppm) 7,85 - 7,72 (m, 3H); 7,66 - 7,63 (m, 2H); 7,55 - 7,51 (m, 1H); 7,42 - 7,40 (m, 3H); 4,99 - 4,89 (m, 1H); 3,49 (dd, J = 16,8; 10,3 Hz, 1H); 3,34 (dd, J = 12,7; 4,8 Hz, 1H); 3,21 (dd, J = 16,8; 6,8 Hz, 1H); 3,10 (dd, J = 12,7; 8,2 Hz, 1H).



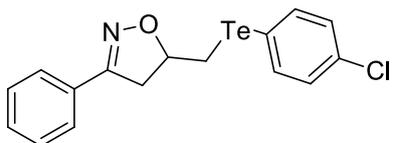
**3-fenil-5-[(feniltelanil)metil]-4,5-diidroisoxazol (3l)**

130 mg (71%); sólido laranja, p.f. 38-40°C. **RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):** δ (ppm) 7,80 - 7,77 (m, 2H); 7,62 - 7,60 (m, 2H); 7,41 - 7,38 (m, 3H); 7,34 - 7,30 (m, 1H); 7,25 - 7,21 (m, 2H); 5,03 - 4,95 (m, 1H); 3,45 (dd, J = 16,8; 10,2 Hz, 1H); 3,30 (dd, J = 12,1; 4,4 Hz, 1H); 3,12 - 3,03 (m, 2H). **RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):** δ (ppm) 156,2; 139,0; 130,2; 129,6; 129,6; 128,8; 128,3; 126,8; 110,6; 82,1; 41,3; 13,3 (d, <sup>1</sup>J<sub>C-Te</sub> = 173,1 Hz). **HRMS (ESI)** esperado para [M+H] = 368.0289, encontrado = 368.0287.



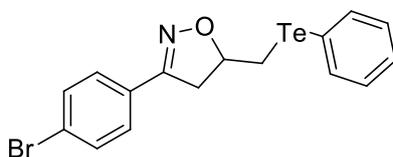
**3-fenil-5-[(p-toliltelanil)metil]-4,5-diidroisoxazol (3m)**

104 mg (57%); sólido laranja; p.f. 55-56°C. **RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):** δ (ppm) 7,69 (d, J = 7,7 Hz, 2H); 7,62 - 7,60 (m, 2H); 7,40 - 7,37 (m, 3H); 7,05 (d, J = 7,7 Hz, 2H); 5,00 - 4,92 (m, 1H); 3,43 (dd, J = 16,7; 10,2 Hz, 1H); 3,27 (dd, J = 12,0; 4,5 Hz, 1H); 3,12 - 2,98 (m, 2H); 2,35 (s, 3H). **RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):** δ (ppm) 156,2; 139,4; 138,5; 130,5; 130,2; 129,7; 128,8; 126,7; 106,4; 82,1; 41,2; 21,3; 13,2 (d, <sup>1</sup>J<sub>C-Te</sub> = 173,4 Hz). **HRMS (ESI)** esperado para [M+H] = 382.0445, encontrado = 382.0445.



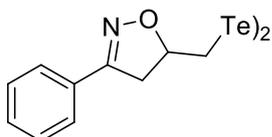
**5-[[4-(4-clorofenil)telanyl]metil]-3-fenil-4,5-diidroisoxazol (3o)**

152 mg (76%); sólido laranja; p.f. 90-92°C. **RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):** δ (ppm) 7,72 - 7,68 (m, 2H); 7,62 - 7,60 (m, 2H); 7,41 - 7,38 (m, 3H); 7,20 - 7,186 (m, 2H); 5,01 - 4,94 (m, 1H); 3,45 (dd, J = 16,7; 10,2 Hz, 1H); 3,27 (dd, J = 12,2; 4,8 Hz, 1H); 3,11 - 3,05 (m, 2H). **RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):** δ (ppm) 156,3; 140,4; 130,3; 129,8; 129,5; 128,8; 126,8; 108,2; 81,7; 41,4; 13,9 (d, <sup>1</sup>J<sub>C-Te</sub> = 173,0 Hz). **HRMS (ESI)** esperado para [M+H] = 401.9888, encontrado = 401.9892.



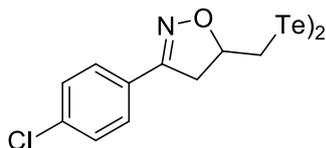
**3-(4-bromofenil)-5-[[feniltelanyl]metil]-4,5-diidroisoxazol (3p)**

155 mg (70%); sólido laranja. **RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):** δ (ppm) 7,78 - 7,75 (m, 2H); 7,51 - 7,48 (m, 2H); 7,46 - 7,43 (m, 2H); 7,33 - 7,29 (m, 1H); 7,23 - 7,19 (m, 2H); 4,98 (dddd, J = 10,3; 9,0; 7,3; 4,5 Hz, 1H); 3,39 (dd, J = 16,7; 10,2 Hz, 1H); 3,28 (dd, J = 12,2; 4,5 Hz, 1H); 3,08 - 3,00 (m, 2H). **RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):** δ (ppm) 155,4; 139,0; 132,0; 129,5; 128,5; 128,3; 128,2; 124,4; 110,6; 82,4; 41,0; 13,1 (d, <sup>1</sup>J<sub>C-Te</sub> = 174,1 Hz). **HRMS (ESI)** esperado para [M+H] = 445.9376, encontrado = 445.9375.



**1,2-bis[[3-fenil-4,5-diidroisoxazol-5-il]metil]ditelureto (3t)**

97 mg (67%); sólido laranja. **RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):** δ (ppm) 7,57 - 7,55 (m, 2H); 7,33 - 7,28 (m, 3H); 4,88 - 4,84 (m, 1H); 3,53 - 3,48 (m, 1H); 3,42 - 3,36 (m, 2H); 3,09 - 3,03 (m, 1H). **RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):** δ (ppm) 156,4; 130,2; 129,4; 128,8; 126,7; 82,9; 82,9; 41,1; 9,9; 9,8. **HRMS (ESI)** esperado para [M+H] = 576.9693, encontrado = 576.9692.



**1,2-bis[[3-(4-clorofenil)-4,5-diidroisoxazol-5-il]metil]ditelureto (3u)**

97 mg (44%); sólido laranja. **RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):** δ (ppm) 7,65 - 7,55 (m, 1H); 7,43 - 7,34 (m, 2H); 5,04 - 4,94 (m, 1H); 3,66 - 3,60 (m, 1H); 3,53 - 3,44 (m, 1H); 3,18-3,10 (m, 1H).

## **6. Espectros Seleccionados**

## 6. Espectros selecionados

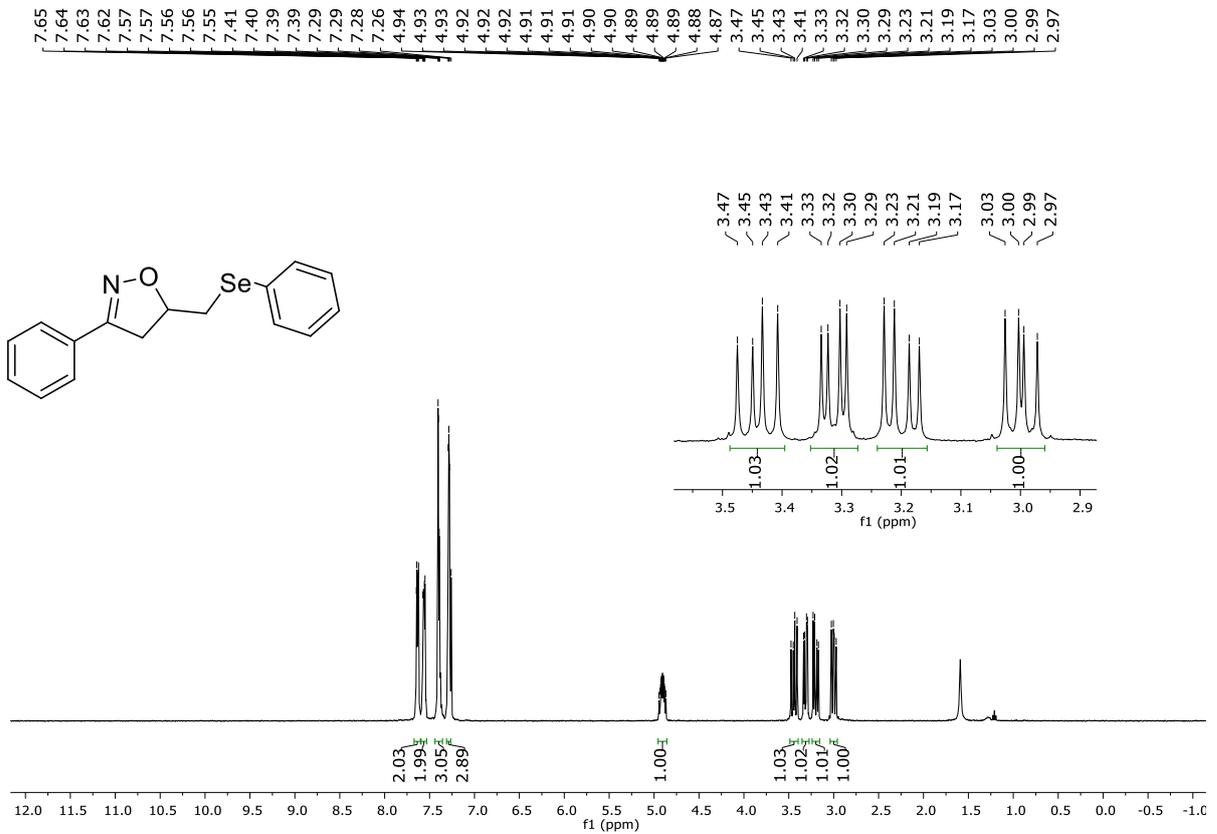


Figura 17. Espectro de RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **3f**.

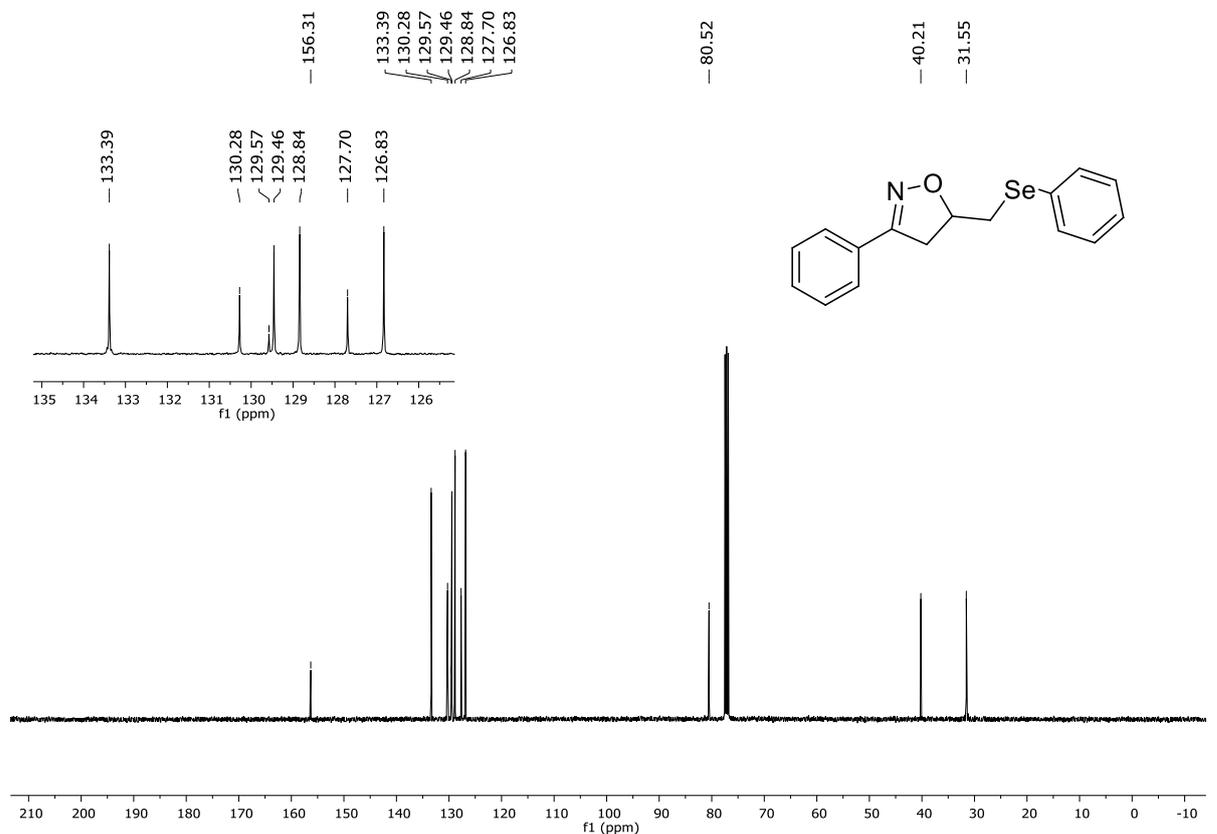


Figura 18. Espectro de RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **3f**.

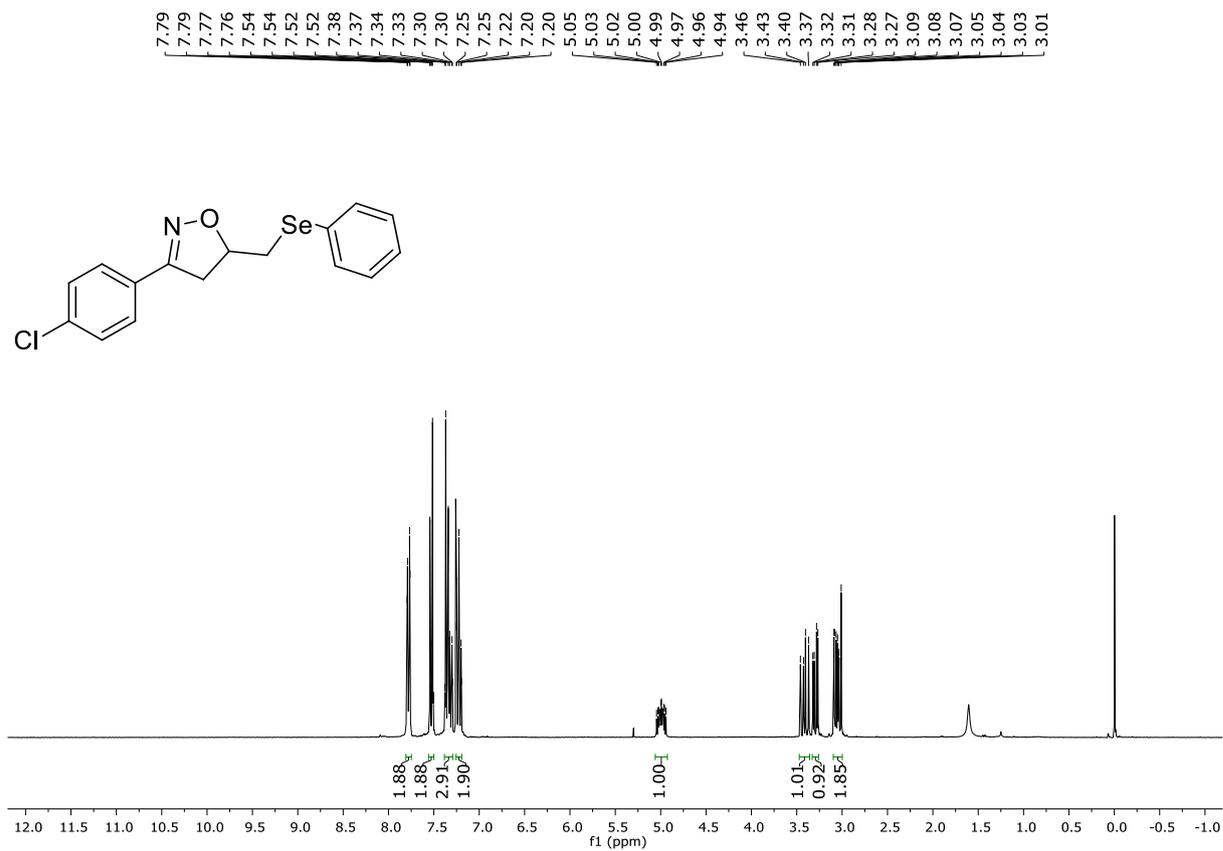


Figura 19. Espectro de RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **3g**.

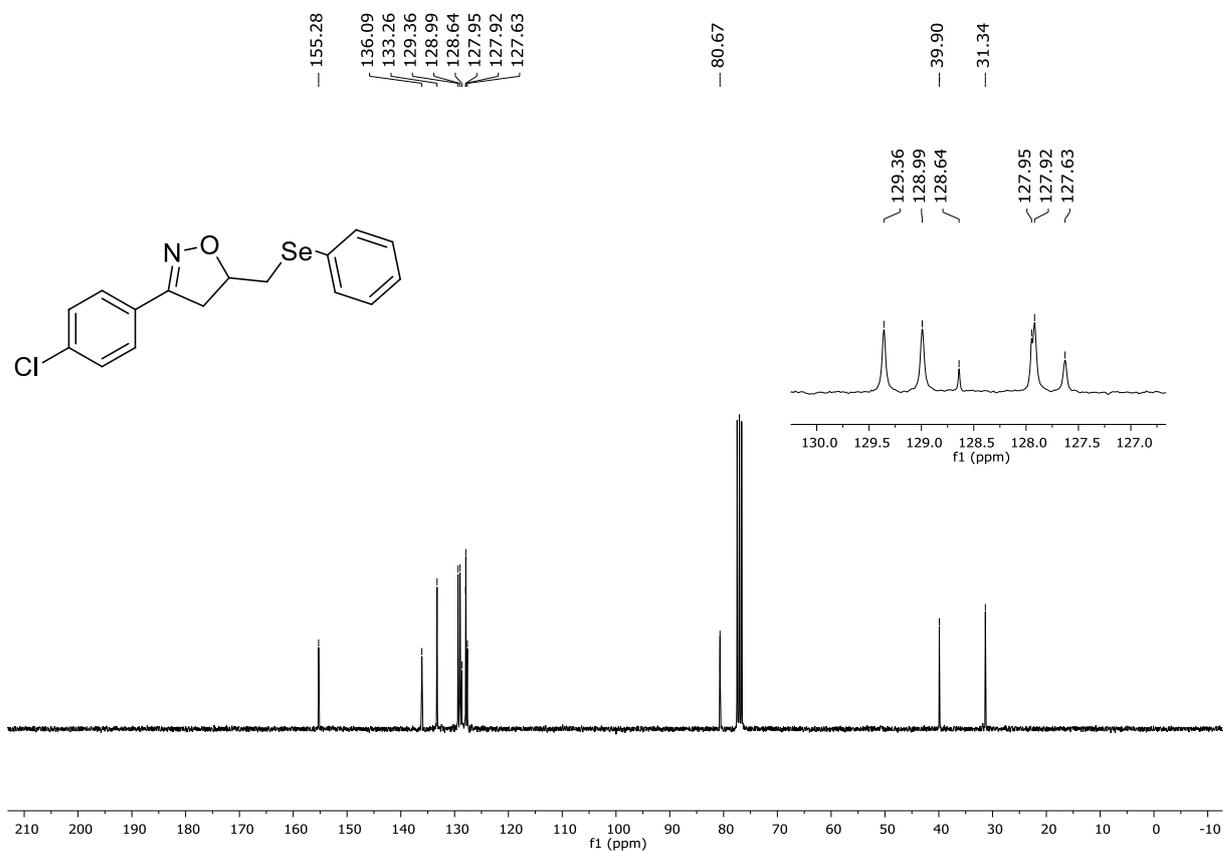


Figura 20. Espectro de RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **3g**.

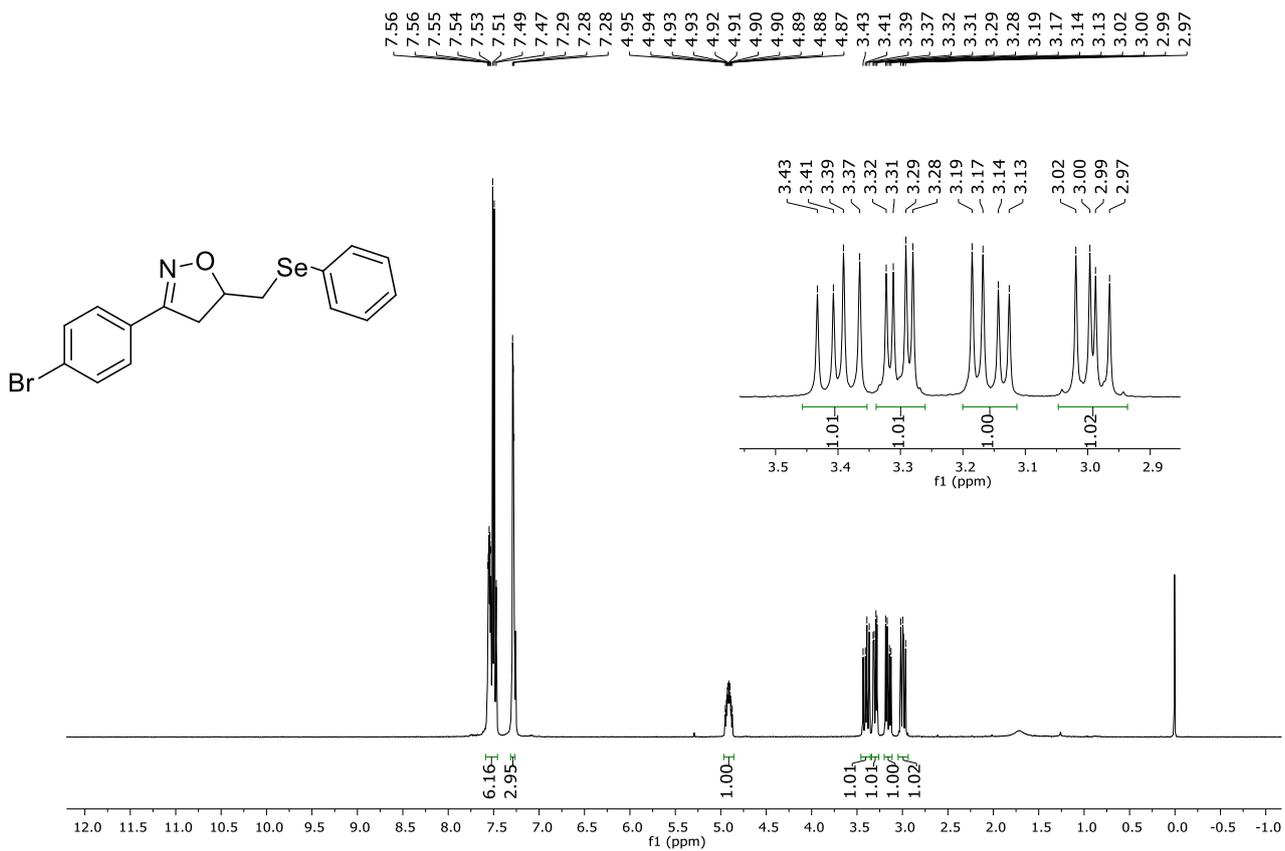


Figura 21. Espectro de RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **3b**.

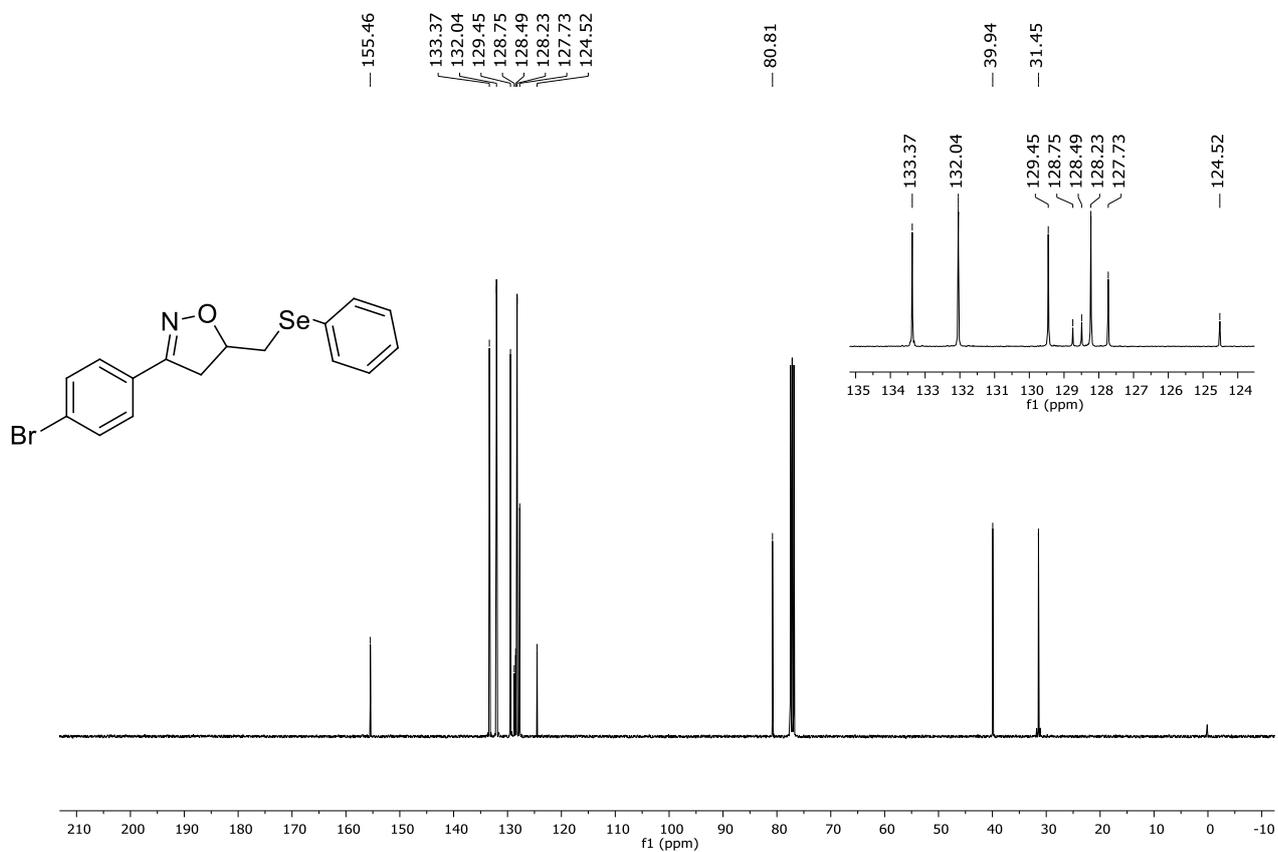
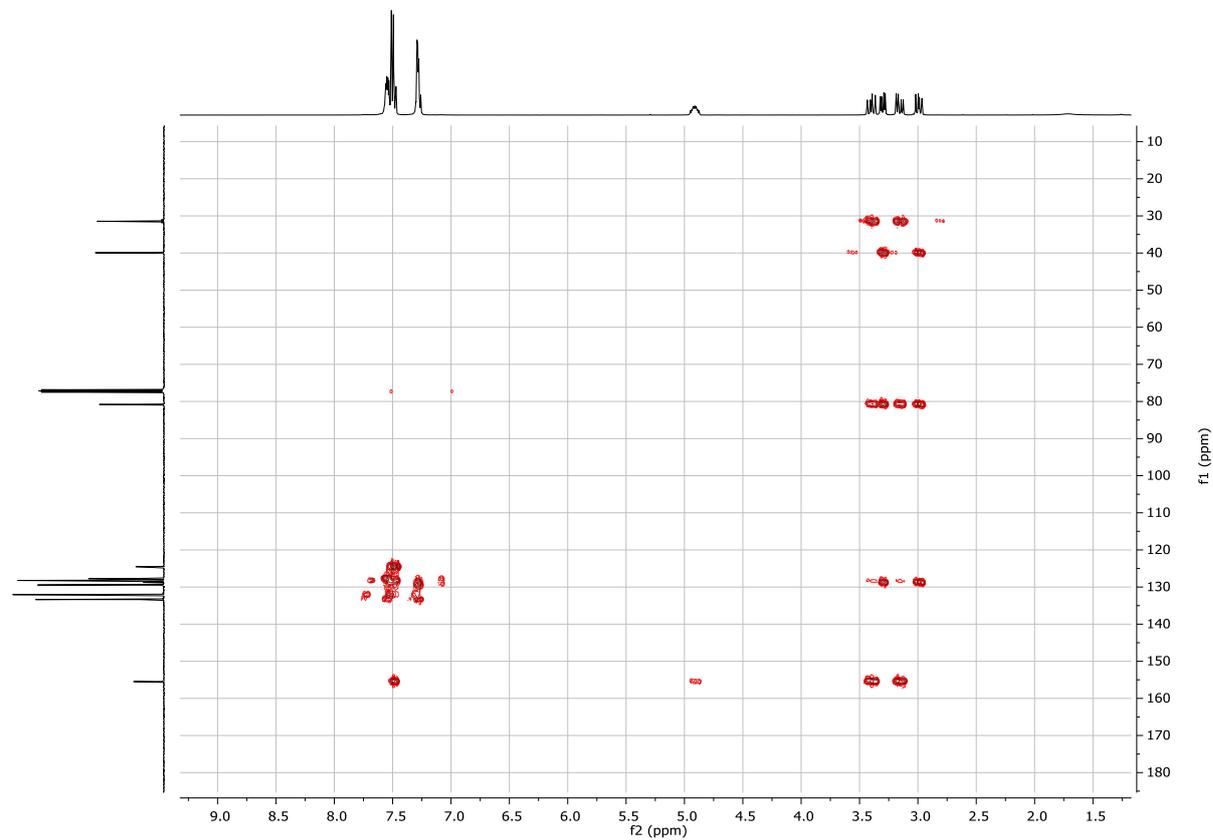
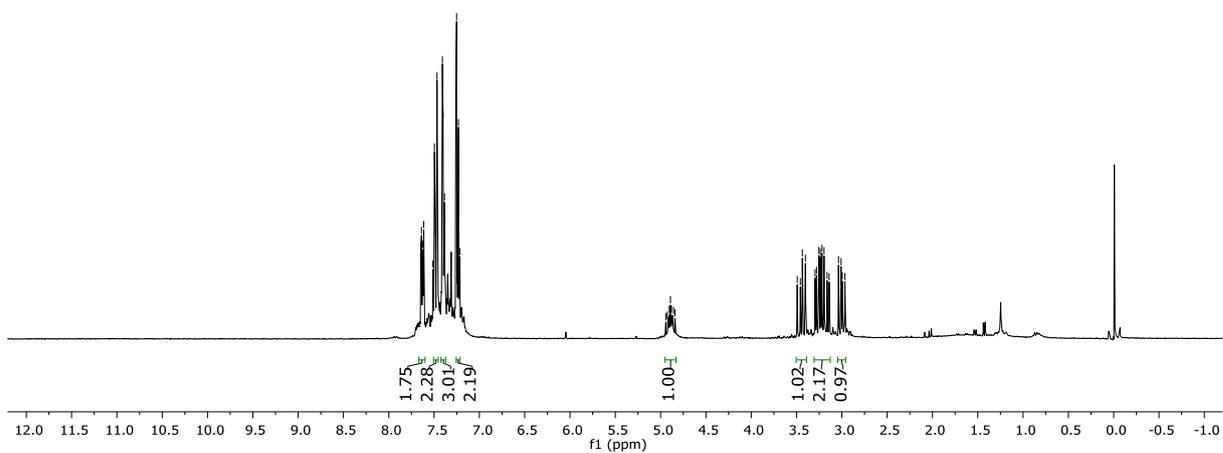
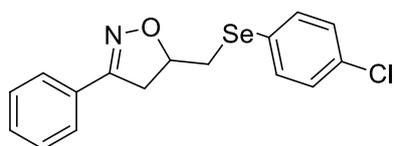


Figura 22. Espectro de RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **3b**.



**Figura 23.** Correlação carbono hidrogênio (HMBC) do **3b**.

7.65, 7.64, 7.63, 7.61, 7.51, 7.50, 7.48, 7.47, 7.41, 7.40, 7.38, 7.25, 7.24, 7.23, 7.22, 4.94, 4.93, 4.90, 4.89, 4.88, 4.86, 4.84, 3.49, 3.46, 3.44, 3.40, 3.30, 3.28, 3.25, 3.24, 3.22, 3.20, 3.16, 3.14, 3.04, 3.01, 2.99, 2.97



**Figura 24.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **3h**.

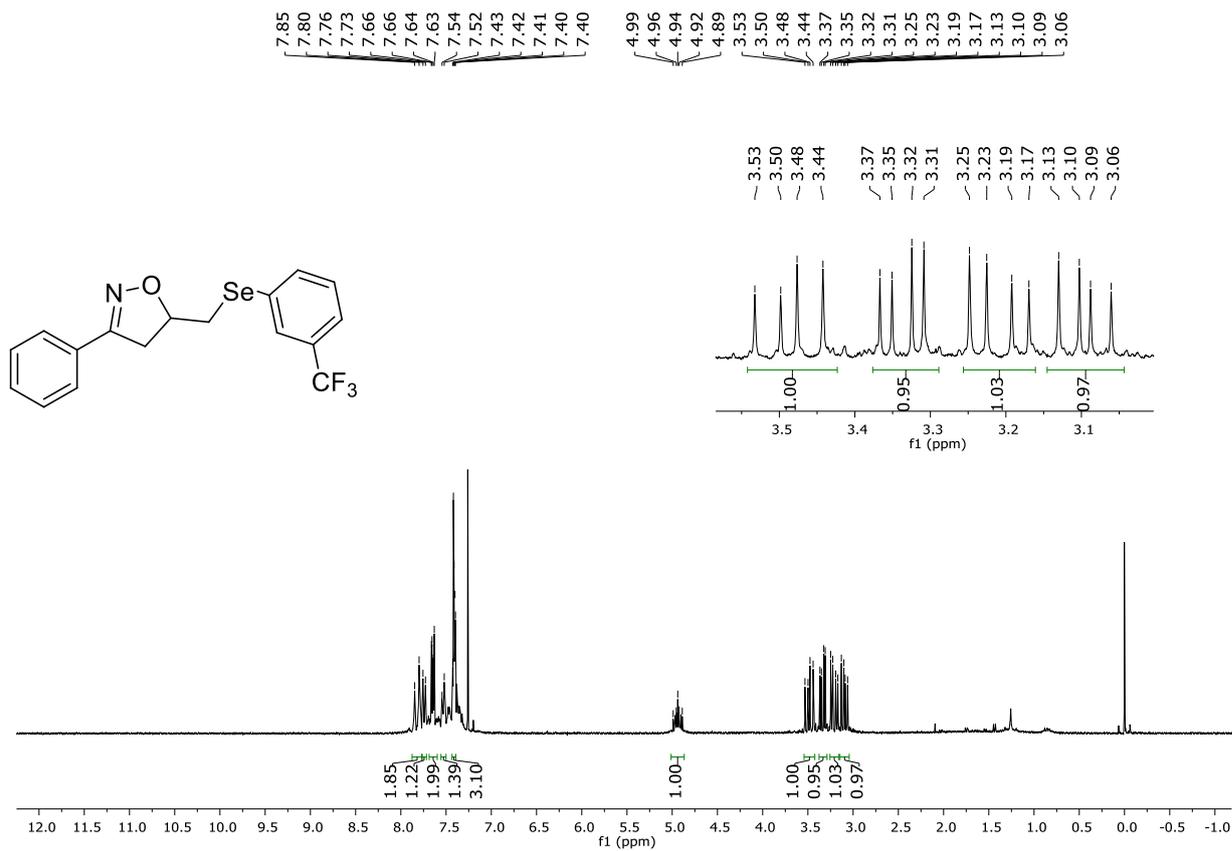


Figura 25. Espectro de RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 3i.

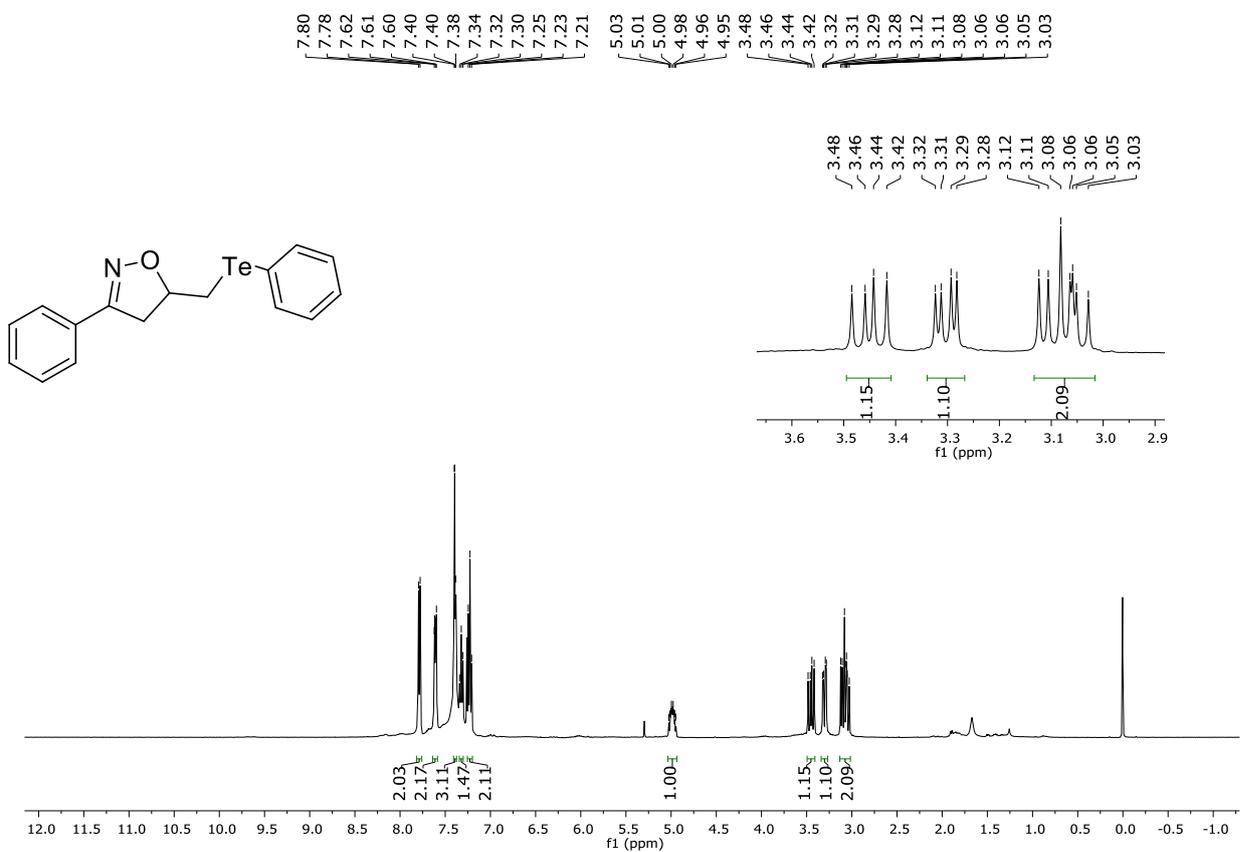


Figura 26. Espectro de RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 3l.

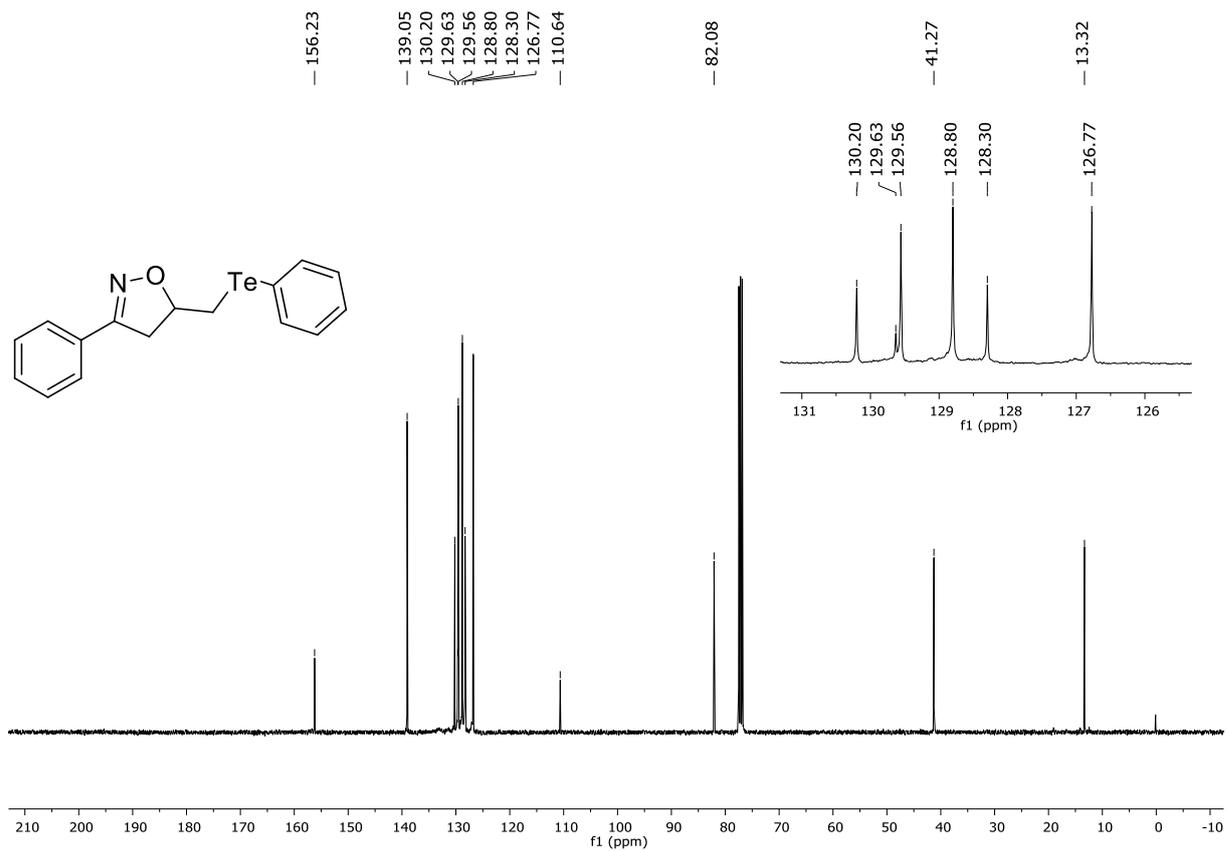


Figura 27. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 31.

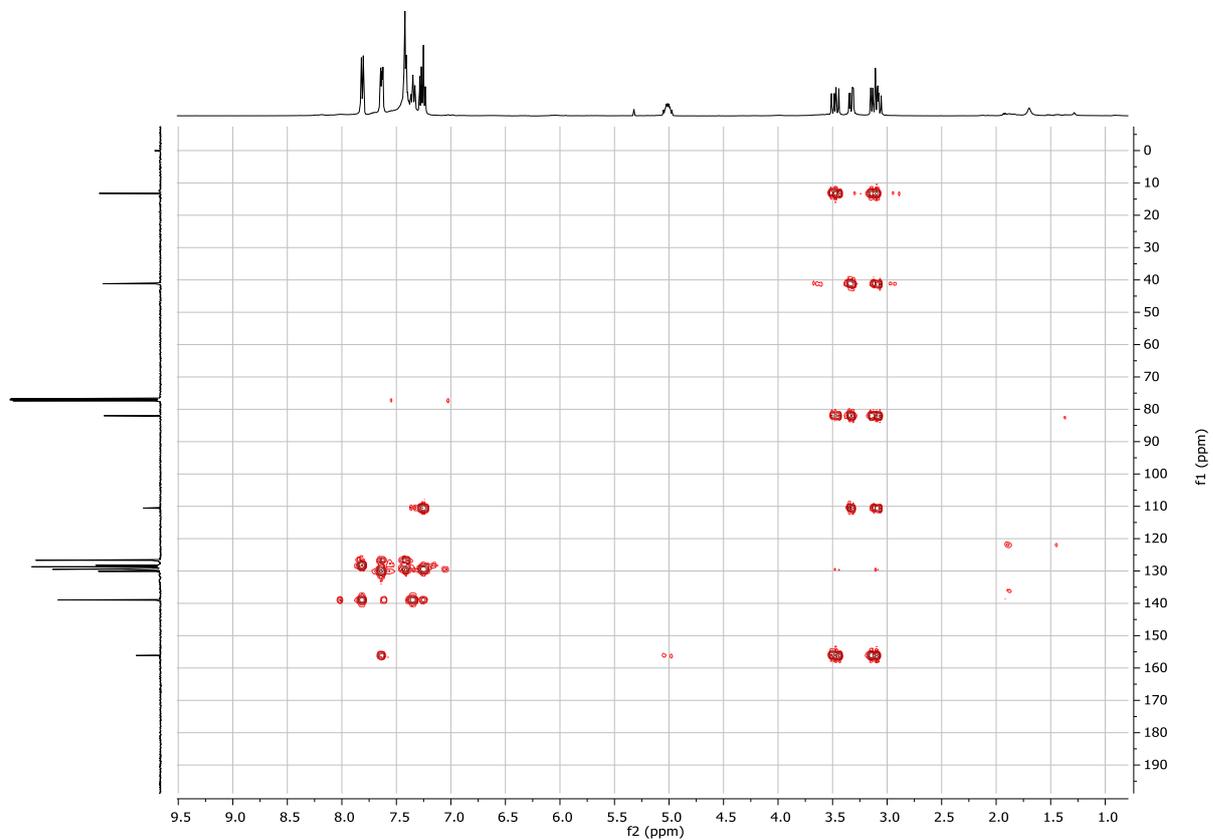


Figura 28. Correlação carbono hidrogênio (HMBC) do 31.



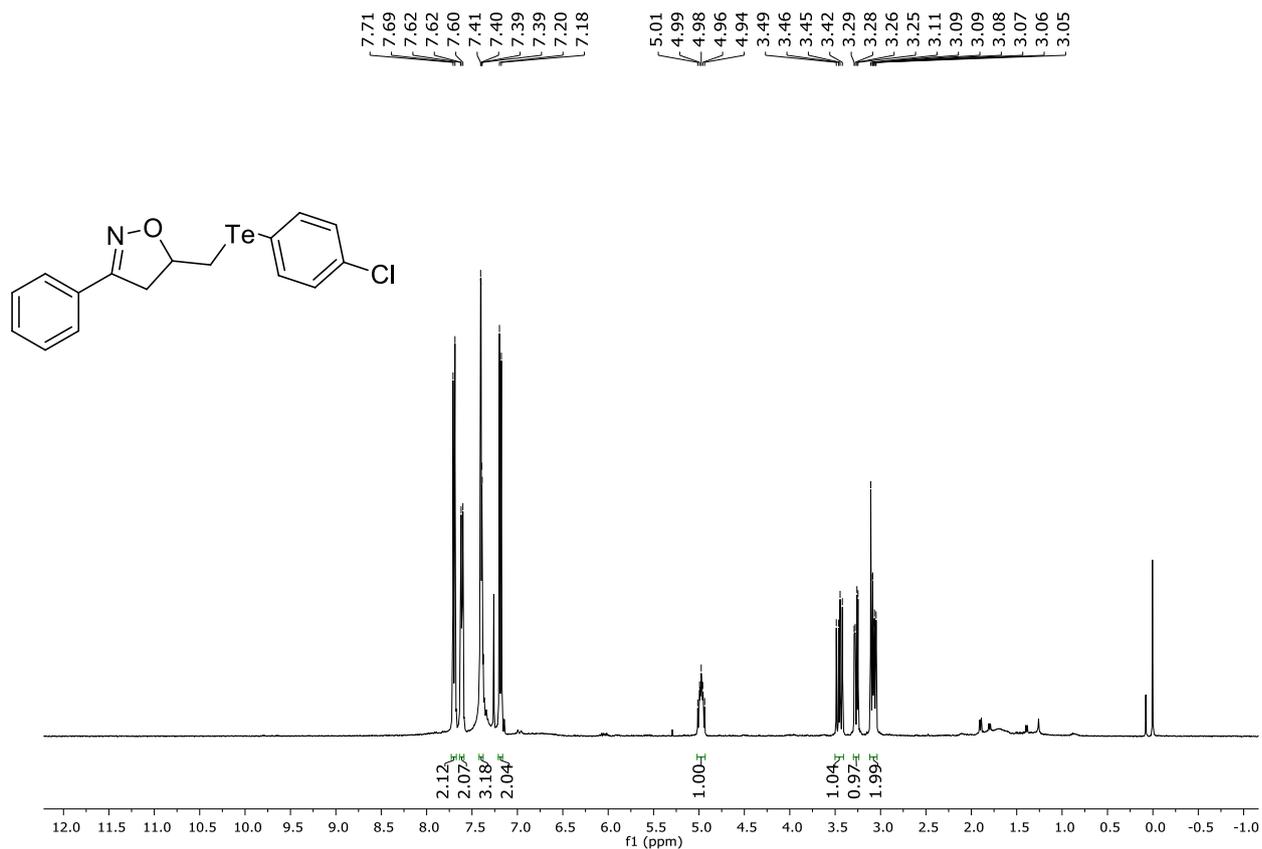


Figura 31. Espectro de RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **3n**.

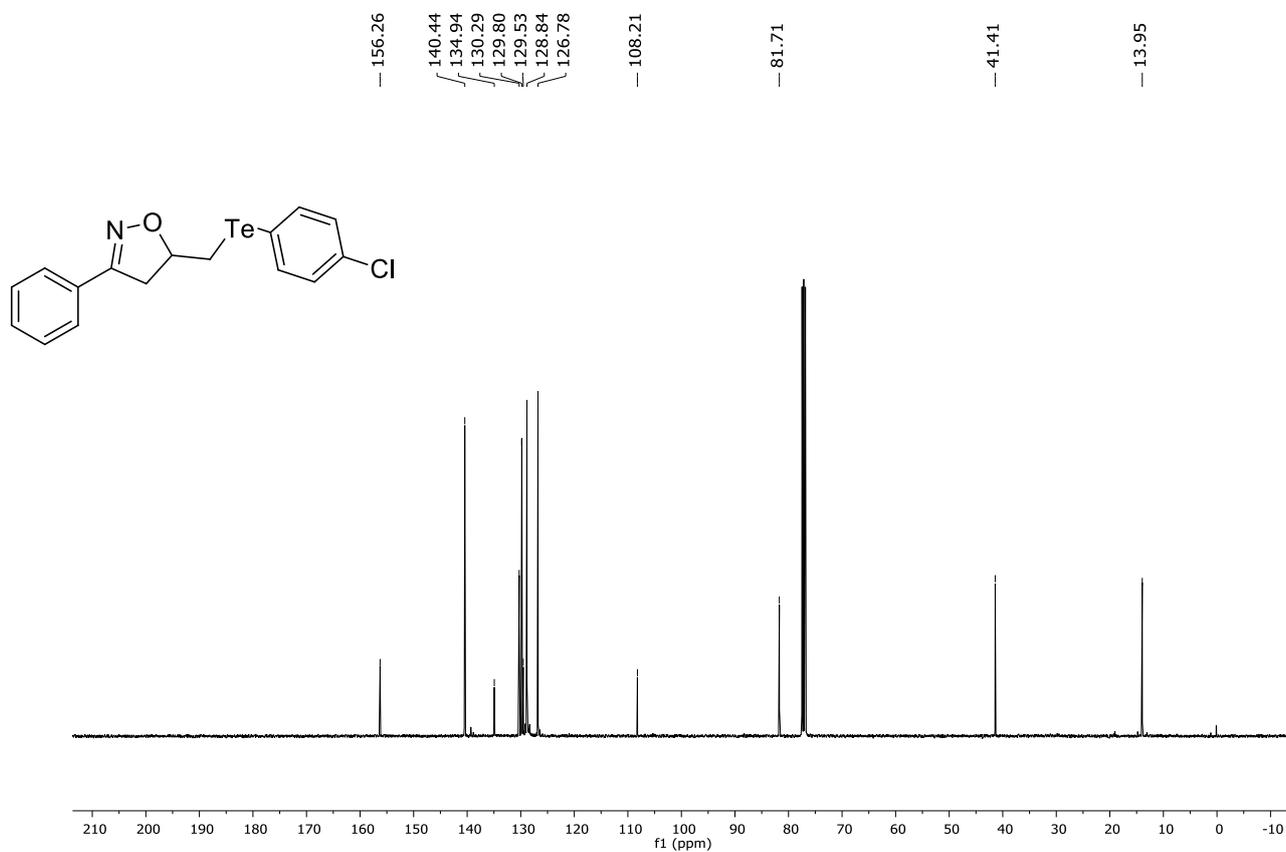


Figura 32. Espectro de RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **3n**.

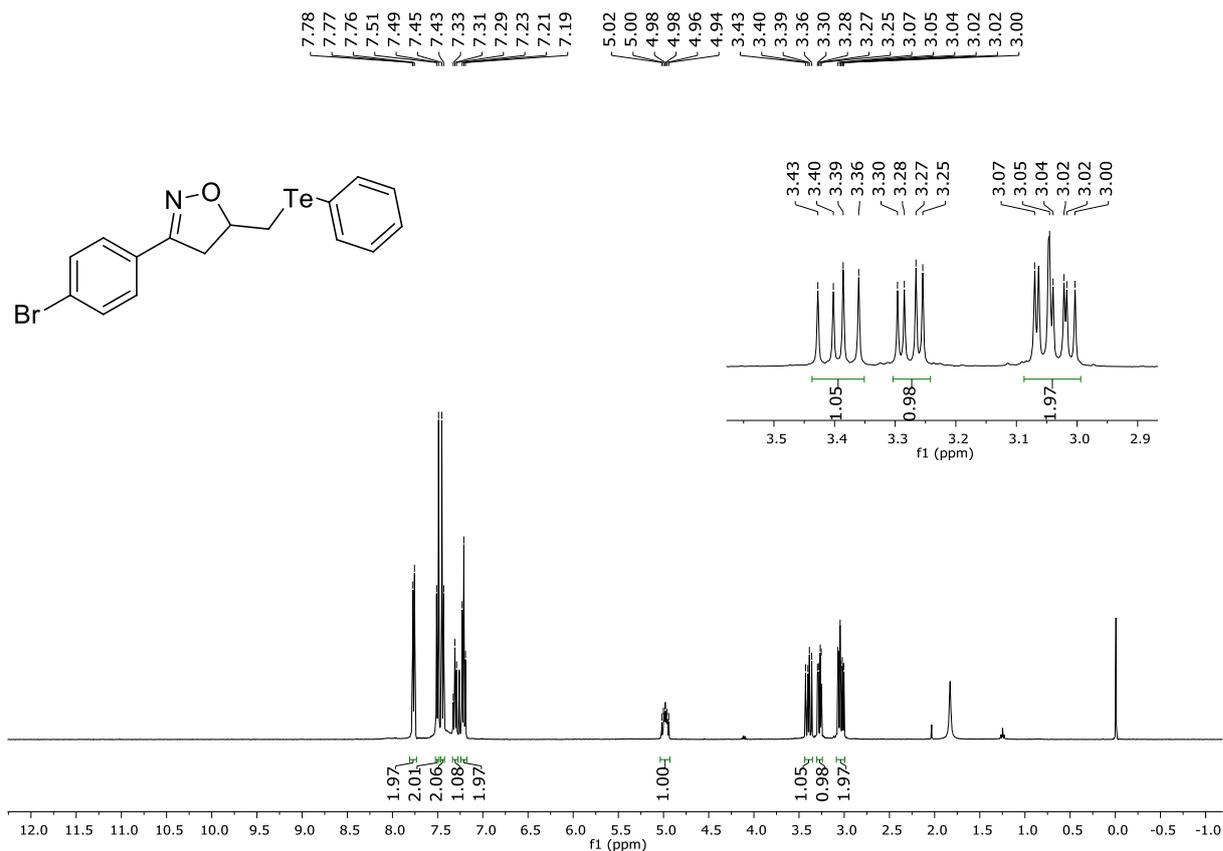


Figura 33. Espectro de RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **3p**.

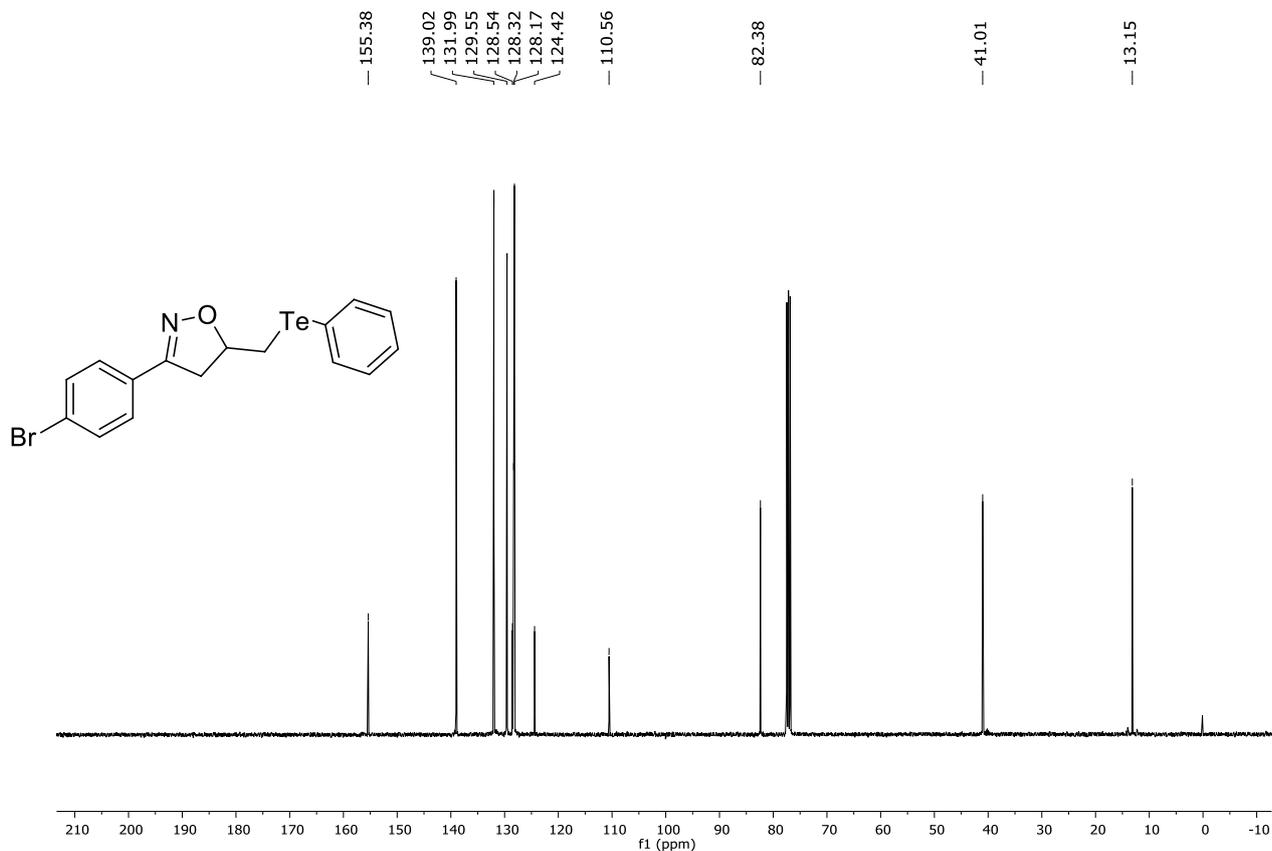


Figura 34. Espectro de RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **3p**.

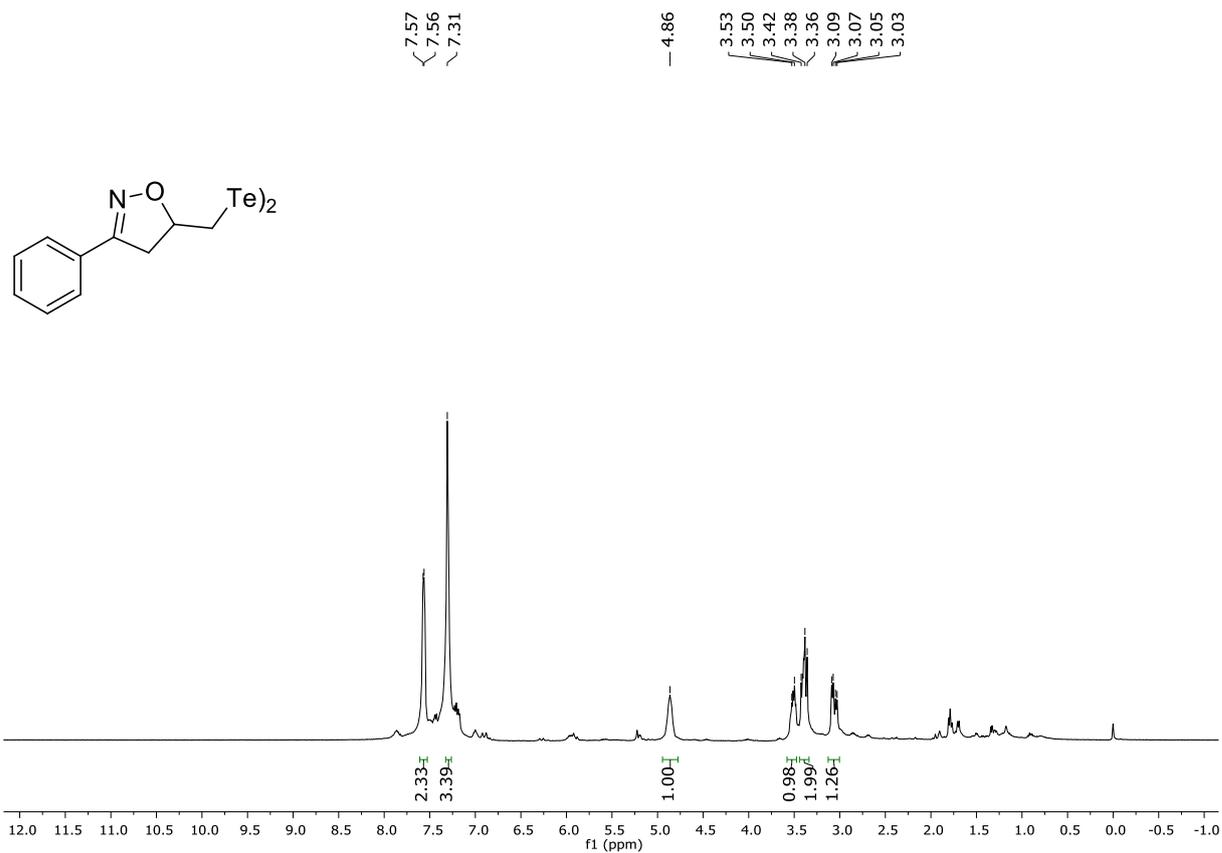


Figura 35. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **3t**.

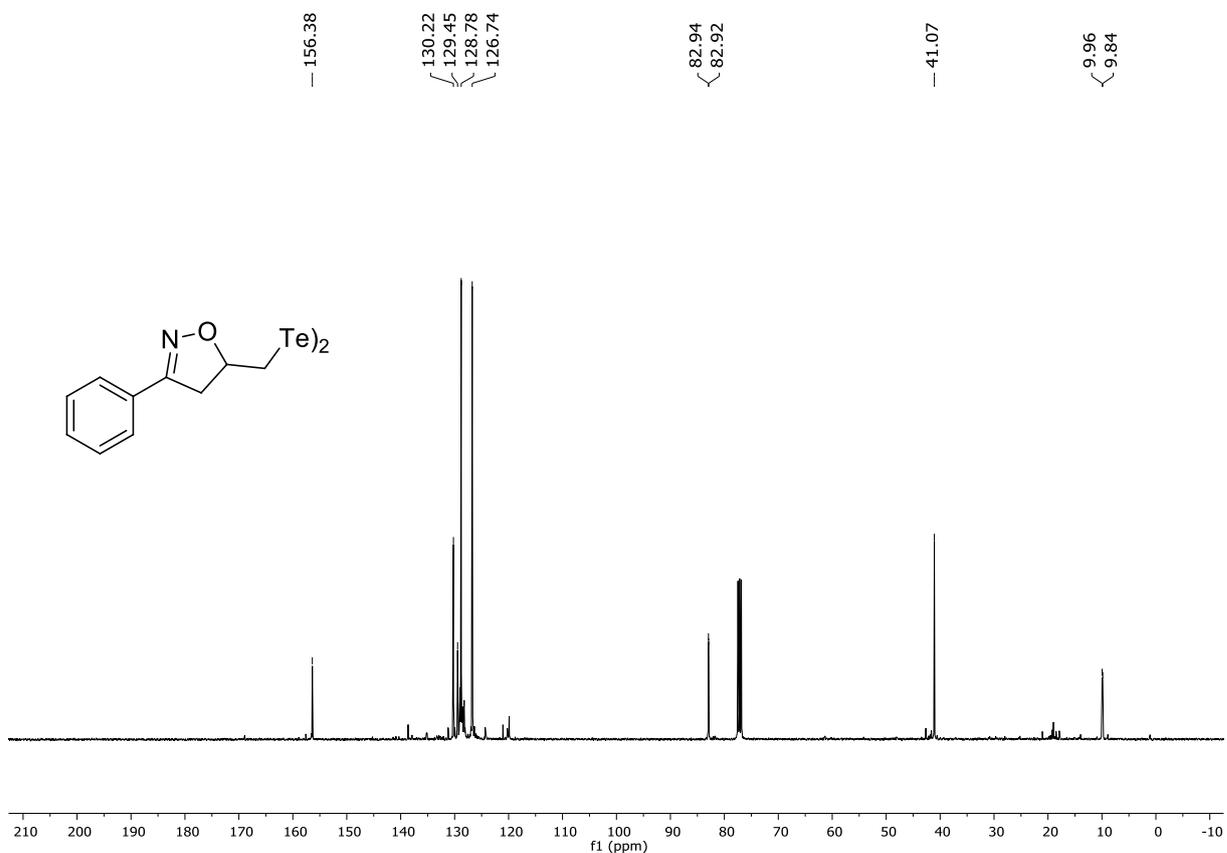
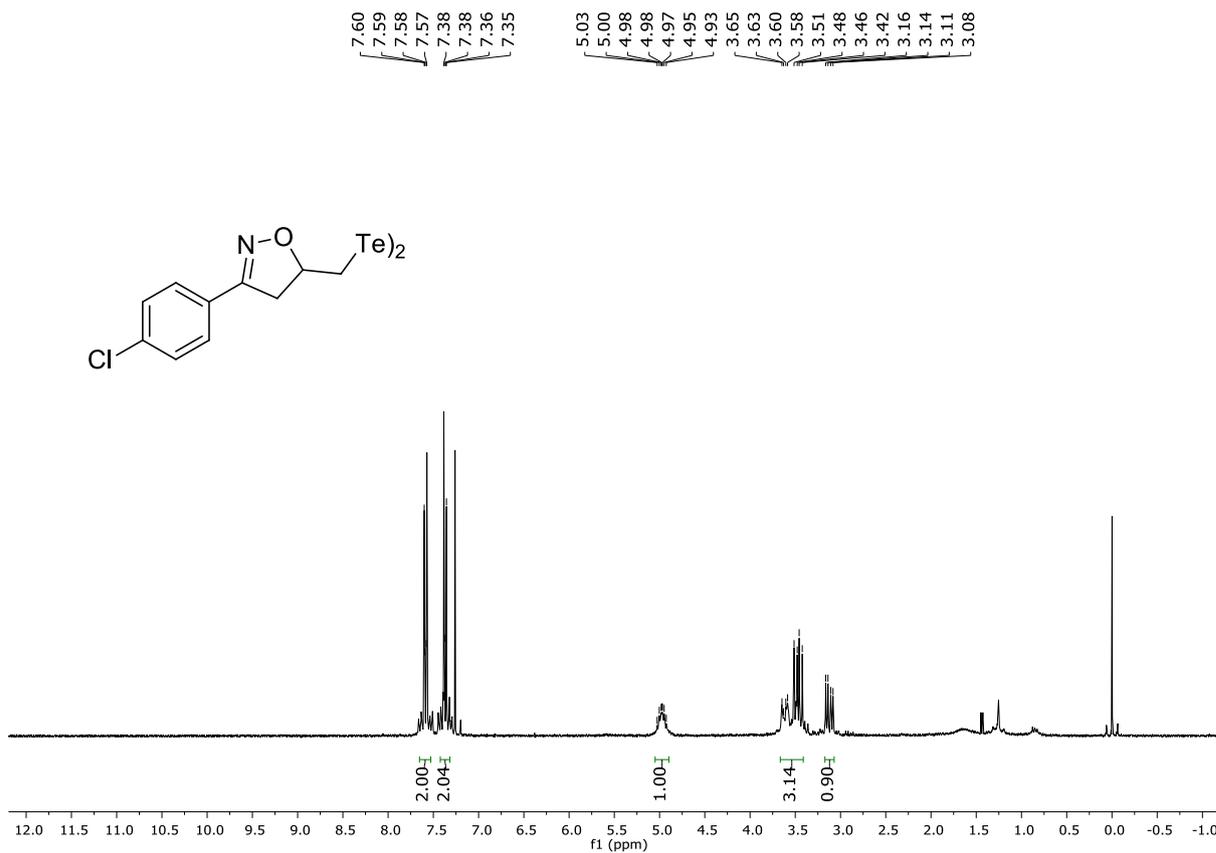


Figura 36. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **3t**.



**Figura 37.** Espectro de RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **3u**.

## **7. Ref. Bibliográficas**

## 7. Referências

- 1) (a) Pozharskii, A. F.; Katritzky, A. R.; Soldatenkov, A. *Heterocycles in Life and Society: An Introduction to Heterocyclic Chemistry, Biochemistry and Applications*, 2nd ed., John Wiley & Sons, Ltd: Chichester, 2011. (b) Majumdar, K. C.; Chattopadhyay, S. K. *Heterocycles in Natural Product Synthesis*, Wiley-VCH: Weinheim, 2011.
- 2) (a) Alvarez-Builla, J.; Vaquero, J. J.; Barluenga, J. *Modern Heterocyclic Chemistry*, Wiley-VCH: 2011. (b) Vardanyan, R.; Hruby, V. *Synthesis of Best-Seller Drugs*, Academic Press, 2016. (c) Li, J. J. *Heterocyclic Chemistry in Drug Discovery*, John Wiley & Sons, Inc: Hoboken, 2013. (d) Quin, L. D.; Tyrell, J. A. *Fundamentals of Heterocyclic Chemistry*, Wiley/VCH: Weinheim, 2010.
- 3) Časar, Z. *Synthesis of Heterocycles in Contemporary Medicinal Chemistry in Topics in Heterocyclic Chemistry*, Springer: Cham, 2016, pp. 209–270.
- 4) Vitaku, E.; Smith, D. T.; Njardarson, J. T. *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 10257.
- 5) Zhang, J.; Ding, E. L.; Song, Y. *JAMA* **2006**, *296*, 1619.
- 6) Schug, S. A.; Parsons, B.; Li, C.; Xia, F. *J. Pain Res.* **2017**, *10*, 2451.
- 7) Lubetsky, J. B.; Dios, A.; Han, J.; Aljabari, B.; Ruzsicska, B.; Mitchell, R.; Lolis, E.; Al-Abed, Y. *J. Biol. Chem.* **2002**, *277*, 24976.
- 8) (a) Prajapati, S. K.; Shrivastava, S.; Bihade, U.; Gupta, A. K.; Naidu, V. G. M.; Banerjee, U. C.; Babu, B. N. *Med. Chem. Comm.* **2015**, *6*, 839. (b) Kaur, K.; Kumar, V.; Sharma, A. K.; Gupta, G. K. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *77*, 121.
- 9) (a) McTier, T. L.; Chubb, N.; Curtis, M. P.; Hedges, L.; Inskip, G. A.; Knauer, C. S.; Menon, S.; Mills, B.; Pullins, A.; Zinser, E.; Woods, D. J.; Meeus, P. *Vet. Parasitol.* **2016**, *222*, 3. (b) Rufener, L.; Danelli, V.; Bertrand, D.; Sager, H. *Parasit. Vectors* **2017**, *10*, 530.
- 10) Pasteris, R. J.; Hanagan, M. A.; Bisaha, J. J.; Finkelstein, B. L.; Hoffman, L. E.; Gregory, V.; Andreassi, J. L.; Sweigard, J. A.; Klyashchitsky, B. A.; Henry, Y. T.; Berger, R. A. *Bioorg. Med. Chem.* **2016**, *24*, 354.
- 11) (a) Sena-Lopes, A.; das Neves, R. N.; Bezerra, F. S. B.; de Oliveira Silva, M. T.; Nobre, P. C.; Perin, G.; Alves, D.; Savegnago, L.; Begnini, K. R.; Seixas, F. K.; Collares, T.; Borsuk, S. *Biomed. Pharmacother.* **2017**, *89*, 284. (c) Reis, A. S.; Pinz, M.; Duarte, L. F. B.; Roehrs, J. A.; Alves, D.; Luchese, C.; Wilhelm, E. A. *J. Psychiatr. Res.* **2017**, *84*, 191. (e) Fonseca, S. F.; Padilha, N. B.; Thurow, S.; Roehrs, J. A.; Savegnago, L.; de Souza, M. N.; Fronza, M. G.; Collares, T.; Buss, J.; Seixas, F. K.; Alves, D.; Lenardão, E. J. *Ultrason. Sonochem.* **2017**, *39*, 827.
- 12) (a) Vieira, B. M.; Thurow, S.; Brito, J. S.; Perin, G.; Alves, D.; Jacob, R. G.; Santi, C.; Lenardão, E. J. *Ultrason. Sonochem.* **2015**, *27*, 192. (b) Vieira, B. M.; Thurow, S.; da Costa, M.; Casaril, A. M.; Domingues, M.; Schumacher, R. F.; Perin, G.; Alves, D.; Savegnago, L.; Lenardão, E. J. *Asian J. Org. Chem.* **2017**, *6*, 1635. (c) Costa, G. P.; Seus, N.; Roehrs, J. A.; Jacob, R. G.; Schumacher, R. F.; Barcellos, T.; Luque, R.; Alves, D. *Beilstein J. Org. Chem.* **2017**, *13*, 694. (d) Alves, D.; Goldani, B.; Lenardão, E. J.; Perin, G.; Schumacher, R. F.; Paixão, M. W. *Chem. Rec.* **2017**, *17*, 1.
- 13) Grundmann, C.; Richter, R. *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 476.

- 14) Grundmann, C.; Dean J. M. *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 2809.
- 15) Lee, G. A. *Synthesis* **1982**, *6*, 508.
- 16) Clayden, J.; Greeves, N.; Warren, S. *Organic Chemistry* 2nd ed., Oxford UP: Oxford, pp. 903.
- 17) Nishiyama, H.; Arai, H.; Ohki, T.; Itoh, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5969.
- 18) Yoshimura, A.; Middleton, K. R.; Todora, A. D.; Kastern, B. J.; Koski, S. R.; Maskaev, A. V.; Zhdankin, V. V. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 4010.
- 19) Pérez, J. P.; Ramón, D. J. *ACS Sustainable Chem. Eng.* **2015**, *3*, 2343.
- 20) Kesornpun, C.; Aree, T.; Mahidol, C.; Ruchirawat, S.; Kittakoop, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 3997.
- 21) Jiang, D.; Peng, J.; Chen, Y. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1695.
- 22) Mikesell, J.; Mosher, M. D. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 1011.
- 23) Han, B.; Yang, X.; Fang, R.; Yu, W.; Wang, C.; Duan, X.; Liu, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 8816.
- 24) Dong, K.; Quin, H.; Liu, F.; Zhu, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 1419.
- 25) Dong, K.; Qin, H.; Bao, X.; Liu, F.; Zhu, C. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 5266.
- 26) Wang, L.; Chen, M.; Qi, L.; Xu, Z.; Li, W. *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 2056.
- 27) Chen, F.; Zhu, F.; Zhang, M.; Liu, R.; Yu, W.; Han, B. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 3255.
- 28) Xu, W. M.; Tanga, E.; Huang, X. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 501.
- 29) Corey, E. J.; Jautelat, M. *Tetrahedron Lett.* **1968**, *55*, 5787.
- 30) Freitas, C. S.; Barcellos, A. M.; Ricordi, V. G.; Pena, J. M.; Perin, G.; Jacob, R. G.; Lenardão E. J.; Alves D. *Green Chem.* **2011**, *13*, 2931.
- 31) Cox, P. A.; Reid, M.; Leach, A. G.; Campbell, A. D.; King, E. J.; Lloyd-Jones, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 13156.
- 32) Goldani, B.; Ricordi, V. G.; Seus, N.; Lenardão, E. J.; Schumacher, R. F.; Alves, D. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 11472.
- 33) Swatloski, R. P.; Holbrey, J. D.; Rogers, R. D. *Green Chem.* **2003**, *5*, 361.
- 34) Zimmermann, E. G.; Thurow, S.; Freitas, C. S.; Mendes, S. R.; Perin, G.; Alves, D.; Jacob, R. G.; Lenardão, E. J. *Molecules* **2013**, *18*, 4081
- 35) Thurow, S.; Penteadó, F.; Perin, G.; Jacob, R. G.; Alves, D.; Lenardão, E. J. *Green Chem.* **2014**, *16*, 3854.
- 36) Ho, Y.; Huang, Z.; Huang, X. *Synth. Commun.* **1989**, *19*, 1625.
- 37) Chieffi, A.; Menezes, P. H.; Comasseto, J.V. *Organometallics* **1997**, *16*, 809.
- 38) (a) Liu, Y.; Ao, J.; Paladhi, S.; Song, C. E.; Yan, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 16486. (b) Zhang, X.; Xiao, Z.; Zhuang, Y.; Wang, M.; Kang, Y. *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *12*, 1942. (c) Triandafillidi, I.; Kokotos, C. G. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 106.